

ВЛИЯНИЕ РИФАМПИЦИНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ СИСТЕМЫ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЯТ С ПРЕНАТАЛЬНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ АЛКОГОЛЯ

Айрапетов М.И.^{1,2}, Ереско С.О.¹, Михайлова А.А.¹, Суханова Д.Д.¹,
Игнатова П.Д.¹, Лебедев А.А.¹, Бычков Е.Р.¹, Шабанов П.Д.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Поступление алкоголя в организм во время беременности может отразиться на нормальном ходе эмбрионального развития плода, что приведет к формированию симптомов фетального алкогольного спектра нарушений (ФАСН). Имеются сведения о том, что при ряде пренатальных патологических состояниях наблюдаются изменения в регуляции механизмов экспрессии ряда про- и противовоспалительных цитокинов. В нашем исследовании мы сосредоточили внимание на изучении уровня экспрессии ряда генов про- и противовоспалительных цитокинов в переднем и височном отделах мозга крысят в постнатальном периоде развития при моделировании пренатального воздействия алкоголя (ПВА). Также оценили уровень экспрессии генов, которые ассоциированы с регуляцией экспрессией генов про- и противовоспалительных цитокинов. Кроме того, в задачи нашего исследования входило произвести фармакологическую коррекцию наблюдаемых изменений потенциальным фармакологическим агентом — рифампицином, который по данным других исследований оказывал нейропротекторный эффект. Моделирование ПВА осуществлялось путем спаивания беременных самок крыс 15%-ным раствором этанола на протяжении всей беременности. Инъекции выполнялись крысятам с 1-го по 7-й постнатальные дни. Забор структур мозга для анализа экспрессии генов осуществлялся на 8-е постнатальные сутки. Результаты исследования показали наличие изменений в экспрессии генов *Tlr3* и *Tlr4* на 8-е сутки постнатального развития в передней и височной долях головного мозга. Экспрессия генов *Mycd88* и *Ticam* имела разнонаправленные изменения среди исследуемых структур мозга крысят с ПВА. Отмечен повышенный уровень мРНК провоспалительных генов. Применение Rif в эксперименте показало способность Rif (50 мг/кг) корректировать наблюдаемые долгосрочные патологические изменения в экспрессии исследуемых генов. Представляется интересным изучение в будущем дозозависимого эффекта, а также исследование выявленных изменений белковыми методами. Кроме того, представляется важным в будущем изучение системы

Адрес для переписки:

Айрапетов Марат Игоревич
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика
Павлова, 12.
Тел.: 8 (952) 269-22-20.
E-mail: interleukin1b@gmail.com

Address for correspondence:

Marat I. Airapetov
Institute of Experimental Medicine
12 Acad. Pavlov St
St. Petersburg
197376 Russian Federation
Phone: +7 (952) 269-22-20.
E-mail: interleukin1b@gmail.com

Образец цитирования:

М.И. Айрапетов, С.О. Ереско, А.А. Михайлова,
Д.Д. Суханова, П.Д. Игнатова, А.А. Лебедев,
Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов «Влияние рифампицина на
экспрессию генов системы Toll-подобных рецепторов
в структурах головного мозга крысят с пренатальным
воздействием алкоголя» // Медицинская иммунология,
2025. Т. 27, № 1. С. 75–86.
doi: 10.15789/1563-0625-EOR-2935

© Айрапетов М.И. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

M.I. Airapetov, S.O. Eresko, A.A. Mikhailova,
D.D. Sukhanova, P.D. Ignatova, A.A. Lebedev, E.R. Bychkov,
P.D. Shabanov "Effect of rifampicin on Toll-like receptor
system gene expression in brain structures of rats with
prenatal alcohol exposure", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 1, pp. 75–86.
doi: 10.15789/1563-0625-EOR-2935

© Airapetov M.I. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOR-2935

TLR-сигнализации в других структурах мозга с ПВА, а также на разных сроках постнатального развития в онтогенезе.

Ключевые слова: мозг, пренатальное воздействие алкоголя, алкоголь, цитокины, Toll-подобные рецепторы, нейровоспаление, рифампицин

EFFECT OF RIFAMPICIN ON TOLL-LIKE RECEPTOR SYSTEM GENE EXPRESSION IN BRAIN STRUCTURES OF RATS WITH PRENATAL ALCOHOL EXPOSURE

Airapetov M.I.^{a, b}, Eresko S.O.^a, Mikhailova A.A.^a, Sukhanova D.D.^a, Ignatova P.D.^a, Lebedev A.A.^a, Bychkov E.R.^a, Shabanov P.D.^{a, b}

^a Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^b S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Alcohol intake during pregnancy may affect the normal course of fetal development, causing the symptoms of fetal alcohol spectrum disorders (FASD). There is evidence that a number of prenatal pathologic conditions exhibit altered expression of several pro- and anti-inflammatory cytokines. In our study, we focused on studying expression of numerous pro- and anti-inflammatory cytokine genes in the forebrain and temporal regions of rat brain during the postnatal development, thus modeling prenatal alcohol exposure effects (PAE). We also evaluated expression of genes associated with regulation of genes controlling expression of pro- and anti-inflammatory cytokines. Moreover, the objectives of our study included pharmacological correction of the observed changes by rifampicin (Rif), a potential pharmacological agent which had a neuroprotective effect shown by other studies. The experimental model of PAE was produced by oral intake of 15% ethanol solution to pregnant female rats throughout pregnancy. The drug injections were performed to the pups from the 1 to the 7 postnatal days. Brain structures were sampled for gene expression analysis on the 8 postnatal day. The results of the study showed distinct changes in *Tlr3* and *Tlr4* gene expression in anterior and temporal lobes of brain on the 8 day of postnatal development. Expression of *Myd88* and *Ticam* genes showed multidirectional changes among the studied brain structures of PAE rats. The increased mRNA level of proinflammatory genes was noted. Usage of Rif in experiments showed the ability of Rif (50 mg/kg) to correct the observed long-term pathological changes in the expression of the genes under study. It is of interest to study the dose-dependent effect in the future, as well as to investigate the revealed changes at the level of protein analysis. In future studies, it seems important to evaluate TLR signaling system in other brain structures with PAE, as well as at different terms of postnatal development in ontogenesis.

Keywords: brain, prenatal alcohol effects, alcohol, cytokines, Toll-like receptors, neuroinflammation, rifampicin

Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-01393-23-04 Минобрнауки России.

Введение

Пренатальные повреждения центральной нервной системы служат причиной широкого спектра психоневрологических и когнитивных расстройств у детей [19, 39, 50, 56]. Пренатальное воздействие алкоголя (ПВА) служит причиной развития симптомов фетального алкогольного спектра нарушений (ФАСН) [35]. Особое место занимает спектр нарушений со стороны центральной нервной системы, которая является

одной из наиболее чувствительных к поступающему со стороны матери алкоголю [1, 35, 43, 45].

