

Эффект нокаута фактора некроза опухоли в регуляции чувствительности к однократному введению бактериального липополисахарида у мышей: роль серотониновой системы мозга

Научный руководитель – Базовкина Дарья Владимировна

Першина Арина Владимировна

Студент (магистр)

Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук,

Новосибирск, Россия

E-mail: june38@yandex.ru

Фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) - плейотропный цитокин, играет важную роль в процессах иммунитета. Введение липополисахарида (ЛПС, токсичный компонент оболочки грамотрицательных бактерий) у грызунов приводит к активации иммунной системы и синтезу провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF) в центральной нервной системе. Эти процессы провоцируют развитие «болезненного поведения»: снижение двигательной и исследовательской активностей, усиление индексов депрессивно-подобного поведения. Ранее нами был обнаружен каталептогенный эффект однократной инъекции ЛПС у мышей некаталептических линий. Также введение этого токсина изменяет метаболизм серотониновой (5-НТ) системы мозга у грызунов.

Целью было изучение влияния однократного введения ЛПС на поведение, маркеры острого нейровоспаления и функциональное состояние 5-НТ нейромедиаторной системы у мышей с нокаутом TNF и дикого типа (линия C57Bl/6). Эффект ЛПС (50 и 200 мкг/кг в/б, контрольным группам - физ. раствор) оценивали через 3 часа после введения на 1) поведение (тесты «открытое поле», «принудительное плавание», щипковой катаlepsии), 2) уровень мРНК генов, кодирующих IL-1, IL-6, серотониновые 5-НТ1А и 5-НТ2А рецепторы, в мозге, 3) содержание серотонина и его основного метаболита 5-НИАА в различных структурах мозга.

В тесте «открытое поле» однократное введение обеих доз ЛПС приводило к снижению длины пройденного пути ($p < 0.001$) и числа вертикальных стоек ($p < 0.01$) у мышей дикого типа, но не у нокаутов. ЛПС в дозе 200 мкг/кг вызывал длительное замирание ($p < 0.05$) в тесте щипковой катаlepsии только у мышей дикого типа.

Высокая доза (200 мкг/кг) ЛПС вызывала повышение уровня мРНК гена IL-1 в гипоталамусе ($p < 0.05$), среднем мозге ($p < 0.05$) и гиппокампе ($p < 0.05$) мышей дикого типа и в гипоталамусе ($p < 0.05$) и среднем мозге ($p < 0.01$) мышей с нокаутом TNF, а низкая доза (50 мкг/кг) - в гипоталамусе ($p < 0.05$) мышей дикого типа. ЛПС в дозе 200 мкг/кг приводил к повышению уровня мРНК гена IL-6 в гипоталамусе ($p < 0.05$), среднем мозге ($p < 0.05$), гиппокампе ($p < 0.05$) и префронтальной коре ($p < 0.05$) у мышей дикого типа.

После введения ЛПС (200 мкг/кг) было найдено повышение уровня мРНК гена 5-НТ2А рецептора в среднем мозге ($p < 0.01$) у мышей с нокаутом TNF. ЛПС повышал индекс метаболизма серотонина (5-НИАА/5-НТ) в гипоталамусе ($p < 0.05$ для дозы 50 мкг/кг, $p < 0.01$ для дозы 200 мкг/кг), префронтальной коре ($p < 0.01$ для дозы 200 мкг/кг), среднем мозге ($p < 0.01$ для дозы 50 мкг/кг, $p < 0.001$ для дозы 200 мкг/кг) у мышей с нокаутом ФНО и гиппокампе у мышей обеих линий ($p < 0.05$ для обеих доз у дикого типа, $p < 0.05$ для дозы 50 мкг/кг, $p < 0.01$ для дозы 200 мкг/кг у нокаутов).

Таким образом, мыши с нокаутом TNF менее чувствительны к однократному введению ЛПС на уровне поведения и экспрессии маркеров воспаления, что сопровождается усилением метаболизма 5-НТ в мозге.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 18-04-01244.