

УДК 616-092.9

Проявления нейровоспаления через 30 суток после экспериментальной черепно-мозговой травмы у крыс

Филатенкова Т.А., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Жаркова М.С.,
Дятлова А.С., Петрунина Е.Н., Серебряная Н.Б.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) часто приводит к прогрессирующему хроническому состоянию, обусловленному вторичным нейровоспалением с чередующимися волнами обострения и разрешения. Молекулярные и клеточные механизмы, определяющие прогрессирование невропатологии при ЧМТ, остаются всё ещё недостаточно изученными, что приводит к отсутствию эффективных методов лечения долгосрочных последствий ЧМТ.

Цель: определить особенности поведения животных, функциональное состояние лимфоцитов, экспрессию генов цитокинов и толл-подобного рецептора 4 (TLR4) в гипоталамусе травмированных крыс на 30-е сутки после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и изменение этих параметров после введения рекомбинантного рецепторного антагониста IL-1 (rIL-1RA).

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах линии Wistar. ЧМТ средней тяжести моделировали, используя модель «падающего груза». rIL-1RA вводили подкожно в дозе 50 мг/кг через 1 ч после ЧМТ, и далее ежедневно в течение двух суток. Поведенческие реакции изучали в тесте «Открытое поле». Определяли экспрессию генов IL-1 β , IL-10, TNF- α , TLR4 в гипоталамусе, а также пролиферативную и цитотоксическую активность лимфоцитов селезенки.

Результаты. На 30-е сутки после ЧМТ у животных наблюдали уменьшение дистанции и скорости движения, увеличение количества и длительности актов фризинга, уменьшение количества вертикальных стоек и обследованных отверстий. Активации или системного угнетения функции лимфоцитов не наблюдалось. В гипоталамусе экспрессия генов провоспалительных (IL-1 β , TNF- α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов, а также TLR4 была существенно повышена. Лечение препаратом rIL-1RA не приводило к коррекции поведенческих нарушений и не влияло на функции лимфоцитов, однако приводило к ещё большему повышению степени экспрессии генов исследованных цитокинов и существенному снижению степени экспрессии гена TLR4.

Заключение. Нейровоспаление после ЧМТ проявляется как поведенческими нарушениями, так и высокой экспрессией генов провоспалительных (IL-1 β , TNF- α) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов и TLR4 в гипоталамусе. Введение rIL-1RA в раннем посттравматическом периоде не предотвращает поведенческих нарушений на 30-е сутки после травмы, но в некоторой степени уменьшает гипоталамические нарушения.

Ключевые слова: экспериментальная черепно-мозговая травма; гипоталамус; тревожность; rIL-1RA; цитокины; TLR4.

Для цитирования: Филатенкова Т.А., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Жаркова М.С., Дятлова А.С., Петрунина Е.Н., Серебряная Н.Б. Проявления нейровоспаления через 30 суток после экспериментальной черепно-мозговой травмы у крыс. Патогенез. 2024; 22(1): 49-55.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.01.49-55

Для корреспонденции: Дятлова Анастасия Сергеевна, e-mail: me@diatlova.ru

Финансирование. Исследование профинансировано в рамках государственного задания FGWG-2022-0007.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 21.03.2024.

Manifestations of neuroinflammation 30 days after experimental traumatic brain injury in rats

Filatenkova T.A., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Zharkova M.S., Diatlova A.S., Petrunina E.N., Serebryanaya N.B.

Institute of Experimental Medicine, Akademika Pavlova Str. 12, St. Petersburg 197376, Russian Federation

Traumatic brain injury (TBI) often leads to the development of a progressive chronic painful condition, caused by secondary neuroinflammation with alternating waves of inflammation and resolution. The molecular and cellular mechanisms that determine the progression of neuropathology during TBI are poorly understood, that leads to the lack of effective treatment for the long-term consequences of TBI.

Aim: To determine the behavioral characteristics of animals, functional state of lymphocytes, cytokine and toll like receptor 4 (TLR4) gene expression in the hypothalamus of traumatized rats on the 30th day after traumatic brain injury and their changes after administration of recombinant receptor antagonist IL-1 (rIL-1RA).

Materials and methods: The study was performed on Wistar rats. A "weight-drop" model was used to induce moderate TBI. rIL-1RA (50 mg/kg) was administered subcutaneously 1 hour after TBI and then every day for 2 days. Behavioral reactions were assessed in the open field test. Gene expression of IL-1 β , IL-10, TNF α , TLR4 in the hypothalamus, as well as proliferative and cytotoxic activities of spleen lymphocytes were determined.

Results. On the 30th day after TBI, untreated animals showed reduced distance and speed of movement, increased frequency and duration of freezing acts, decreased number of vertical rears and explored holes. In the hypothalamus, the gene expression of cytokines was significantly higher in untreated rats compared to control animals, as well as TLR4 gene expression. Treatment with rIL-1RA had no influence on anxious behavior and lymphocytes functions, and led to elevated gene expression of cytokines, but decreased expression of TLR4 gene.