Исследования последних лет подтверждают тот факт, что медиаторы воспаления, в том числе цитокины, в ЦНС задействованы в механизмах регуляции высших функций мозга [48]. Дисрегуляция этих механизмов на молекулярном уровне в развивающемся мозге активно изучается в последние годы. Так, ряд результатов был получен на модели материнского воспаления (англ. *maternal inflammation*), которое заключается во введении антигенов на разных сроках беременности с целью получения иммунного ответа и дальнейшего изучения влияния этих изменений в организме на ход нейрогенеза плода [19, 39, 50, 56]. На данный момент существует не так много

работ в мировой литературе, которые уделяли бы внимание состоянию нейроиммунных взаимодействий в развивающемся мозге при ПВА, практически отсутствуют сведения о влиянии ПВА на систему врожденного иммунитета в ЦНС.

Цель нашей работы заключалась в получении новых сведений о влиянии ПВА на уровень экспрессии генов системы врожденного иммунитета у крыс в переднем и височном отделах головного мозга в неонатальном периоде развития. Кроме того, в задачи нашего исследования входило выполнение фармакологической коррекции нейроиммунных механизмов в неонатальном мозге крыс с ПВА посредством рифампицина (Rif). Данный препарат был выбран нами исходя из того, что в литературе описываются его противовоспалительные и нейропротекторные свойства, которые были получены на различных моделях патологических состояний нервной системы [10, 11, 55].

Материалы и методы

Животные

В эксперименте использовали взрослых самцов (250–300 г, $n = 3$) и самок (200–250 г, $n = 6$) крыс породы Wistar, которые были приобретены в питомнике «Рапполово» (Россия). Самок и самцов содержали в отдельных пластиковых клетках. Животные имели неограниченный доступ к воде и корму. Каждый самец был спарен с двумя самками в клетке. Первый день беременности устанавливали на основании обнаружения у самок сперматозоидов в вагинальном мазке. При обнаружении сперматозоидов производили маркировку (всего было 6 беременных самок), определяли массу тела крысы, отсаживали ее в отдельную клетку и начинали отсчет срока беременности.

Моделирование пренатального воздействия алкоголя (ПВА)

Беременные крысы были разделены на две группы: группа полупринудительной алкоголизации 15%-ным раствором этанола в качестве единственного источника жидкости ($n = 3$) и контрольная группа, получающая воду ($n = 3$). В каждом помете было по 8–10 крысят, для продолжения эксперимента оставляли по 6 крысят в помете. Всего 18 крысят с ПВА, 18 крысят без ПВА. Измеряли массу тела крыс во время беременности, а также массу тела потомства. Нами не было обнаружено значительных различий в массе тела между группами.

Введение рифампицина (Rif)

Полученному потомству крысят с ПВА на протяжении первых 7 суток неонатального развития были выполнены внутривентральные инъекции рифампицина ($n = 6$; 50 мг/кг; рифампицин, лиофилизат д/приг.концентрата д/приг р-ра для

инфузий 150 мг, РУП «Белмедпрепараты», Беларусь). Инъекции выполнялись крысам, взятым случайно из разных помётов по 2 крысёнка из каждого помёта. Рифампицин растворяли в физ. растворе. Второй («ПВА + физ. р-р.»; $n = 4$) и третьей («контроль»; $n = 6$) группе крысят на протяжении первых 7 суток неонатального развития были выполнены внутривентральные инъекции физ. р-ра в эквивалентном объеме. На 8-е сутки постнатального развития был произведен забор необходимых структур головного мозга, образцы мозга немедленно замораживались и хранились при -78°C .

ПЦР в режиме реального времени

Выделение тотальной РНК выполняли реагентом ExtractRNA (ЗАО «Евроген», Россия) в полном соответствии с инструкцией производителя. Обработку проб проводили с использованием ДНКазы (Promega, США). Концентрацию полученной РНК измеряли на спектрофотометре Implen NanoPhotometer P330 (Implen, Германия), по отношению A_{260}/A_{280} (в норме $\geq 1,8$) оценивали чистоту выделенного продукта. Синтез кДНК проводили методом обратной транскрипции (ОТ) в 20 мкл с использованием набора реактивов MMLV RT kit (ЗАО «Евроген», Россия) в полном соответствии с инструкцией производителя. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени (Mx3005P, Stratagene, США) проводили в 10 мкл реакционной смеси, содержащей SYBR Green (ЗАО «Евроген», Россия), смесь специфических прямых и обратных праймеров (табл. 1) (Beagle, Россия), подобранных с использованием программного обеспечения Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Полученные данные нормировались к уровню гена *Gapdh* и рассчитывались в относительных единицах по отношению к содержанию мРНК изучаемого гена методом 2^{-ΔΔC_t} [30].

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа Graph Pad Prism v. 6. Для сравнения групп использовали U-критерий Манна–Уитни для независимых малых выборок. Нормальность распределения проверяли тестом Д’Агостино–Пирсона. Различия считали статистически значимыми при значении $p \leq 0,05$.

Результаты

Влияние пренатального воздействия алкоголя (ПВА) на уровень экспрессии генов TLR-сигнальных путей в структурах головного мозга крысят

В головном мозге крысят на 8-е сутки постнатального развития в передней и височной долях в группе с ПВА отмечается повышенный

ТАБЛИЦА 1. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРАЙМЕРОВ

TABLE 1. SEQUENCE OF PRIMERS

Ген Gene	Праймеры / Primers	
	Прямой (5'-3') / Forward (5'-3')	Обратный (5'-3') / Reverse (5'-3')
<i>Tlr3</i>	AACTGGAGAACCTCCAAGA	CACCCTGGAGAAAACCTCTT
<i>Tlr4</i>	ACTCTGATCATGGCATTGTT	GTCTCAATTTACACCTGGA
<i>Tlr7</i>	TGAAAATGGTATTTCCAATGTG	TAAGGGTAAGGTTGGTGGTA
<i>Myd88</i>	TCATTGAGAAAAGGTGTCGT	AGTGCAGATAGTGATGAAC
<i>Ticam</i>	GCTCAGCTAGATGATGTGAT	TGACAGTGCAGACCTGG
<i>Irf1</i>	CGGAAGTTACCTTCTAGCTC	CGGAAGTTACCTTCTAGCTC
<i>Irf3</i>	AATTCCTCCCCTGGCTC	CATGGGATCCTGAACTTTGT
<i>Irf7</i>	TTGGTTACACTATCTGTGGC	CTACTGACCTCACCCAAGA
<i>Hmgb1</i>	CTCTGATGCAGCTTATACGA	AAAAGACTAGCTTCCCCTTG
<i>Il1β</i>	TGTCTGACCCATGTGAGCTG	TTTGGGATCCACACTCTCCAG
<i>Il6</i>	ACTTCACAAGTCGGAGGCTT	AATTGCCATTGCACAACCTTTTC
<i>Tnfα</i>	CACGTCGTAGCAAACCAC	TATGAAATGGCAAATCGGCT
<i>Il10</i>	CTGCAGGACTTTAAGGGTTA	CCTTTGTCTTGGAGCTTATT
<i>Il13</i>	TGTAACCAAAAGGCCTCGGA	TGGCCATAGCGGAAAAGTTG
<i>Il4</i>	CGGTGAACTGAGGAAACT	TCAGTGTTGTGAGCGTGG
<i>Gapdh</i>	GCCAGCCTCGTCTCATA	GTGGGTAGAGTCATACTGGA

уровень мРНК TLR3. Уровень TLR4 мРНК повышен только в передней доле. Уровень мРНК TLR7 остался без статистически значимых изменений в обоих исследуемых отделах мозга (рис. 1).

