

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-320

## ЭТАНОЛАМИД СТЕАРИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ МОДУЛИРУЕТ ГЛИАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПРИ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ У МЫШЕЙ

### STEARIDONIC ACID ETHANOLAMIDE MODULATES GLIAL ACTIVITY IN MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY IN MICE

А. А. Егораева, И. В. Манжуло, Д. Н. Ивашкевич

Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток

A. A. Egoraeva, I. V. Manzhulo, D. N. Ivashkevich

A. V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology FEB RAS, Vladivostok

✉ egoraeva\_a@bk.ru

#### Аннотация

Нейровоспалительная реакция играет ключевую роль в развитии вторичных повреждений после легкой черепно-мозговой травмы. Важнейшими регуляторами воспалительных процессов выступают микроглия и астроглия. В данной работе представлена характеристика нового липидного соединения, способного подавлять патологическое нейровоспаление и модулировать активность глиальных клеток.

#### Abstract

Neuroinflammatory response plays a key role in the development of secondary damage after mild traumatic brain injury. Microglia and astroglia are the most important regulators of inflammatory processes. This article presents the characteristics of a new lipid compound that is capable of suppressing pathological neuroinflammation and modulating the activity of glial cells.

Черепно-мозговые травмы (ЧМТ) являются основной причиной смерти и инвалидности населения во всем мире. Среди всех зарегистрированных случаев именно легкие черепно-мозговые травмы (лЧМТ) составляют большую часть — 70–90 %. Симптомы лЧМТ часто разрешаются в течение нескольких недель, но отдаленные последствия, проявляющиеся через годы, представляют собой значительную проблему как для пациента, так и для системы здравоохранения [1]. Вероятно, это связано с активацией вторичных патологических механизмов, которые запускают нейровоспалительную реакцию и тем самым способствуют продолжающейся нейродегенерации и неврологической дисфункции. Микроглия и астроглия являются важными модуляторами нейроиммунного ответа. Они инициируют воспалительный каскад, секретируя про- и противовоспалительные цитокины, хемокины, факторы роста; участвуют в фагоцитозе поврежденных клеток и клеточного детрита; модулируют клеточные реакции [2, 3]. Регулирование активности глии и ингибирование нейровоспалительной реакции в хроническом посттравматическом периоде являются эффективной стратегией для устранения отсроченных последствий травмы. В связи с этим особый интерес представляют N-ацилэтаноламины (NAE) — группа эндогенных липидных молекул, обладающих широкой биологической активностью. Они участвуют в регуляции пищевого поведения, когнитивных функций, настроения и системы вознаграждения. Помимо этого, они в несколько десятков раз превосходят по эффективности своих метаболических предшественников — омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, проявляя противовоспалительную активность и усиливая выработку нейротрофинов [4–6]. Поэтому данная работа посвящена изучению влияния этаноламида стеаридоновой кислоты на регуляцию активности микро- и астроглии в хроническом посттравматическом периоде (11 недель).

Этаноламид стеаридоновой кислоты (ЭСДК) был получен из жира *Sardinops melanostictus* по методу, разработанному в лаборатории фармакологии ННЦМБ ДВО РАН [7]. Эксперимент проводили в течение 11 недель на 60 самцах мышей линии C57BL/6, разделенных на 4 группы: «Контроль» ( $n = 15$ ), «Контроль + ЭСДК» ( $n = 15$ ), «лЧМТ» ( $n = 15$ ), «лЧМТ + ЭСДК» ( $n = 15$ ). ЭСДК (10 мг/кг) вводили за 2 дня до травмы, в день травмы и в течение 7 дней после травмы. Морфологическое состояние ткани головного мозга оценивали с помощью окрашивания гематоксилином и эозином, а микро- и астроглиальную активность — иммуногистохимическим окрашиванием на Iba-1 и GFAP соответственно, как в коре головного мозга, так и в CA1-регионе гиппокампа. Дополнительно были проведены Real-Time PCR (RT-PCR) для оценки экспрессии микроглиальных (*cd68*, *cd206*), астроглиальных (*gfap*, *c3*, *s100a10*, *clcf1*) генов и выполнен вестерн-блот-анализ уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$ ) в коре головного мозга и в гиппокампе.