Conclusion: Persistent neuroinflammation on the 30th day after TBI is manifested by anxious behavior and high expression of cytokines and TLR4 genes in the hypothalamus. The administration of rIL-1RA in the early post-traumatic period does not prevent behavioral changes and to some extent reduces the hypothalamic disorders detected in injured animals.

Key words: experimental traumatic brain injury; hypothalamus; anxiety; rIL-1RA; cytokines; TLR4.

For citation: Filatenkova T.A., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Zharkova M.S., Diatlova A.S., Petrunina E.N., Serebryanaya N.B. [Manifestations of neuroinflammation 30 days after experimental traumatic brain injury in rats]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(1): 49-55. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.01.49-55

For correspondence: Diatlova Anastasiia Sergeevna, e-mail: me@diatlova.ru

Funding. The study was funded under the government assignment FGWG-2022-0007.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 21.03.2024.

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — одна из важнейших проблем современного здравоохранения, поскольку вызывает у значительной доли пострадавших стойкий функциональный неврологический дефицит, который может проявляться когнитивными проблемами, судорогами, нарушением двигательной функции [1] и долговременными психическими симптомами, такими как тревога, депрессия и когнитивная дисфункция [2]. При ЧМТ могут поражаться различные участки головного мозга, и, хотя участки вблизи места удара являются наиболее уязвимыми, повреждение затрагивает и другие (дистальные) области мозга, что определяет неоднородность течения посттравматического периода [3]. Исследования последних лет привели к изменению концепции посттравматических расстройств; теперь ЧМТ (от умеренной до тяжёлой) описывают как «начало хронического болезненного состояния с высоким уровнем индивидуальной вариабельности симптомов и прогрессированием» [4]. Хроническое болезненное состояние после ЧМТ обусловлено вторичным повреждением мозга, в основе которого лежит нейровоспаление с чередующимися волнами воспаления и разрешения [5]. Молекулярные и клеточные механизмы, определяющие прогрессирование невропатологии при ЧМТ, остаются всё ещё недостаточно изученными, что приводит к отсутствию эффективных методов лечения долгосрочных последствий ЧМТ.

Одним из общих этапов индукции нейровоспаления является повышение продукции интерлейкина 1 (IL-1) после ЧМТ эндотелиальными клетками, микроглией, астроцитами и периферическими иммунными клетками. IL-1 усиливает проницаемость гематоэнцефалического барьера, активирует иммунные клетки и изменяет пластичность нейронов [6]. Многочисленные экспериментальные данные показали, что при нокауте гена *IL-1*, ингибировании IL-1 β или при введении рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA) наблюдается нормализация поведенческих параметров, уменьшение зон поражения в мозге и ослабление воспалительной реакции после ЧМТ [7].

Полученные нами ранее данные позволили заключить, что введение препарата rIL-1RA в раннем пост-

травматическом периоде улучшает состояние животных, снижая активность первичного воспаления [8]. Однако дальнейшее наблюдение показало, что поведение травмированных пролеченных препаратом rIL-1RA крыс в более поздние сроки всё же отличается от поведения не травмированных животных.

Цель настоящего исследования — определить особенности поведения животных, функциональное состояние лимфоцитов, экспрессию гена *TLR4* и генов цитокинов *IL-1 β* , *IL-10*, *TNF- α* в гипоталамусе травмированных крыс на 30-е сутки после ЧМТ и их изменение после введения rIL-1RA.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 21 крысе-самце линии Wistar массой 280-330 г, возраст 18-22 недели. Животных содержали в условиях вивария при комнатной температуре с 12-часовым циклом свет/темнота, свободным доступом к воде и пище, на стандартной диете в соответствии с нормами содержания лабораторных животных.

В качестве модели механической травмы головного мозга использовали модель «падающего груза», также известную как «модель ударного ускорения» в собственной модификации, вызывающую в основном диффузное повреждение мозга: груз массой 115 г падал с высоты 120 см для нанесения травмы средней тяжести в центр теменной части головы животного [9]. Голова крысы была защищена металлической пластиной, предотвращая перелом свода черепа, удар падающего груза вызывал ударное ускорение, достаточное для повреждения ткани головного мозга. Все манипуляции проводились под эфирным наркозом [10].

Животных выводили из эксперимента путем декапитации с соблюдением правил эвтаназии согласно требованиям п. 12 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к животным. Все манипуляции, проводимые на животных, были рассмотрены и одобрены на заседании биоэтической комиссии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Протокол заседания №6/20 от 21.10.2020 г).