Анализ на содержание мРНК адаптерных белков (*Myd88*, *Ticam*) (рис. 2) и транскрипционных

факторов (*IRF1*, *IRF3*, *IRF7*) (рис. 3), характерных для TLR-сигналикации, позволил выявить повышение уровня экспрессии гена *Myd88* в височной доле и повышение экспрессии гена *Ticam* в височной доле. Экспрессия гена *Irf3* была повышена в обеих структурах мозга, тогда как экспрессия *Irf1* и *Irf7* осталась без статистически значимых изменений.

Оценка содержания мРНК ряда про- (*IL-1β*, *TNFα*, *IL-6*) (рис. 4) и противовоспалительных цитокинов (*TGF-β*, *IL-13*, *IL-10*, *IL-4*) (рис. 5) позволила выявить значимые изменения в экспрессии многих генов цитокинов в исследуемых отделах мозга. Отмечен повышенный уровень экспрессии *IL1β*, *Tnfα* и *Tgβ* в обоих отделах мозга, отмечается тенденция к повышению уровня экспрессии *IL6*. При этом в передней доле мозга был дополнительно выявлен повышенный уровень экспрессии остальных противовоспалительных генов *IL13*, *IL10*, *IL4*, тогда как в височной доле не обнаружено значимых изменений в экспрессии *IL10* и *IL4*, а экспрессия гена *IL13*, напротив, снижена.

HMGB1 — белок, опосредующий активацию путей внутриклеточной TLR4 и TLR7-сигналикации. В группе крысят с ПБА отмечается повышенный уровень экспрессии гена *Hmgb1* в передней доле головного мозга, отмечается тенденция к повышению в височной доле (рис. 6).

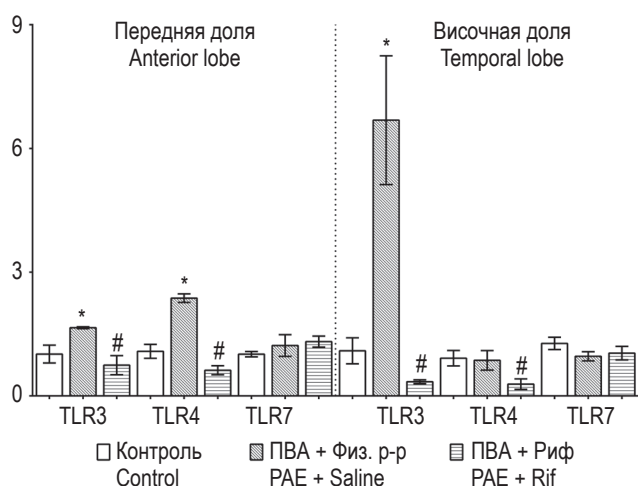


Рисунок 1. Содержание мРНК TLR в структурах головного мозга крысят на 8-е сутки неонатального развития (условные единицы, средние значения ± SEM)

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по отношению к группе ПБА; # – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю.

Figure 1. TLR mRNA content in rat brain structures on the 8th day of neonatal development (conditional units, mean values ± SEM)

Note. *, $p \leq 0.05$ vs control; #, $p \leq 0.05$ vs PBA group.

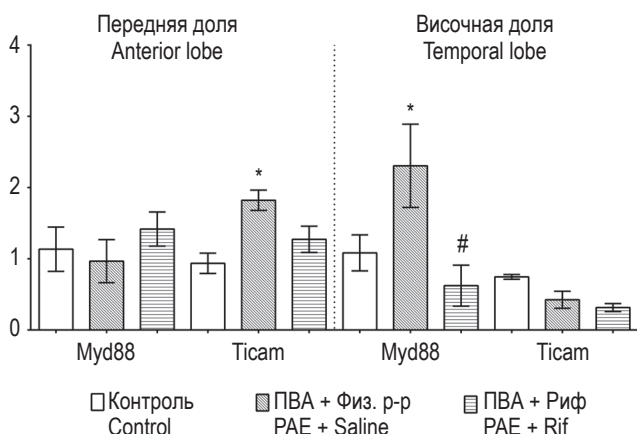


Рисунок 2. Содержание мРНК адаптерных белков в структурах головного мозга крысят на 8-е сутки неонатального развития (условные единицы, средние значения $\pm$ SEM)

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Adaptor protein mRNA content in rat brain structures on the 8th day of neonatal development (conditional units, mean values $\pm$ SEM)

Note. As for Figure 1.

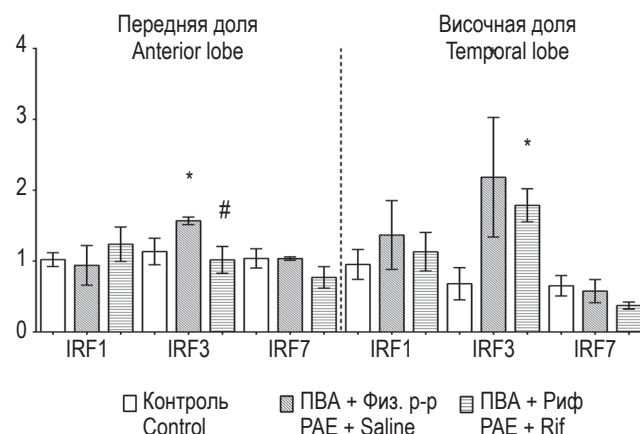


Рисунок 3. Содержание мРНК транскрипционных факторов в структурах головного мозга крысят на 8-е сутки неонатального развития (условные единицы, средние значения $\pm$ SEM)

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. mRNA content of transcription factors in rat brain structures on the 8th day of neonatal development (conventional units, mean values $\pm$ SEM)

Note. As for Figure 1.

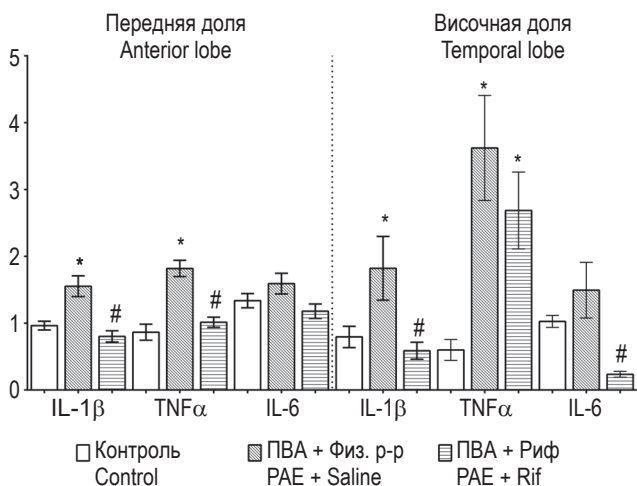


Рисунок 4. Содержание мРНК провоспалительных цитокинов в структурах головного мозга крысят на 8-е сутки неонатального развития (условные единицы, средние значения $\pm$ SEM)

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 4. Proinflammatory cytokine mRNA content in rat brain structures on the 8th day of neonatal development (conditional units, mean values $\pm$ SEM)

Note. As for Figure 1.

