

Секция «Фундаментальная медицина»

Молекулярно-клеточные механизмы формирования отдаленного когнитивного дефицита, вызванного неонатальным повышением уровня интерлейкина-1 β

Трофимов Александр Николаевич

Аспирант

ФГБУ "НИИ экспериментальной медицины" СЗО РАМН, Физиологический отдел им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: atr1707@mail.ru

Известно, что в формировании когнитивного дефицита, наблюдаемого, в частности, при синдроме дефицита внимания, важную роль играют различные виды патологии, перенесенные в перинатальный период: инфекционные заболевания, родовые травмы, гипоксические повреждения мозга [3]. Эти патологические состояния сопровождаются повышением продукции провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) клетками иммунной и нервной систем. В исследованиях, проведенных *in vitro*, было показано ИЛ-1 β -индуцированное нарушение развития эмбриональных нейронов [1], однако отдаленные изменения поведения, возникающие при повышении уровня этого цитокина в раннем возрасте, изучены недостаточно.

В данной работе проведен анализ нарушений различных видов памяти, возникающих у экспериментальных животных (крыс-самцов Вистар) вследствие введения ИЛ-1 β в раннем возрасте, а также исследованы возможные механизмы выявленных нарушений. Показано, что введение ИЛ-1 β в течение 3 недели жизни (возрастной аналог перинатального периода у человека) приводит к отдаленному (выявляемому у взрослых крыс) нарушению пространственной памяти (в водном лабиринте Морриса) и условно-рефлекторной деятельности (наблюдаемой при выработке условных рефлексов активного и пассивного избегания – УРАИ и УРПИ). Во всех тестах сильнее изменяются показатели долговременной, а не краткосрочной памяти.

В качестве возможных механизмов выявленных когнитивных дисфункций изучены нарушения функционирования дофаминэргической системы мозга и экспрессии в клетках гиппокампа генов, вовлеченных в регуляцию нейропластичности, – *Timp1* и *Fgf2* [2, 4]. Исследования проведены в обычных условиях и при когнитивной нагрузке (выработке УРАИ) методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и ПЦР в реальном времени.

В фоне (без когнитивной нагрузки) опытные крысы имеют пониженный уровень дофамина и его метаболизма (ДОФУК/ДА), а при когнитивной нагрузке, напротив, более высокое содержание ДОФУК и повышенный уровень метаболизма дофамина во фронтальной коре. При выработке УРАИ у опытных животных наблюдается повышение экспрессии генов *D4* рецепторов в гиппокампе и фронтальной коре, *D2S* и *D3* – в гиппокампе и *COMT* – во фронтальной коре. В стриатуме достоверных изменений по изученным показателям не выявлено.

В фоне содержание мРНК генов *Timp1* и *Fgf2* не различается в гиппокампе опытных и контрольных животных. Однако в условиях когнитивной нагрузки взрослые крысы, которым вводили ИЛ-1 β в течение 3 недели жизни, отличаются снижением уровня продукции в гиппокампе мРНК данных генов.

Описанные изменения являются вероятными патогенетическими механизмами нарушений когнитивных функций, выявленных у взрослых животных, имевших повышенный уровень ИЛ-1 β в течение 3 недели жизни. Полученные данные могут быть положены в основу разработки новых методов профилактики и лечения когнитивных расстройств, возникающих при различных перинатальных повреждениях центральной нервной системы.

Литература

1. Gilmore J.H. Prenatal infection and risk for schizophrenia: IL-1 β , IL-6, and TNF α inhibit cortical neuron dendrite development // *Neuropsychopharmacology*. 2004. V. 29. P. 1221-1229.
2. Jourquin J. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) modulates neuronal death, axonal plasticity, and learning and memory // *European Journal of Neuroscience*. 2005. V. 22. No. 10. P. 2569-2578.
3. Millichap J.G. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder // *Pediatrics*. 2008. V. 121. No. 2. P. e358-e365.
4. Rai K.S. Enhanced production and dendritic growth of new dentate granule cells in the middle-aged hippocampus following intracerebroventricular FGF-2 infusions // *European Journal of Neuroscience*. 2007. V. 26. No. 7. P. 1765-1779.