Для исследования эффектов действия препарата rIL-1RA были сформированы следующие экспериментальные группы: 1 — контрольные животные (кон-

троль, $n = 7$); 2 – животные, перенесшие ЧМТ (ЧМТ, $n = 7$); 3 – животные, перенесшие ЧМТ и получавшие rIL-1RA (ЧМТ + rIL-1RA, $n = 7$).

Препарат rIL-1RA (ГосНИИОЧБ, РФ, зарегистрирован в Госреестре лекарственных средств как ЛСР-007452/10 от 30.07.2010) вводили подкожно в дозе 50 мг/кг массы тела животного в 0,5 мл физиологического раствора через 1 час после ЧМТ и ещё дважды в течение последующих двух суток. Взятие материала для исследования осуществляли на 30-е сутки после ЧМТ. Контрольные животные получали инъекции физиологического раствора.

Изучение поведенческих реакций животных проводили в тесте «Открытое поле». Поведенческие реакции, такие как нахождение в секторах арены, средняя скорость передвижения, общая длина пройденного пути (пробег), а также показатели вертикальной двигательной активности, фризинга (реакции замирания) и груминга регистрировали и анализировали с использованием программного обеспечения Video-Mot 2 (TSESystems, Германия). Индекс активности рассчитывали как отношение времени в движении (отношение длины пробега к скорости) к времени, проведенному животными без движения.

Определение цитотоксической активности лимфоцитов. Выделенные из селезёнки и отмытые в физиологическом растворе лимфоциты разводили в среде RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированной фетальной сыворотки («Биолот», РФ). Клетки (1×10^5 клеток/мл) использовали для определения пролиферативной и цитотоксической активности. В качестве мишеней (2×10^4 клеток/лунку) для определения специфической цитотоксичности спленоцитов использовали клетки эритромиелоза человека К-562 (Институт цитологии РАН, РФ), которые поддерживали *in vitro* в среде RPMI-1640 с добавлением 10% фетальной сыворотки.

Определение пролиферативной активности лимфоцитов селезенки осуществляли при помощи реакции бласттрансформации при добавлении к пробам лектина Конканавалина А и рекомбинантного IL-1 β (ГосНИИОЧБ, РФ). После 72-часовой инкубации к спленоцитам добавляли ресазурин, пробы инкубировали ещё 4 часа. Флуоресценцию восстановленного красителя определяли с помощью планшетного флуориметра (POLARstar Omega, BMG Labtech) (возбуждение/эмиссия – 530/590 нм). Индекс стимуляции определяли как отношение показателя флуоресценции стимулированной пробы к показателю нестимулированной пробы.

Метод ОТ ПЦР в реальном времени. После декапитации у крыс извлекали гипоталамус. Выделение общего пула РНК проводили при помощи набора для выделения РНК (ООО «Биолабмикс»). Постановку ПЦР в реальном времени осуществляли с помощью готовой реакционной смеси производства фирмы «Синтол». Уровень экспрессии генов интереса определялся относительно экспрессии гена *rps18* с использованием метода 2- $\Delta\Delta C_q$. Специфичность продуктов ПЦР

контролировали по кривым плавления. Для проведения реакции использовали праймеры производства лаборатории «Бигль» (IL-1 β : F - tacctgtcctgtgtgatgaa, R - gatgtgctgatgtaccagt; IL-10: F - gaagaccctctggatacagctgc, R - tgctccactgccttgctttt; TNF α : F - tcgagtgacaagcccgtagc, R - ctcagccactccagctgctc; TLR4: F - cctgaagatcttaagaagctat, R - cctgtcttcaattgtctcaat; *rps18*: F - ttttggggccttcgtgtccg, R - cagcaaaggcccaagactcat).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 20.0. В связи с малым размером сравниваемых выборок использовали непараметрические методы. Для сравнения групп применяли критерий Краскала–Уоллиса; различия считали значимыми при $p < 0,05$. Апостериорный анализ проводили с использованием *U*-критерия Манна–Уитни с поправкой Холма–Бонферрони. Усреднённые данные в таблицах представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – верхний и нижний квартили. На графике, иллюстрирующем относительные уровни экспрессии генов, представлены стандартные коробчатые диаграммы, отражающие значения медианы, верхнего и нижнего квартилей ($Q1$, $Q3$), а также минимальное и максимальное значения выборок.

Результаты исследования

На 30-е сутки после ЧМТ у травмированных животных наблюдали снижение двигательной активности, что выражалось в уменьшении дистанции пройденного пути в тесте «Открытое поле», снижении скорости движения, количества выходов и времени нахождения в центре арены по сравнению с группой контрольных животных. При этом время без движения существенно увеличивалось, что привело к падению интегрального индекса активности. Примененная схема лечения не приводила к нормализации исследованных параметров двигательной активности (табл. 1).