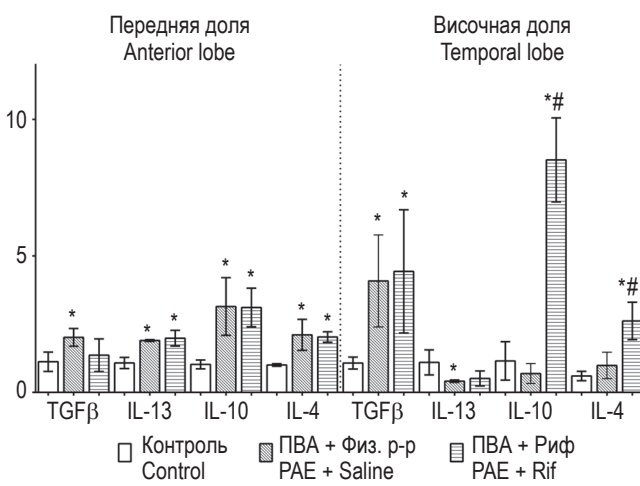


Рисунок 5. Содержание мРНК противовоспалительных цитокинов в структурах головного мозга крысят на 8-е сутки неонатального развития (условные единицы, средние значения $\pm$ SEM)

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 5. mRNA content of anti-inflammatory cytokines in rat brain structures on the 8th day of neonatal development (conventional units, mean values $\pm$ SEM)

Note. As for Figure 1.

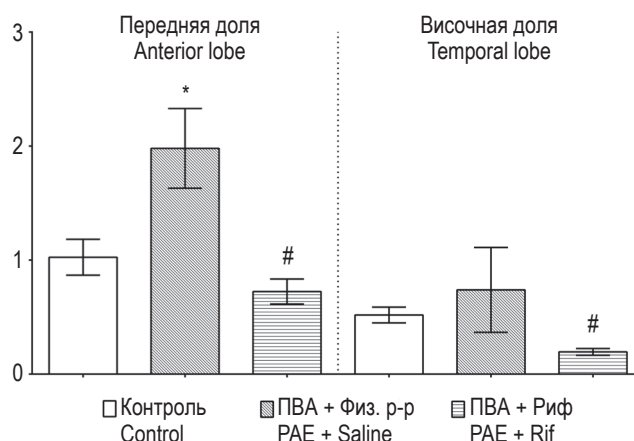


Рисунок 6. Содержание мРНК Hmgb1 в структурах головного мозга крысят на 8-е сутки неонатального развития (условные единицы, средние значения $\pm$ SEM)
Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 6. Hmgb1 mRNA content in rat brain structures on the 8th day of neonatal development (conditional units, mean values $\pm$ SEM)

Note. As for Figure 1.

Влияние рифампицина (Rif) на уровень экспрессии генов TLR-сигнальных путей в структурах головного мозга крысят с ПВА

Выполненные инъекции Rif (50 мг/кг) с 1-го по 7-й дни постнатального развития вызвали снижение уровня экспрессии генов *Tlr3* и *Tlr4* как в передней, так и в височной долях мозга до уровня контрольных значений. Рифампицин не оказал значимого влияния на экспрессию генов *Myd88*, *Ticam*, *Irf1* и *Irf7*, при этом экспрессия гена транскрипционного фактора *Irf3* была скорректирована инъекциями рифампицина до уровня контроля, однако лишь в передней доле мозга крысят.

Кроме того, в группе крысят с Rif была отмечена нормализация уровня экспрессии гена *IL1 β* в обоих отделах мозга, а также содержание мРНК HMGB1 до уровня контрольных значений. Повышенный уровень экспрессии *Tnfa* удалось скорректировать лишь в лобной доле, а на экспрессию гена *IL6* Rif оказал влияние лишь в височной доле мозга. На уровень экспрессии генов провоспалительных цитокинов рифампицин в нашем эксперименте не оказал значимых корректирующих эффектов.

Обсуждение

Поступление алкоголя в организм вызывает различные изменения в системе TLR-сигнализации в структурах головного мозга [3, 4,

5, 18, 23, 27]. С помощью агонистов и антагонистов к TLR, а также генетических манипуляций несколькими группами исследователей был подтвержден тот факт, что изменение активности TLR-сигнализации опосредуют развитие нейровоспалительных явлений в нервной ткани [7, 15, 18, 22, 23, 42, 44, 47, 54]. В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было показано, что воздействие этанола вызывает сходные с агонистами TLR изменения в нервной ткани, ведущие к развитию нейровоспалительного процесса, который проявляется повышением уровня медиаторов воспаления [3, 23, 54], повышением реактивности нейроглиальных клеток в провоспалительном направлении [5, 27, 28, 29, 44, 53], развитием апоптотических процессов в клетках нервной ткани [5, 7, 27, 42], нарушением синаптогенеза и миелинизации аксонов [3, 17].

Имеются сведения, что все подтипы TLR экспрессируются в головном мозге, начиная с самых ранних стадий онтогенеза [6, 26]. Существуют данные о наличии изменений в системе TLR-сигнализации в головном мозге потомства при некоторых пренатальных патологиях [8, 16, 32, 41]. Мы предположили, что в развивающемся мозге ПВА может быть причиной долгосрочных изменений в системе TLR-сигнализации. Кроме того, в эксперименте на крысах было показано, что воздействие этанола в подростковом возрасте приводит к длительному увеличению уровня экспрессии белка и мРНК TLR4 и TLR3 в префронтальной коре мозга крыс, сохраняясь при этом и во взрослом мозге. Повышенный уровень экспрессии TLR4 и TLR3 коррелировал в префронтальной коре животных с развитием когнитивных дисфункций при исследовании процессов обучения и памяти с помощью теста Барнс [51].

Выполненное нами моделирование ПВА позволило получить данные о том, что существуют изменения в экспрессии генов *Tlr3* и *Tlr4* на 8-е сутки постнатального развития в передней и височной долях головного мозга. Такие результаты стали подтверждением нашего предположения о возможных долгосрочных изменениях в экспрессии генов системы TLR в развивающемся мозге с ПВА. Нами не выявлено изменений в экспрессии гена *Tlr7* в головном мозге крысят с ПВА. Возможно, система TLR7 более устойчива к ПВА или изменения в экспрессии гена носят менее длительный характер.

Выполненные инъекции Rif в нашем эксперименте понизили уровень экспрессии *Tlr3* и *Tlr4* в группе крысят с ПВА до уровня контрольных значений. Данное соединение нами было выбрано на основании того, что на разных моделях нейровоспаления было показано, что Rif

способен снижать уровень провоспалительных цитокинов, содержание β -амилоида в модели болезни Альцгеймера, α -синуклеина в модели болезни Паркинсона. Есть исследования, показывающие улучшение процесса аутофагии у мышей в гиппокампе при воздействии Rif [6]. На модели демиелинизации мозолистого тела было показано, что при введении мышам Rif регистрируется снижение экспрессии маркеров апоптотических событий, а также снижение активности каспаз 3 и 12 [57], а предварительное введение Rif подавляло индуцированную литий-пилокарпином нейродегенерацию гиппокампа [8]. На культуре микроглиальных клеток были получены сведения о конкуренции Rif и липополисахарида за связывание с белком MD2 (англ. Myeloid Differentiation factor 2) [55]. Белок MD2 необходим для связывания лиганда TLR4 с последующим проведением сигнала. Rif, связываясь с данным белком, способствовал угнетению сигналинга LPS-CD14-MD2-TLR4-NF- κ B в эксперименте, и, как следствие, отмечалось снижение проведения сигнала через NF- κ B и экспрессии генов воспаления [55].

