

## **Экспрессия рецепторов глюкокортикоидов и интерлейкинов IL-1 $\beta$ и IL-6 в структурах мозга крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции: половые различия**

Ширенова С.Д., Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

## **Expression of receptors for glucocorticoids and interleukins IL-1 $\beta$ and IL-6 in brain structures of rats subjected to long-term social isolation: gender differences**

Shirenova S.D., Khlebnikova N.N., Krupina N.A.

Institute of General Pathology and Pathophysiology,  
Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Наличие социальных контактов является критически важным условием развития, функционирования организма, поддержания состояния здоровья и выживания для человека и других видов социально живущих млекопитающих. Напротив, социальная изоляция/депривация может приводить к возникновению нарушений психоэмоциональной сферы и развитию соматических расстройств [1]. Одним из ключевых механизмов воздействия социальной изоляции на организм является изменение реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) оси. В модельных экспериментах также показано, что социальная изоляция приводит к развитию иммуновоспалительных нарушений [2]. Важным аспектом изучения патофизиологических механизмов воздействия стресса социальной изоляции является сравнительный анализ таких нарушений у социально изолированных животных разного пола. В наших исследованиях показано, что многомесячная социальная изоляция приводит к более выраженным нарушениям обучения и пространственной памяти у самок крыс по сравнению с самцами [3].

**Цель работы** заключалась в выявлении половых различий в экспрессии рецепторов глюкокортикоидов (GR) и уровне цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в структурах мозга самцов и самок крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на 20 крысах популяции Wistar (10 самок, 10 самцов). Начиная с возраста 1 месяца, крысы опытной группы (5 самок и 5 самцов) содержали поодиночке в клетках размером 36,5×20,5×14,0 см до выведения из эксперимента. Крысы контрольной группы содержали в однополых

группах в клетках размером 57,0×37,0×19,0 см. Все процедуры и эксперименты на животных проводили в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016, под контролем Этического комитета ФГБНУ «НИИОПП». В возрасте крыс 10 месяцев животных декапитировали, мозг извлекали и на ледяной подложке выделяли гиппокамп, фронтальную кору и стриатум. Подготовленные пробы анализировали методом Вестерн-блот с использованием моноклональных антител к GR (G-5): sc-393232, IL-1 $\beta$  (B122): sc-12742 и IL-6 (10E5): sc-57315 («Santa Cruz Biotechnology Inc», США). Для оценки концентрации белка в образцах применили метод Брэдфорда, в качестве дополнительного контроля равномерности загрузки проб производили окрашивание нитроцеллюлозной мембраны на общий белок (Ponceau S) и измеряли экспрессию  $\beta$ -актина (белок внутреннего контроля). Для статистической обработки данных применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни с поправкой на множественность сравнения (FDR-контроль). Использовали алгоритмы программы Statistica 12.0.

**Результаты.** В гиппокампе самок, подвергнутых 9-месячной социальной изоляции, обнаружено снижение экспрессии IL-1 $\beta$  и IL-6 по сравнению с контрольной группой самок ( $U=1$ ,  $p=0,016$  и  $U=0$ ,  $p=0,008$ , соответственно). Изменений экспрессии GR после длительной социальной изоляции у самок не обнаружено ни в одной из исследованных структур мозга. В структурах мозга самцов не было выявлено изменений экспрессии интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-6, но обнаружены изменения экспрессии GR. В гиппокампе самцов опытной группы выявлено снижение экспрессии

GR ( $U=2, p=0,032$ ) по сравнению с контрольной группой. При этом во фронтальной коре мозга самцов, подвергнутых социальной изоляции, экспрессия GR была повышена ( $U=1,5, p=0,016$ ). В наших исследованиях в другой серии экспериментов, проведенных по схожей схеме, у самок также было выявлено повышение экспрессии GR во фронтальной коре после 5 и 9 месяцев социальной изоляции [4], что свидетельствует о наличии ответной реакции на стресс длительной социальной изоляции у крыс обоего пола.

Учитывая длительный срок социальной изоляции, на основании полученных данных можно полагать, что в ответ на это стрессогенное воздействие у животных разного пола включаются разные нейроиммунные механизмы, которые могут опосредовать адаптацию: у самок – снижение содержания провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в гиппокампе, а у самцов – снижение чувствительности этой структуры к глюкокортикоидам за счет снижения экспрессии GR в ней. Различие может быть связано с регуляторным действием половых стероидов на состояние ГГА-оси. Ранее мы высказывали предположение о том, что обнаруженные при длительной социальной изоляции различия в экспрессии предшественника нейротрофического фактора мозга proBDNF и пролилэндопептидазы PREP в мозге самцов и самок крыс могут отражать половые различия в механизмах адаптации крыс к длительной социальной изоляции [5]. У самок длительная социальная изоляция приводила к снижению экспрессии proBDNF во фронтальной коре, что, с учетом данных о включении механизмов апоптоза при социальной изоляции, можно, интерпретировать как адаптацию к проапоптотическому действию этого белка, а у самцов – к снижению экспрессии PREP в стриатуме, что могло вести к повышению содержания ее субстрата – нейротензина, нейропептида с антиапоптотическим действием. Результаты настоящей работы позволяют

дополнить высказанное ранее предположение о различиях в молекулярных механизмах адаптации животных разного пола к стрессу длительной социальной изоляции и включить в него различия в нейроиммунноэндокринных взаимодействиях.

**Заключение.** Длительная социальная изоляция приводит к изменениям экспрессии GR и провоспалительных цитокинов в структурах мозга крыс в зависимости от пола животных, что может отражать различия в состоянии ГГА-оси.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-315-90110) и государственного задания ФГБ-НУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (рег. № НИОКТР ААА-А-19-119100790089-5).*

### Список литературы

1. Holt-Lunstat J., Steptoe A. Social isolation: An underappreciated determinant of physical health. *Curr. Opin. Psychol.* 2022; 43: 232–237. DOI: 10.1016/j.copsyc.2021.07.012
2. Möller M., Du Preez J.L., Viljoen F.P., Berk M., Emsley R., Harvey B.H. et al. Social isolation rearing induces mitochondrial, immunological, neurochemical and behavioural deficits in rats, and is reversed by clozapine or N-acetyl cysteine. *Brain Behav. Immun.* 2013; 30: 156–167. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.12.011
3. Krupina N.A., Shirenova S.D., Khlebnikova N.N. Prolonged social isolation, started early in life, impairs cognitive abilities in rats depending on sex. *Brain Sci.* 2020; 10: 799. DOI: 10.3390/brainsci10110799
4. Ширинова С.Д., Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А. Экспрессия интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-6 и рецепторов глюкокортикоидов в структурах мозга самок крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции. В сб.: Современные проблемы системной регуляции физиологических функций Тезисы VI Международной междисциплинарной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика К. В. Судакова. Москва, 2022. 552–553 с.
5. Ширинова С.Д., Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А. Длительная социальная изоляция приводит к снижению экспрессии предшественника BDNF и пролилэндопептидазы в структурах мозга крыс. *Биохимия.* 2021; 86(6): 857–870. DOI: 10.31857/S0320972521060087