Значительное увеличение количества и продолжительности актов фризинга свидетельствует о том, что у животных в данный период наблюдается тревожное поведение. Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют, что после ЧМТ у травмированных крыс параметры исследовательской активности были также существенно нарушены. Увеличение тревожности было наиболее выраженным в группе крыс, пролеченных препаратом rIL-1RA, в то время как параметры исследовательской активности оставались сниженными. Таким образом, проведенное лечение в ранний посттравматический период не приводило к коррекции поведенческих показателей.

В этот же период после ЧМТ цитотоксическая активность естественных киллеров, как и пролиферативная активность лимфоцитов селезенки в обеих группах травмированных крыс не отличались от таковых у контрольных животных (табл. 2), то есть функции лимфоцитов врожденного и адаптивного иммунитета по пере-

численным параметрам на 30-е сутки после ЧМТ не были нарушены.

Для определения причин поведенческих нарушений в среднесрочный период (30-е сутки) после ЧМТ мы исследовали в гипоталамусе экспрессию генов цитокинов, связанных с воспалением, и гена TLR4, который, как показано, опосредует глиальную фагоцитарную активность и продукцию воспалительных цитокинов при нейровоспалении [11].

Представленные на рис. 1 данные свидетельствуют, что экспрессия генов цитокинов, контролирующей активность воспаления, как позитивно (*IL-1 β* , *TNF- α*), так и негативно (*IL-10*), была существенно выше у травмированных животных, по сравнению с контрольными, также как экспрессия гена TLR4. Проведенное лечение препаратом *gIL-1RA* приводило к ещё большему повышению степени экспрессии генов исследованных цитокинов, но существенному снижению экспрессии гена *TLR4*.

Суммируя полученные данные, можно заключить, что на 30-й день после ЧМТ не наблюдалось активации или системного угнетения функции лимфоцитов. Однако нарушение поведенческих параметров и повышенные экспрессии генов цитокинов в гипоталамусе крыс

после ЧМТ, как нелеченых, так и пролеченных препаратом *gIL-1RA*, свидетельствует о наличии вторичного нейровоспалительного процесса. По-видимому, введение препарата *gIL-1RA* коротким курсом в раннем посттравматическом периоде не предотвращает вторичный нейровоспалительный процесс.

Обсуждение

Модели на грызунах считаются оптимальными для изучения последствий ЧМТ, поскольку они обеспечивают уровень контроля, который трудно достичь в клинических исследованиях, однако они имеют свои ограничения [12]. Одной из проблем при моделировании ЧМТ на грызунах считается отсутствие возможностей воссоздания различных долгосрочных посттравматических заболеваний. Однако в последние годы появляются публикации, в которых прослеживаются долгосрочные посттравматические события. Так, на модели умеренной ЧМТ у мышей показано, что ЧМТ усиливает риск развития периферической боли и депрессивно-подобного поведения, начиная с 6 месяцев после травмы [13]. На модели ЧМТ у крыс показано, что даже лёгкая ЧМТ приводит к хронической когнитивной дисфунк-

Таблица 1.

Поведение животных в тесте «Открытое поле» на 30-е сутки после экспериментальной черепно-мозговой травмы, Ме [Q1; Q3].

Показатель в группах	Контроль (n = 7)	ЧМТ (n = 7)	ЧМТ+ <i>gIL-1RA</i> (n = 7)
Длина пробега, м	22,7 [22,5; 24,6]	11,0 [9,4; 14,1] *	9,4 [2,7; 15,6] *
Средняя скорость, см/с	7,6 [7,5; 8,2]	3,7 [3,1; 4,7] *	3,1 [0,9; 19,5] *
Количество выходов в центр	9,0 [7,5; 11,0]	2,0 [1,0; 5,0] *	2,0 [1,0; 7,0] *
Время в центре, сек	34,0 [20,5; 48,3]	5,0 [1,5; 21,5] *	2,0 [1,0; 17,0] *
Время без движения, сек	107,0 [86,5; 122,0]	165,0 [154,0; 183,0] *	144,0 [136,0; 257,0] *
Количество актов груминга	4,0 [1,5; 4,5]	6,0 [3,0; 7,5]	2,5 [1,0; 4,5]
Время груминга, сек	12,0 [2,3; 15,8]	20,0 [18,0; 38,0]	16,5 [3,5; 48,0]
Количество актов фризинга	2,0 [1,0; 2,5]	12,0 [7,0; 17,5] *	15,0 [9,0; 15,0] *
Время фризинга, сек	1,0 [1,0; 1,8]	15,5 [9,8; 22,8] *	33,0 [31,0; 52,0] **
Количество вертикальных стоек с опорой	14,0 [12,0; 16,0]	5,5 [3,5; 6,0] *	4,0 [1,0; 6,0] *
Количество вертикальных стоек без опоры	8,0 [4,0; 8,5]	1,0 [0,3; 2,5]	1,0 [0,0; 3,0]
Количество обследованных отверстий	16,0 [14,5; 16,5]	5,0 [2,8; 6,5] *	1,0 [0,0; 2,0] **
Индекс активности	2,8 [2,5; 3,5]	1,8 [1,6; 1,9] *	2,1 [1,2; 2,2] *

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными, # – $p < 0,05$ по сравнению с ЧМТ.