Показано, что нейроны и клетки глии секретируют белок HMGB1 во время активации рецепторов глутамата [34], а поступление этанола может сопровождаться эксайтотоксическим эффектом глутамата [9]. Во внеклеточном пространстве HMGB1 способен активировать TLR2, TLR4, TLR5 и TLR7, что служит причиной активации соответствующих этим рецепторам путей внутриклеточной сигнализации [2, 12]. Выполненное нами исследование показало, что экспрессия *Hmgb1* в группе крысят с ПБА была повышена в передней доле мозга крысят на 8-е сутки постнатального развития. Инъекции Rif понизили экспрессию *Hmgb1* до уровня контрольных значений.

Экспрессия генов *Myd88* и *Ticam* имела разнонаправленные изменения среди исследуемых структур мозга крысят с ПБА — повышение *Ticam* в передней доле, а *Myd88* в височной доле. Уровень экспрессии гена *Irf3* повышен в группе с ПБА в передней доле и височной доле мозга крысят. При этом в группе крысят с инъекциями Rif экспрессия *Irf3* была снижена до уровня контрольных значений. Инъекции Rif на оказали значимого влияния на экспрессию *Ticam*, *Myd88*, *Irf1* и *Irf7*.

Результаты нашего исследования показали повышенный уровень экспрессии провоспалительных генов *IL1 β* и *Tnf α* в мозге крысят с ПБА, имеется тенденция к повышению в экспрессии гена *IL6*. Инъекции Rif снизили уровень *IL1 β* до уровня контрольных значений, экспрессия *Tnf α*

была скорректирована рифампицином только в передней доле мозга.

Изменения в экспрессии генов цитокинов могут послужить одной из причин, влекущих к нарушениям протекания нормально хода нейрогенеза в головном мозге потомства с ПБА в неонатальном периоде развития, в которые происходят ключевые события нейрогенеза в наиболее филогенетически молодых структурах головного мозга, в частности в коре мозга.

В одном из исследований сообщается о повышении содержания белков TRIF, TNF α и IL-1 β в гиппокампе крыс после ПБА [44]. В мозге человеческих эмбрионов с ПБА (12,2-21,4 недели беременности) экспрессия мРНК цитокина TNF α и нескольких других провоспалительных хемокинов также была повышена [20]. Таким образом, из полученных нами результатов и из данных других исследователей можно заключить, что состояние экспрессии генов провоспалительных цитокинов подвержено длительным изменениям после ПБА в развивающемся мозге, однако молекулярные причины, инициирующие эти события, а также и последствия таких изменений еще предстоит исследовать.

Интересным для нас результатом исследования было и то, что в мозге крысят с ПБА на 8-е сутки развития отмечаются разнонаправленные изменения в экспрессии генов противовоспалительных цитокинов — отмечается повышенный уровень экспрессии *Tg β* , *IL13*, *IL10* и *IL4* в передней доле мозга крысят, в височной доле повышен уровень *Tg β* и понижен уровень *IL13*.

В литературе имеются сведения о повышенном уровне IL-10 у детей с задержкой нервного развития после перенесенного ПБА [13]. Сообщается, что IL-10 экспрессируется в мозговой ткани плода уже в первом триместре [38] и повышен при нормальной, неосложненной беременности [24], что предполагает важное участие белка в эмбриогенезе.

В работе на генетически модифицированных макрофагах, гиперэкспрессирующих IL-10, снижался индуцированный антигеном темп роста провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β , IL-6 в мозге плода [36]. Кроме того, пренатальное воздействие антигена поли(I:C), экзогенного агониста TLR3, приводило к нарушению поведения у потомства, однако эти эффекты предотвращены у потомства, которые гиперэкспрессировали IL-10 [36, 49]. Сообщается, что в головном мозге микроглия экспрессирует низкие уровни IL-4 и IL-13 базально, но индукция цитокинов может вызываться при ряде состояний [46, 58]. Есть сведения, что рецептор к IL-13 расположен на дофаминергических нейронах, и гиперакти-

вация этого рецептора была связана с потерей дофаминергических клеток [37], что побудило к исследованиям влияния воздействия алкоголя на систему IL-13 из-за важности дофамина в развитии патологических изменений в мозге после употребления алкоголя. Внутриклеточные молекулярные пути этих цитокинов приводят к активации транскрипционного фактора STAT6, который связан с экспрессией цитокинов IL-10 и TGF- β , которые сами по себе играют ключевую роль в нейропротекции, в обучении и памяти [14, 21, 31, 52]. Наблюдения *in vitro* показали, что этанол увенчивал содержание IL-4 и IL-13 и их рецепторов на микроглии BV2 только в присутствии нейрональной культуры SH-SY5Y. Таким образом, по всей видимости, для индукции данных цитокинов необходимо присутствие нескольких типов клеток нейрональной ткани. Есть предположения, что в мозге эти цитокины могут ингибировать экспрессию провоспалительных цитокинов, а в работе на нейрональной культуре показано, что как IL-4, так и IL-13 не только уменьшают экспрессию IL-1 β и TNF α , но и ингибируют индукцию этих цитокинов, вызванную добавлением этанола. Авторы работы сообщают, что IL-4 и IL-13, зависимым от STAT6 способом, активируют экспрессию TGF- β и IL-10, а повышение этих ключевых противовоспалительных цитокинов может объяснять причину снижения в последующем уровня провоспалительных цитокинов [28]. Кроме того, было показано, что IL-13 подавляет инфильтрацию воспалительных клеток и потерю аксонов [40]. Внутривенно вводимый IL-13 мышам в модели ишемии головного мозга изменял состояние активации микроглии в сторону противовоспалительного фенотипа и обеспечивал активацию нейропротекторных путей. Так, например, наблюдали повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в плазме, однако IL-13 не смог изменить уровни основных провоспалительных молекул, таких как TNF α и IFN как в ЦНС, так и на периферии. Исследователи объясняют полученные наблюдения тем, что IL-13 не ингибирует провоспалительные медиаторы, а скорее индуцирует экспрессию молекул, связанных с иммунным ответом 2-го типа [33]. Таким образом, IL-13 может контролировать пути развития нейровоспаления, что может приводить к повышению выживаемости нейронов [46]. Однако есть данные наблюдения, где вызванная введением липополисахарида (ЛПС) индукция экспрессии IL-13 в микроглии способствовала нейродегенерации в полосатом теле мозга у крыс. Исследователи с целью изучения потенциальной роли IL-13 вводили ЛПС в полосатое тело мозга крысы. Через семь дней после

инъекции ЛПС наблюдалась значительная потеря нейронов и активация микроглии в полосатом теле, при этом в микроглии повышалась иммунореактивность IL-13 уже через 3 дня и сохранялась до 7 дней после инъекции ЛПС. Оценка иммунореактивности GFAP (маркер астроглии) и степени проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) показали снижение числа астроцитов и нарушение проницаемости ГЭБ. Введение антител, нейтрализующих IL-13, защищало от нейротоксичности *in vivo*, вызванной ЛПС, уменьшалась потеря астроцитов и повреждение ГЭБ [25].