После эвтаназии экспериментальных животных и гистологического исследования ткани головного мозга субдуральных и внутримозговых кровоизлияний не отмечалось. Однако при иммуногистохимическом окрашивании установлено, что уровни как астроглиального (GFAP), так и микроглиального (Iba-1) маркеров в группе «лЧМТ» достоверно увеличивались ( $p < 0,001$ ) относительно группы «Контроль» как в коре головного мозга, так и в CA1-регионе гиппокампа. При этом спустя 11 недель после травмы экспрессия провоспалительных маркеров *gfap*, *c3* и *cd68*, а также уровень провоспалительных цитокинов ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$  оставались повышенными как в коре, так и в гиппокампе, что указывает на поляризацию астроглии в сторону фенотипа А1 и микроглии в сторону фенотипа М1. В то же время иммуногистохимический анализ показал, что терапия ЭСДК в группе «лЧМТ+ЭСДК» приводила к снижению количества клеток, экспрессирующих активированную астроглию (GFAP) и микроглию (Iba-1), до уровня контрольных значений ( $p < 0,001$ ) как в коре, так и в CA1-регионе гиппокампа. Также наблюдалась активация астроглии А2-фенотипа, сопровождающаяся увеличением экспрессии маркеров *s100a10* и *clcf1*, которые обладают нейротрофическим эффектом и способны поддерживать выживаемость двигательных и симпатических нейронов. Кроме того, наблюдалось увеличение экспрессии маркера *cd206*, что указывает на поляризацию микроглии/макрофагов в М2-направлении.

Таким образом, в нашем исследовании показано, что в хроническом посттравматическом периоде астроглия и микроглия остаются активированными и экспрессируют ряд провоспалительных молекул. Терапия ЭСДК сопровождалась поляризацией глиальных клеток преимущественно в сторону фенотипов А2 и М2, что может свидетельствовать о ее противовоспалительном потенциале при терапии травм центральной нервной системы.

### Литература

1. George K. K., Heithoff B. P., Shandra O., Robel S. Mild Traumatic Brain Injury/Concussion Initiates an Atypical Astrocyte Response Caused by Blood–Brain Barrier Dysfunction // Journal of Neurotrauma. 2022. Vol. 39 (1–2). P. 211–226.
2. Nespoli E., Hakani M., Hein T. M. et al. Glial cells react to closed head injury in a distinct and spatiotemporally orchestrated manner // Scientific reports. 2024. Vol. 14 (1). P. 2441.
3. Mira R. G., Lira M., Cerpa W. Traumatic Brain Injury: Mechanisms of Glial Response // Frontiers in Physiology. 2021. Vol. 21.
4. Mock E. D., Gagestein B., van der Stelt M. Anandamide and other N-acylethanolamines: A class of signaling lipids with therapeutic opportunities // Progress in Lipid Research. 2023. Vol. 89. P. 101194.
5. Manzhulo I., Tyrtysheva A., Egoraeva A. et al. Anti-inflammatory and anti-apoptotic activity of synaptamide improves the morphological state of neurons in traumatic brain injury // Neuropharmacology. 2024. Vol. 258. P. 110094.
6. Manzhulo I., Egoraeva A., Ivashkevich D. et al. Synaptamide regulates astroglial functional activity after cerebral cortex injury // Inflammopharmacology. 2025.
7. Latyshev N. A., Ermolenko E. V., Kasyanov S. P. Concentration and purification of polyunsaturated fatty acids from squid liver processing wastes // European Journal of Lipid Science and Technology. 2014. Vol. 116. P. 1608–1613.