Таблица 2.

Цитотоксическая активность и индекс стимуляции лимфоцитов у крыс на 30-е сутки после черепно-мозговой травмы и введения препарата *gIL-1RA*, Ме [Q1; Q3].

Экспериментальная группа	Цитотоксическая активность спленоцитов	Индекс стимуляции спленоцитов
Контроль (n = 7)	12,0 [11,1; 13,0]	2,3 [2,1; 2,8]
ЧМТ (n = 7)	12,0 [10,5; 12,5]	1,8 [1,6; 2,0]
ЧМТ + <i>gIL-1RA</i> (n = 7)	12,0 [11,1; 12,2]	2,1 [1,6; 2,3]

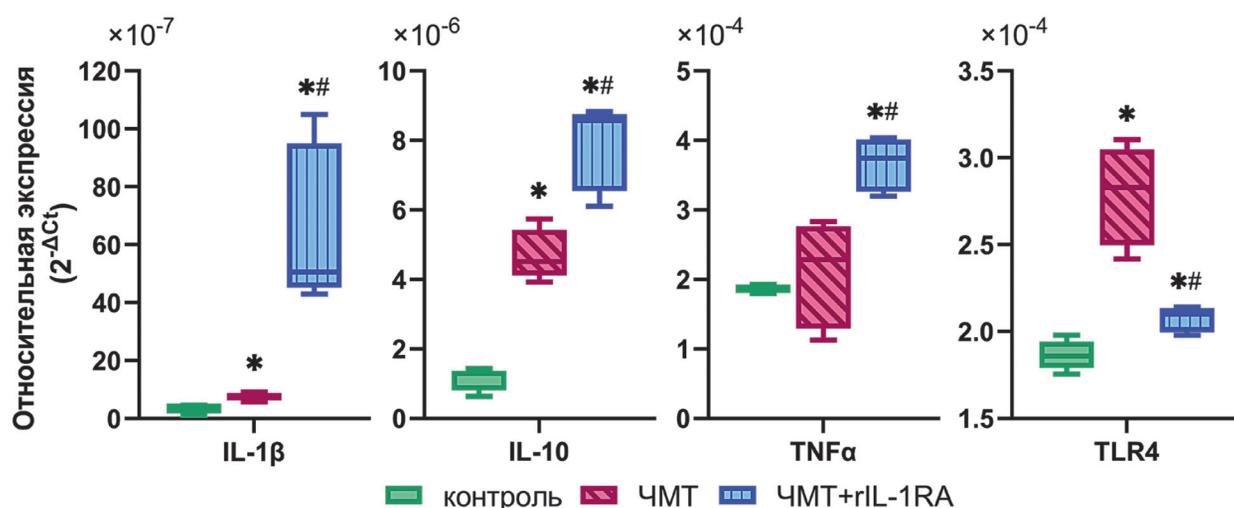


Рис. 1. Экспрессия генов цитокинов и *TLR4* в гипоталамусе животных на 30-е сутки после экспериментальной черепно-мозговой травмы. Статистическая значимость: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными, # – $p < 0,05$ по сравнению с группой черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

ции, которая проявляется через 3 месяца и сохраняется через 6 месяцев после травмы [14]. Эти данные побудили нас к изучению состояния крыс через 30 суток после ЧМТ. В данном исследовании использована модель «падающего груза», позволяющая получать диффузную ЧМТ средней степени тяжести [9]. Ранее нами было показано, что введение препарата rIL-1RA в ранний посттравматический период (от первого часа после ЧМТ до 3 суток после ЧМТ) приводило к существенному улучшению, вплоть до нормализации ряда изучаемых параметров уже к 14-м суткам после травмы, что позволило предположить, что развитие вторичного нейровоспаления будет приостановлено или, как минимум, смягчено [8].

Несмотря на отсутствие признаков системных нарушений функций иммунной системы, результаты исследования экспрессии генов цитокинов в ткани гипоталамуса на 30-е сутки свидетельствуют о том, что процессы вторичного нейровоспаления активно продолжают в ЦНС даже при применении rIL-1RA. Наблюдение за поведением травмированных и пролеченных животных показало, что на 30-е сутки после ЧМТ у них наблюдаются существенные поведенческие нарушения, причем реакция страха (фризинг) была даже более выражена у пролеченных травмированных животных.

Гипоталамус является нейроэндокринным центром ЦНС, который управляет основными поведенческими процессами и поддерживает гомеостаз. В латеральной части гипоталамуса выявлен широкий спектр нейронов, включая ГАМКергические и глутаматергические [15]. Дисрегуляция взаимодействия между этими нейронами признана механизмом, определяющим тревожное поведение [16]. Полученные нами данные о повышении экспрессии генов воспалительных цитокинов в гипоталамусе и сохранении тревожного поведения под-

тверждает связь гипоталамических нарушений с проявлениями тревожности.