Таким образом, наблюдаемое нами повышение экспрессии ряда генов противовоспалительных цитокинов могут свидетельствовать о повышенной активности противовоспалительных/нейропротекторных путей в мозге у крыс с ПВА. Весьма вероятно, что вызванная ПВА повышенная активность путей нейровоспаления, вероятно, инициирует в дальнейшем активацию генов противовоспалительных / нейропротекторных путей, что, по всей видимости, мы наблюдаем на 8-е сутки постнатального развития, однако существует интерес в понимании того, какой вклад может вносить повышение экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов в ход нейрогенеза. Вполне вероятно, что как повышенный уровень экспрессии провоспалительных, так и повышенный уровень экспрессии противовоспалительных/нейропротекторных механизмов могут оказывать неблагоприятные воздействия на нормальный ход нейрогенеза у потомства, что в дальнейшем может послужить к развитию когнитивных и прочих нарушений, ассоциированных с формированием расстройств ФАСН.

Выполненные нами инъекции Rif привели к достоверному снижению уровня мРНК ключевых провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β и IL-16, хотя и разнонаправленно среди исследуемых структур мозга. Вероятно, там, где инъекции Rif не оказали значимого влияния, может быть связь с тем, вводимых нами дозировок Rif было недостаточно для устранения всех вызванных изменений в экспрессии генов цитокинов, или преобладание в активном состоянии иных внутриклеточных патофизиологических механизмов разнонаправленно среди исследуемых структур.

Заключение

Выполненное нами исследование позволило получить новые данные о состоянии экспрессии генов системы TLR-сигнализации в головном мозге крыс на 8-е сутки постнатального развития с пренатальным воздействием алкоголя. Кроме того, в задачи исследования входило оценить вли-

яния Rif на систему TLR в развивающемся мозге с ПВА. Результаты эксперимента показали способность Rif корректировать наблюдаемые долгосрочные патологические изменения в системе TLR. Представляется интересным изучение в будущем дозозависимого эффекта, а также исследование выявленных изменений белковыми методами. Кроме того, представляется важным в будущем изучение системы TLR-сигналикации в

других структурах мозга с ПВА, а также на разных сроках постнатального развития в онтогенезе.

Соблюдение этических стандартов

Используемые методы в работе были одобрены Этическим комитетом по уходу и использованию животных Института экспериментальной медицины (протокол № 21/5 заседания локального этического комитета при ФГБНУ «ИЭМ» от 26.02.2015).

Список литературы / References

1. Айрапетянц М.Г. Последствия алкогольной интоксикации для потомства. М.: Наука, 1989. 124 с. [Ayrapetyants M.G. Consequences of alcohol intoxication for offspring]. Moscow: Nauka, 1989, 124 p.
2. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Экспрессия гена Hmgb1 изменяется в стриатуме и амигдале мозга крыс при длительной алкоголизации и отмене этанола // Биомедицинская химия, 2021. Т. 67, № 1. С. 95-99. [Airapetov M.I., Eresko S.O., Bychkov E.R., Lebedev A.A., Shabanov P.D. Expression of the gene Hmgb1 changes in the striatum and amygdala of the rat brain during prolonged alcoholization and ethanol withdrawal. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*, 2021, Vol. 67, no. 1, pp. 95-99. (In Russ.)]
3. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Роль TOLL-подобных рецепторов в нейроиммунологии алкоголизма // Биомедицинская химия, 2020. Т. 66, № 3. С. 208-215. [Airapetov M.I., Eresko S.O., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D. Involvement of TOLL-like receptors in the neuroimmunology of alcoholism. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*, 2020, Vol. 66, no. 3, pp. 208-215. (In Russ.)]
4. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Уровень экспрессии Toll-подобных рецепторов изменяется в эмоциогенных структурах мозга крыс в условиях длительной алкоголизации и при отмене этанола // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 1. С. 77-86. [Airapetov M.I., Eresko S.O., Bychkov E.R., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The expression level of Toll-like receptors changes in the emotiogenic brain structures of rats under conditions of prolonged alcoholization and ethanol withdrawal. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 1, pp. 77-86. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-EOT-1836.
5. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Кочкин Д.В., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Гинзенозиды влияют на систему Toll-подобных рецепторов в структурах головного мозга крыс в условиях отмены длительной алкоголизации // Биомедицинская химия, 2022. Т. 68, № 6. С. 459-469. [Airapetov M.I., Eresko S.O., Kochkin D.V., Bychkov E.R., Lebedev A.A., Shabanov P.D. Ginsenosides affect the system of Toll-like receptors in the brain of rats under conditions of long-term alcohol withdrawal. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*, 2022, Vol. 68, no. 6, pp. 459-469. (In Russ.)]
6. Airapetov M., Eresko S., Ignatova P., Lebedev A., Bychkov E., Shabanov P. Effect of rifampicin on TLR4-signaling pathways in the nucleus accumbens of the rat brain during abstinence of long-term alcohol treatment. *Alcohol. Alcohol.*, 2024, Vol. 59, no. 3, agae016. doi: 10.1093/alcalc/ague016.
7. Alfonso-Loeches S., Pascual-Lucas M., Blanco A.M., Sanchez-Vera I., Guerri C. Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage. *J. Neurosci.*, 2010, Vol. 30, no. 24, pp. 8285-8295.
8. Ali A.E., Mahdy H.M., Elsherbiny D.M., Azab S.S. Rifampicin ameliorates lithium-pilocarpine-induced seizures, consequent hippocampal damage and memory deficit in rats: Impact on oxidative, inflammatory and apoptotic machineries. *Biochem. Pharmacol.*, 2018, Vol. 156, pp. 431-443.
9. Bell R.L., Hauser S.R., McClintick J., Rahman S., Edenberg H.J., Szumlinski K.K., McBride W.J. Ethanol-Associated Changes in Glutamate Reward Neurocircuitry: A Minireview of Clinical and Preclinical Genetic Findings. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2016, Vol. 137, pp. 41-85.
10. Bi W., Cheng X., Zeng Z., Zhou R., Luo R., Zhang J., Zhu L. Rifampicin ameliorates lipopolysaccharide-induced cognitive and motor impairments via inhibition of the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway in mice. *Neurol. Res.*, 2021, Vol. 43, no. 5, pp. 358-371.
11. Bi W., Zhu L., Jing X., Zeng Z., Liang Y., Xu A., Liu J., Xiao S., Yang L., Shi Q., Guo L., Tao E. Rifampicin improves neuronal apoptosis in LPS-stimulated co-cultured BV2 cells through inhibition of the TLR-4 pathway. *Mol. Med. Rep.*, 2014, Vol. 10, no. 4, pp. 1793-1799.

12. Blednov Y.A., Ponomarev I., Geil C., Bergeson S., Koob G.F., Harris R.A. Neuroimmune regulation of alcohol consumption: behavioral validation of genes obtained from genomic studies. *Addict. Biol.*, 2012, Vol. 17, no. 1, pp. 108-120.
13. Bodnar T.S., Rainecki C., Wertelecki W., Yevtushok L., Plotka L., Zymak-Zakutnya N., Honerkamp-Smith G., Wells A., Rolland M., Woodward T.S., Coles C.D., Kable J.A., Chambers C.D., Weinberg J. Altered maternal immune networks are associated with adverse child neurodevelopment: Impact of alcohol consumption during pregnancy. *Brain Behav. Immun.*, 2018, Vol. 73, pp. 205-215.
14. Caraci F., Gulisano W., Guida C.A., Impellizzeri A.A.R., Drago F., Puzzo D., Palmeri A.A. Key role for TGF- β 1 in hippocampal synaptic plasticity and memory. *Sci. Rep.*, 2015, Vol. 5, 11252. doi: 10.1038/srep11252.
15. Chen T., Chen C., Zhang Z., Zou Y., Peng M., Wang Y. Toll-like receptor 4 knockout ameliorates neuroinflammation due to lung-brain interaction in mechanically ventilated mice. *Brain Behav. Immun.*, 2016, Vol. 56, pp. 42-55.
16. Chin P.Y., Dorian C., Sharkey D.J., Hutchinson M.R., Rice K.C., Moldenhauer L.M., Robertson S.A. Toll-like receptor-4 antagonist (+)-naloxone confers sexually dimorphic protection from inflammation-induced fetal programming in mice. *Endocrinology*, 2019, Vol. 160, no. 11, pp. 2646-2662.
17. Clabough E., Ingersoll J., Reekes T., Gleichsner A., Ryan A. Acute ethanol exposure during synaptogenesis rapidly alters medium spiny neuron morphology and synaptic protein expression in the dorsal striatum. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 23, no. 1, pp. 290.
18. Coleman L.G. Jr, Zou J., Crews F.T. Microglial-derived miRNA let-7 and HMGB1 contribute to ethanol-induced neurotoxicity via TLR7. *J. Neuroinflammation*, 2017, Vol. 14, no. 1, 22. doi: 10.1186/s12974-017-0799-4.
19. Couch A.C.M., Berger T., Hanger B., Matuleviciute R., Srivastava D.P., Thuret S., Vernon A.C. Maternal immune activation primes deficiencies in adult hippocampal neurogenesis. *Brain Behav. Immun.*, 2021, Vol. 97, pp. 410-422.
20. Darbinian N., Darbinyan A., Merabova N., Bajwa A., Tatevosian G., Martirosyan D., Zhao H., Selzer M.E., Goetzl L. Ethanol-mediated alterations in oligodendrocyte differentiation in the developing brain. *Neurobiol. Dis.*, 2021, Vol. 148, 105181. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105181.
21. Donzis E.J., Tronson N.C. Modulation of learning and memory by cytokines: Signaling mechanisms and long-term consequences. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2014, Vol. 115, pp. 68-77.
22. Ferguson C., McKay M., Harris R.A., Homanics G.E. Toll-like receptor 4 (Tlr4) knockout rats produced by transcriptional activator-like effector nuclease (TALEN)-mediated gene inactivation. *Alcohol*, 2013, Vol. 47, no. 8, pp. 595-599.
23. Gano A., Lebonville C.L., Becker H.C. TLR3 activation with poly I:C exacerbates escalated alcohol consumption in dependent male C57BL/6J mice. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 2023, Vol. 49, pp. 290-301.
24. Holmes V.A., Wallace J.M., Gilmore W.S., McFaul P., Alexander H.D. Plasma levels of the immunomodulatory cytokine interleukin-10 during normal human pregnancy: a longitudinal study. *Cytokine*, 2003, Vol. 21, pp. 265-269.
25. Hong A.R., Jang J.G., Chung Y.C., Won S.Y., Jin B.K. Interleukin 13 on Microglia is Neurotoxic in Lipopolysaccharide-injected Striatum *in vivo*. *Exp. Neurobiol.*, 2022, Vol. 31, no. 1, pp. 42-53.
26. Kaul D., Habel P., Derkow K., Krüger C., Franzoni E., Wulczyn F.G., Bereswill S., Nitsch R., Schott E., Veh R., Naumann T., Lehnardt S. Expression of Toll-like receptors in the developing brain. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 5, e37767. doi: 10.1371/journal.pone.0037767.
27. Lawrimore C.J., Coleman L.G., Crews F.T. Ethanol induces interferon expression in neurons via TRAIL: role of astrocyte-to-neuron signaling. *Psychopharmacology (Berl.)*, 2019, Vol. 236, no. 10, pp. 2881-2897.
28. Lawrimore C.J., Coleman L.G., Zou J., Crews F.T. Ethanol induction of innate immune signals across BV2 microglia and SH-SY5Y neuroblastoma involves induction of IL-4 and IL-13. *Brain Sci.*, 2019, Vol. 9, no. 9, 228. doi: 10.3390/brainsci9090228.
29. Li Q., Liu D., Pan F., Ho C.S.H., Ho R.C.M. Ethanol exposure induces microglia activation and neuroinflammation through TLR4 activation and SENP6 modulation in the adolescent rat hippocampus. *Neural Plast.*, 2019, Vol. 2019, 1648736. doi: 10.1155/2019/1648736.
30. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.*, 2001, Vol. 25, no. 4, pp. 402-408.
31. Lobo-Silva D., Carriche G.M., Gil Castro A., Roque S., Saraiva M. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *J. Neuroinflammation*, 2016, Vol. 13, 2081. doi: 10.1186/s12974-016-0763-8.
32. MacDowell K.S., Munarriz-Cuezva E., Caso J.R., Madrigal J.L., Zabala A., Meana J.J., García-Bueno B., Leza J.C. Paliperidone reverts Toll-like receptor 3 signaling pathway activation and cognitive deficits in a maternal immune activation mouse model of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 2017, Vol. 116, pp. 196-207.
33. Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.*, 2004, Vol. 25, pp. 677-686.