На 30-е сутки после ЧМТ экспрессия гена *TLR4* в гипоталамусе у животных, пролеченных rIL-1RA, была достоверно ниже, чем у нелеченых животных. Известно, что *TLR4* экспрессируется в ЦНС на нейронах, астроцитах и микроглии. Активация *TLR4* связана с индукцией иммунной и воспалительной реакции на повреждение, причем этот ответ является самозавершающимся, и обычно проходит после устранения тканевого повреждения [17]. У мышей с церебральным кровоизлиянием показано снижение экспрессии *TLR4*, которое достигалось при использовании одновременно двух препаратов, rIL-1RA и R-7050, что позволяло достигнуть хороших терапевтических эффектов [18]. Полученные нами данные о снижении экспрессии гена *TLR4* в гипоталамусе животных, пролеченных rIL-1RA, на 30-е сутки после ЧМТ по сравнению с травмированными животными позволяют предположить, что вслед за снижением экспрессии *TLR4* можно ожидать и снижения экспрессии генов воспалительных цитокинов. Возможно, создание новых лечебных стратегий, сочетающих комплекс цитокиновых и иммуностропных препаратов в более длительных лечебных программах, позволит достичь лучших результатов в предотвращении долгосрочных посттравматических заболеваний, ассоциированных со вторичным нейровоспалением.

Заключение

В представленной модели диффузной ЧМТ средней тяжести у крыс на 30-е сутки наблюдается тревожное поведение и снижение исследовательской активности. Продолжающиеся нейровоспалительные процессы проявляются высокой экспрессией цитокинов, связанных

с воспалением, и увеличением экспрессии *TLR4* в гипоталамусе. Введение препарата *gIL-1RA* в раннем посттравматическом периоде не предотвращает поведенческих нарушений, но в некоторой степени уменьшает гипоталамические нарушения, выявленные у травмированных нелеченых животных.

Авторский вклад: Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Серебряная Н.Б. – разработка концепции и дизайна; Шанин С.Н., Филатенкова Т.А., Петрунина Е.Н. – получение данных, Фомичева Е.Е., Жаркова М.С., Филатенкова Т.А., Дятлова А.С. – анализ и интерпретация данных; Филатенкова Т.А., Серебряная Н.Б. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Список литературы

1. Marklund N., Hillered L. Animal modelling of traumatic brain injury in preclinical drug development: where do we go from here? *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164(4): 1207–1229. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01163.x
2. Ren D., Fan J., Puccio A. M., Okonkwo D. O., Beers S. R., Conley Y. Group-based trajectory analysis of emotional symptoms among survivors after severe traumatic brain injury. *J. Head Trauma Rehabil.* 2017; 32(6): E29–E37. DOI: 10.1097/htr.0000000000000294
3. Giordano K.R., Law L.M., Henderson J., Rowe R.K., Lifshitz J. Time Course of Remote Neuropathology Following Diffuse Traumatic Brain Injury in the Male Rat. *Exp. Neurobiol.* 2022; 31(2): 105–115. DOI: 10.5607/en21027
4. Svingos A.M., Asken B.M., Jaffee M.S., Bauer R.M., Heaton S.C. Predicting long-term cognitive and neuropathological consequences of moderate to severe traumatic brain injury: Review and theoretical framework. *J. Clin. Exp. Neuropsych.* 2019; 41(8): 775–785. DOI: 10.1080/13803395.2019.1620695
5. Ma X., Aravind A., Pfister B.J., Chandra N., Haorah J. Animal Models of Traumatic Brain Injury and Assessment of Injury Severity. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56(8): 5332–5345. DOI: 10.1007/s12035-018-1454-5
6. Vincent J.C., Garnett C.N., Watson J.B., Higgins E.K., Macheda T., Sanders L., Roberts K.N., Shahidehpour R.K., Blalock E.M., Quan N., Bachstetter A.D. IL-1R1 signaling in TBI: assessing chronic impacts and neuroinflammatory dynamics in a mouse model of mild closed-head injury. *J. Neuroinflammation.* 2023; 20(1): 248. DOI: 10.1186/s12974-023-02934-3
7. Lindblad C., Rostami E., Helmy A. Interleukin-1 Receptor Antagonist as Therapy for Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics.* 2023; 20(6): 1508–1528. DOI: 10.1007/s13311-023-01421-0
8. Фомичева Е.Е., Шанин С.Н., Филатенкова Т.А., Новикова Н.С., Дятлова А.С., Ищенко А.М., Серебряная Н.Б. Коррекция поведенческих нарушений и состояния микроглии рекомбинантным антагонистом рецептора IL-1 (IL-1Ra) при экспериментальной черепно-мозговой травме. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова.* 2022; 108(10): 1264–1278. DOI: 10.31857/S0869813922100077
9. Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Филатенкова Т.А., Серебряная Н.Б. Коррекция нарушений нейроиммунных взаимодействий при экспериментальной черепно-мозговой травме препаратом рекомбинантного интерлейкина-2. *Медицинская иммунология.* 2018; 20(2): 171–178. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-171-178
10. Якубовский А.П., Жмайлик Р.Р. Метод проведения эфирного наркоза по закрытому контуру в эксперименте. *Смоленский медицинский альманах.* 2015; 1(1): 149–150.
11. Jiang H., Wang Y., Liang X., Xing X., Xu X., Zhou C. Toll-Like Receptor 4 Knockdown Attenuates Brain Damage and Neuroinflammation After Traumatic Brain Injury via Inhibiting Neuronal Autophagy and Astrocyte Activation. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018; 38(5): 1009–1019. DOI: 10.1007/s10571-017-0570-5
12. Deshetty U.M., Periyasamy P. Potential Biomarkers in Experimental Animal Models for Traumatic Brain Injury. *J. Clin. Med.* 2023; 12(12): 3923. DOI: 10.3390/jcm12123923

13. Stelfa G., Svalbe B., Vavers E., Duritis I., Dambrova M., Zvejniece L. Moderate traumatic brain injury triggers long-term risks for the development of peripheral pain sensitivity and depressive-like behavior in mice. *Front. Neur.* 2022; 13: 985895. DOI: 10.3389/fneur.2022.985895
14. Griffiths D.R., Law L.M., Young C., Fuentes A., Truran S., Karmanova N., Bell L.C., Turner G., Emerson H., Mastroeni D., Gonzales R.J., Reaven P.D., Quarles C.C., Migrino R.Q., Lifshitz J. Chronic Cognitive and Cerebrovascular Function after Mild Traumatic Brain Injury in Rats. *J. Neurotrauma.* 2022; 39(19–20): 1429–1441. DOI: 10.1089/neu.2022.0015
15. Miao H.T., Song R.X., Xin Y., Wang L.Y., Lv J.M., Liu N.N., Wu Z.Y., Zhang W., Li Y., Zhang D.X., Zhang L.M. Spautin-1 Protects Against Mild TBI-Induced Anxiety-Like Behavior in Mice via Immunologically Silent Apoptosis. *Neuromolecular Med.* 2023; 25(3): 336–349. DOI: 10.1007/s12017-023-08737-2
16. Pollack M. H., Jensen J. E., Simon N. M., Kaufman R. E., Renshaw P. F. High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: Response to treatment with levetiracetam. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008; 32(3): 739–743. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.11.023
17. Dabi Y.T., Ajagbe A.O., Degechisa S.T. Toll-like receptors in pathogenesis of neurodegenerative diseases and their therapeutic potential. *Immun. Inflamm. Dis.* 2023; 11(4): e839. DOI: 10.1002/iid3.839
18. Fei X., He Y., Chen J., Man W., Chen C., Sun K., Ding B., Wang C., Xu R. The role of Toll-like receptor 4 in apoptosis of brain tissue after induction of intracerebral hemorrhage. *J. Neuroinflammation.* 2019; 16(1): 234. DOI: 10.1186/s12974-019-1634-x