34. Maroso M., Balosso S., Ravizza T., Liu J., Bianchi M.E., Vezzani A. Interleukin-1 type 1 receptor/Toll-like receptor signalling in epilepsy: the importance of IL-1 β and high-mobility group box 1. *J. Intern. Med.*, 2011, Vol. 270, no. 4, pp. 319-326.
35. Mattson S.N., Bernes G.A., Doyle L.R. Fetal alcohol spectrum disorders: a review of the neurobehavioral deficits associated with prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 2019, Vol. 43, no. 6, pp. 1046-1062.
36. Meyer U., Murray P.J., Urwyler A., Yee B.K., Schedlowski M., Feldon J. Adult behavioral and pharmacological dysfunctions following disruption of the fetal brain balance between pro-inflammatory and IL-10-mediated anti-inflammatory signaling. *Mol. Psychiatry*, 2008, Vol. 13, pp. 208-221.
37. Mori S., Sugama S., Nguyen W., Michel T., Sanna M.G., Sanchez-Alavez M., Cintron-Colon R., Moroncini G., Kakinuma Y., Maher P., Conti B. Lack of interleukin-13 receptor $\alpha 1$ delays the loss of dopaminergic neurons during chronic stress. *J. Neuroinflammation*, 2017, Vol. 14, 88. doi: 10.1186/s12974-017-0862-1
38. Mousa A., Seiger A., Kjaeldgaard A., Bakhiet M. Human first trimester forebrain cells express genes for inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Cytokine*, 1999, Vol. 11, pp. 55-60.
39. Nolvi S., Merz E.C., Kataja E.L., Parsons C.E. Prenatal Stress and the Developing Brain: Postnatal Environments Promoting Resilience. *Biol. Psychiatry*, 2023, Vol. 93, no. 10, pp. 942-952.
40. Ochoa-Repáraz J., Rynda A., Ascón M.A., Yang X., Kochetkova I., Riccardi C., Callis G., Trunkle T., Pascual D.W. IL-13 production by regulatory T cells protects against experimental autoimmune encephalomyelitis independently of autoantigen. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, pp. 954-968.
41. O'Loughlin E., Pakan J.M.P., Yilmazer-Hanke D., McDermott K.W. Acute in utero exposure to lipopolysaccharide induces inflammation in the pre- and postnatal brain and alters the glial cytoarchitecture in the developing amygdala. *J. Neuroinflammation*, 2017, Vol. 14, no. 1, 212. doi: 10.1186/s12974-017-0981-8.
42. Qin L., Zou J., Barnett A., Vetreno R.P., Crews F.T., Coleman L.G.Jr. TRAIL mediates neuronal death in AUD: a link between neuroinflammation and neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 5, 2547. doi: 10.3390/ijms22052547.
43. Riley E.P., Infante M.A., Warren K.R. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychol. Rev.*, 2011, Vol. 21, pp. 73-78.
44. Rizzo M.D., Crawford R.B., Bach A., Sermet S., Amalfitano A., Kaminski N.E. Imiquimod and interferon- α augment monocyte-mediated astrocyte secretion of MCP-1, IL-6 and IP-10 in a human co-culture system. *J. Neuroimmunol.*, 2019, Vol. 333, 576969. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.576969.
45. Shenoda B.B. An overview of the mechanisms of abnormal GABAergic interneuronal cortical migration associated with prenatal ethanol exposure. *Neurochem. Res.*, 2017, Vol. 42, no. 5, pp. 1279-1287.
46. Shin W.H., Lee D.Y., Park K.W., Kim S.U., Yang M.S., Joe E.H., Jin B.K. Microglia expressing interleukin-13 undergo cell death and contribute to neuronal survival *in vivo*. *Glia*, 2004, Vol. 46, no. 2, pp. 142-152.
47. Shukla P.K., Meena A.S., Rao R., Rao R. Deletion of TLR-4 attenuates fetal alcohol exposure-induced gene expression and social interaction deficits. *Alcohol*, 2018, Vol. 73, pp. 73-78.
48. Siegel A., Zalcman S.S. The neuroimmunological basis of behavior and mental disorders. New York: Springer, 2008. 454 p.
49. Sowell K.D., Uriu-Adams J.Y., Van de Water J., Chambers C.D., Coles C.D., Kable J.A., Yevtushok L., Zymak-Zakutnya N., Wiertelicki W., Keen C.L. Collaborative Initiative on Fetal Alcohol Spectrum Disorders (CIFASD). Implications of altered maternal cytokine concentrations on infant outcomes in children with prenatal alcohol exposure. *Alcohol*, 2018, Vol. 68, pp. 49-58.
50. Usui N., Kobayashi H., Shimada S. Neuroinflammation and oxidative stress in the pathogenesis of autism spectrum disorder. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 6, 5487.
51. Vetreno R.P., Crews F.T. Adolescent binge drinking increases expression of the danger signal receptor agonist HMGB1 and toll-like receptors in the adult prefrontal cortex. *Neuroscience*, 2012, Vol. 226, pp. 475-488.
52. Vivien D., Ali C. Transforming growth factor- β signalling in brain disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2006, Vol. 17, pp. 121-128.
53. Vizueté A.F.K., Mussulini B.H., Zenki K.C., Baggio S., Pasqualotto A., Rosemberg D.B., Bogo M.R., Oliveira D.L., Rico E.P. Prolonged ethanol exposure alters glutamate uptake leading to astrogliosis and neuroinflammation in adult zebrafish brain. *Neurotoxicology*, 2021, Vol. 88, pp. 57-64.
54. Wang P., Liu B.Y., Wu M.M., Wei X.Y., Sheng S., You S.W., Shang L.X., Kuang F. Moderate prenatal alcohol exposure suppresses the TLR4-mediated innate immune response in the hippocampus of young rats. *Neurosci. Lett.*, 2019, Vol. 699, pp. 77-83.
55. Wang X., Grace P.M., Pham M.N., Cheng K., Strand K.A., Smith C., Li J., Watkins L.R., Yin H. Rifampin inhibits Toll-like receptor 4 signaling by targeting myeloid differentiation protein 2 and attenuates neuropathic pain. *FASEB J.*, 2013, Vol. 27, no. 7, pp. 2713-2722.

56. Woods R.M., Lorusso J.M., Potter H.G., Neill J.C., Glazier J.D., Hager R. Maternal immune activation in rodent models: A systematic review of neurodevelopmental changes in gene expression and epigenetic modulation in the offspring brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2021, Vol. 129, pp. 389-421.

57. Zahednasab H., Firouzi M., Kaboudanian-Ardestani S., Mojallal-Tabatabaei Z., Karampour S., Keyvani H. The protective effect of rifampicin on behavioral deficits, biochemical, and neuropathological changes in a cuprizone model of demyelination. *Cytokine*, 2019, Vol. 113, pp. 417-426.

58. Zhou X., Spittau B., Kriegelstein K. TGF β signalling plays an important role in IL4-induced alternative activation of microglia. *J. Neuroinflammation*, 2012, Vol. 9, 210.

Авторы:

Айрапетов М.И. — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической фармакологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; преподаватель кафедры патологической физиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

Ереско С.О. — научный сотрудник лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Михайлова А.А. — студент 4-го курса ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Суханова Д.Д. — студент 4-го курса ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Игнатова П.Д. — студент 5-го курса ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Лебедев А.А. — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Бычков Е.Р. — д.м.н., заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Шабанов П.Д. — д.м.н., профессор кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»; заведующий отделом нейрофармакологии имени С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Airapetov M.I., PhD (Medicine), Associate Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Biochemical Pharmacology, Institute of Experimental Medicine; Lecturer, Department of Pathological Physiology, S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Eresko S.O., Research Associate, Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Drugs, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Mikhailova A.A., 4th year Student, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Sukhanova D.D., 4th year Student, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Ignatova P.D., 5th year Student, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Lebedev A.A., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of General Pharmacology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Bychkov E.R., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Drugs, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Shabanov P.D., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pharmacology, S. Kirov Military Medical Academy; Head, S. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 20.11.2023
Отправлена на доработку 23.11.2023
Принята к печати 09.03.2024

Received 20.11.2023
Revision received 23.11.2023
Accepted 09.03.2024