References

1. Marklund N., Hillered L. Animal modelling of traumatic brain injury in preclinical drug development: where do we go from here? *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164(4): 1207–1229. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01163.x
2. Ren D., Fan J., Puccio A. M., Okonkwo D. O., Beers S. R., Conley Y. Group-based trajectory analysis of emotional symptoms among survivors after severe traumatic brain injury. *J. Head Trauma Rehabil.* 2017; 32(6): E29–E37. DOI: 10.1097/htr.0000000000000294
3. Giordano K.R., Law L.M., Henderson J., Rowe R.K., Lifshitz J. Time Course of Remote Neuropathology Following Diffuse Traumatic Brain Injury in the Male Rat. *Exp. Neurobiol.* 2022; 31(2): 105–115. DOI: 10.5607/en21027
4. Svingos A.M., Asken B.M., Jaffee M.S., Bauer R.M., Heaton S.C. Predicting long-term cognitive and neuropathological consequences of moderate to severe traumatic brain injury: Review and theoretical framework. *J. Clin. Exp. Neuropsych.* 2019; 41(8): 775–785. DOI: 10.1080/13803395.2019.1620695
5. Ma X., Aravind A., Pfister B.J., Chandra N., Haorah J. Animal Models of Traumatic Brain Injury and Assessment of Injury Severity. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56(8): 5332–5345. DOI: 10.1007/s12035-018-1454-5
6. Vincent J.C., Garnett C.N., Watson J.B., Higgins E.K., Macheda T., Sanders L., Roberts K.N., Shahidehpour R.K., Blalock E.M., Quan N., Bachstetter A.D. IL-1R1 signaling in TBI: assessing chronic impacts and neuroinflammatory dynamics in a mouse model of mild closed-head injury. *J. Neuroinflammation.* 2023; 20(1): 248. DOI: 10.1186/s12974-023-02934-3
7. Lindblad C., Rostami E., Helmy A. Interleukin-1 Receptor Antagonist as Therapy for Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics.* 2023; 20(6): 1508–1528. DOI: 10.1007/s13311-023-01421-0
8. Fomicheva E.E., Shanin S.N., Filatenkova T.A., Novikova N.S., Dyatlova A.S., Ishchenko A.M., Serebryanaya N.B. [Correction of behavioral disorders and microglial state with recombinant IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in experimental traumatic brain injury]. *Rossiyskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova [I.M. Sechenov Russian Physiological Journal].* 2022; 108(10): 1264–1278. DOI: 10.31857/S0869813922100077 (in Russian)
9. Shanin S.N., Fomicheva E.E., Filatenkova T.A., Serebryanaya N.B. [Correction of disorders of neuroimmune interactions in experimental traumatic brain injury with a drug of recombinant interleukin-2]. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology].* 20(2): 171–178. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-171-178 (in Russian)
10. Yakubovsky A.P., Zhmaylik R.R. [Method of conducting ether anesthesia on a closed circuit in an experiment]. *Smolenskii meditsinskii al'manakh [Smolensk Medical Almanac].* 2015; 1(1): 149–150. (in Russian).

11. Jiang H., Wang Y., Liang X., Xing X., Xu X., Zhou C. Toll-Like Receptor 4 Knockdown Attenuates Brain Damage and Neuroinflammation After Traumatic Brain Injury via Inhibiting Neuronal Autophagy and Astrocyte Activation. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018; 38(5): 1009–1019. DOI: 10.1007/s10571-017-0570-5
12. Deshetty U.M., Periyasamy P. Potential Biomarkers in Experimental Animal Models for Traumatic Brain Injury. *J. Clin. Med.* 2023; 12(12): 3923. DOI: 10.3390/jcm12123923
13. Stelfa G., Svalbe B., Vavers E., Duritis I., Dambrova M., Zvejniece L. Moderate traumatic brain injury triggers long-term risks for the development of peripheral pain sensitivity and depressive-like behavior in mice. *Front. Neur.* 2022; 13: 985895. DOI: 10.3389/fneur.2022.985895
14. Griffiths D.R., Law L.M., Young C., Fuentes A., Truran S., Karamanova N., Bell L.C., Turner G., Emerson H., Mastroeni D., Gonzales R.J., Reaven P.D., Quarles C.C., Migrino R.Q., Lifshitz J. Chronic Cognitive and Cerebrovascular Function after Mild Traumatic Brain Injury in Rats. *J. Neurotrauma.* 2022; 39(19–20): 1429–1441. DOI: 10.1089/neu.2022.0015
15. Miao H.T., Song R.X., Xin Y., Wang L.Y., Lv J.M., Liu N.N., Wu Z.Y., Zhang W., Li Y., Zhang D.X., Zhang L.M. Spautin-1 Protects Against Mild TBI-Induced Anxiety-Like Behavior in Mice via Immunologically Silent Apoptosis. *Neuromolecular Med.* 2023; 25(3): 336–349. DOI: 10.1007/s12017-023-08737-2
16. Pollack M. H., Jensen J. E., Simon N. M., Kaufman R. E., Renshaw P. F. High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: Response to treatment with levetiracetam. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008; 32(3): 739–743. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.11.023
17. Dabi Y.T., Ajagbe A.O., Degechisa S.T. Toll-like receptors in pathogenesis of neurodegenerative diseases and their therapeutic potential. *Immun. Inflamm. Dis.* 2023; 11(4): e839. DOI: 10.1002/iid3.839
18. Fei X., He Y., Chen J., Man W., Chen C., Sun K., Ding B., Wang C., Xu R. The role of Toll-like receptor 4 in apoptosis of brain tissue after induction of intracerebral hemorrhage. *J. Neuroinflammation.* 2019; 16(1): 234. DOI: 10.1186/s12974-019-1634-x

Сведения об авторах:

Филатенкова Татьяна Александровна — научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0002-6911-7456>

Шанин Сергей Николаевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0001-8829-6552>

Фомичева Елена Евгеньевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0001-9271-9757>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0003-3352-8197>

Дятлова Анастасия Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории противоопухолевых пептидных препаратов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0003-1904-0697>

Петрунина Евгения Николаевна — лаборант-исследователь отдела общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0009-0001-1011-6774>

Серебряная Наталья Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией общей иммунологии отдела иммунологии, ведущий научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0002-2418-9368>