

УДК 616-092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ634020>

КОРРЕКЦИЯ НЕЙРОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ НА МОДЕЛИ ПОСТВИРУСНОГО СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ ПРЕПАРАТОМ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА IL-1

Т.А. Филатенкова¹, С.Н. Шанин¹, Е.Е. Фомичева¹, А.М. Ищенко², Н.Б. Серебряная¹¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Филатенкова Т.А., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Ищенко А.М., Серебряная Н.Б. Коррекция нейроиммунных нарушений на модели поствирусного синдрома хронической усталости препаратом рецепторного антагониста IL-1 // Медицинский академический журнал. 2024. Т. 24. № 4. С. 97–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ634020>

Рукопись получена: 03.07.2024

Рукопись одобрена: 13.08.2024

Опубликована online: 23.12.2024

Обоснование. Хроническая усталость после перенесенной вирусной инфекции — обычное явление, причем физическая слабость сопровождается и когнитивными нарушениями, приводящими к снижению качества жизни индивидуума, утрате работоспособности и, как следствие, к депрессии. Эффективных методов лечения на данный момент не разработано.

Цель — выявление возможности коррекции утомляемости/усталости препаратом рекомбинантного цитокина рецепторного антагониста интерлейкина 1 в условиях экспериментальной модели поствирусного синдрома хронической усталости у крыс.

Материалы и методы. Работа выполнена на самцах крыс Wistar, экспериментальный синдром хронической усталости вызывали однократным введением полирибоинозитилового:полирибоцитидилового кислоты. Проводили анализ изменения поведенческих реакций, уровня физической активности (степень утомляемости), изменения концентрации лактата в крови и экспрессии генов *IL-1β*, *IL-10*, *INFα*, *5-HTT*, *TLR3* в гипоталамусе, а также оценивали цитотоксическую и пролиферативную активность спленоцитов.

Результаты. Введение рецепторного антагониста интерлейкина 1 приводит к улучшению физической активности, уменьшению концентрации молочной кислоты в сыворотке крови и снижению тревожности по сравнению с нелечеными животными, что может свидетельствовать о более легком течении синдрома хронической усталости в период его максимальных проявлений. Было показано угнетение периферических клеток иммунной системы после введения полирибоинозитилового:полирибоцитидилового кислоты (Poly IC) и коррекции этого параметра рецепторным антагонистом интерлейкина 1. На 10-е сутки эксперимента в группе пролеченных крыс нормализовались все показатели, и только экспрессия *TLR3* все еще оставалась повышенной у нелеченых крыс, что расценивается как активация репаративных процессов.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина 1 облегчает проявления поствирусного синдрома хронической усталости у крыс и завершает патологический процесс к более раннему сроку. При включении рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина 1 в схему лечения поствирусного синдрома хронической усталости у человека также можно ожидать положительных результатов.

Ключевые слова: синдром поствирусной хронической усталости; рецепторный антагонист интерлейкина 1; иммунная система; *TLR3*.

CORRECTION OF NEURO-IMMUNE DISORDERS IN A MODEL OF POST-VIRAL CHRONIC FATIGUE SYNDROME WITH AN IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST

Tatiana A. Filatenkova¹, Sergey N. Shanin¹, Elena E. Fomicheva¹, Aleksander M. Ishchenko², Natalia B. Serebryanaya¹¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;² Saint Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

For citation: Filatenkova TA, Shanin SN, Fomicheva EE, Ishchenko AM, Serebryanaya NB. Increased somatic polyploidization in chorion of arrested pregnancies conceived through assisted reproductive technologies. *Medical Academic Journal*. 2024;24(4):97–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ634020>

Received: 03.07.2024

Accepted: 13.08.2024

Published online: 23.12.2024

BACKGROUND: Chronic fatigue after a viral infection is common, and physical weakness is accompanied by cognitive impairment, leading to a decrease in the individual's quality of life, loss of working capacity and, as a result, depression. Effective treatment methods have not yet been developed.

Список сокращений

СХУ — синдром хронической усталости; ПвСХУ — поствирусный синдром хронической усталости; Poly IC — полирибоинозитиловая:полирибоцитидиловая кислота; IL-1α и β — интерлейкин 1 альфа и бета; IL-1RA — антагонист рецептора интерлейкина 1

AIM: Therefore, the aim of this study was to identify the possibility of fatigue correction with a recombinant cytokine IL-1 receptor antagonist in an experimental model of post-viral chronic fatigue syndrome in rats.

MATERIALS AND METHODS: The work was performed on male Wistar rats; experimental chronic fatigue syndrome was induced by a single injection of polyinosinic:polycytidylic acid. We analyzed changes in behavioral reactions, the level of physical activity (degree of fatigue), changes in lactate concentration in blood and the expression of *IL-1 β* , *IL-10*, *INF α* , *5-HTT*, *TLR3* genes in hypothalamus, and also assessed the splenocytes cytotoxic and proliferative activity.

RESULTS: Medication of IL-1 receptor antagonist leads to improved physical activity, a decrease in the concentration of lactat in the blood serum and a decrease in anxiety compared to untreated animals, which may indicate a milder course of chronic fatigue syndrome during the period of its maximum manifestations. Inhibition of peripheral cells of the immune system after administration of polyinosinic:polycytidylic acid and correction of this parameter with IL-1 receptor antagonist were shown. On the 10th day of the experiment, all parameters in the group of treated rats normalized and only *TLR3* expression still remained elevated at the level of untreated rats which is regarded as activation of reparation processes.

CONCLUSIONS: The obtained data indicate that the use of the recombinant IL-1 receptor antagonist alleviates the manifestations of post-viral chronic fatigue syndrome in rats and completes the pathological process at an earlier date. With a recombinant IL-1 receptor antagonist is included in the treatment regimen for chronic fatigue syndrome in humans, positive results can also be expected.

Keywords: post-viral chronic fatigue syndrome; IL-1 receptor antagonist; immune system; *TLR3*.

Обоснование

Синдром хронической усталости (СХУ) — это состояние неизвестного происхождения, которое характеризуется наличием сильной усталости в течение как минимум 6 мес. наряду с несколькими сопутствующими симптомами, такими как головные боли, боли в горле, в мышцах и суставах [1]. В последнем принятом в России пересмотре международной классификации болезней (МКБ 10) СХУ внесен как «Синдром хронической усталости / миалгический энцефаломиелит» (СХУ/МЭ, синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни, болезнь системной непереносимости нагрузок) [2].

Поствирусная усталость впервые была зафиксирована во время эпидемии испанского гриппа 1918 г., вызванного вирусом гриппа А (H1N1) [3]. Позднее во время пандемии 2003 г., вызванной вирусом гриппа H1N1, уровень утомляемости среди молодого населения в возрасте до 30 лет составил 2,8 % [4]. Утомляемость также отмечена после инфицирования вирусами Эбола (9–28 %) [5], Эпштейна — Барр (9 %) [6] и вирусной инфекции с клиническими чертами мононуклеоза (11–38 %) [7]. Впоследствии было показано, что коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, также приводит к длительной утомляемости. Поствирусная усталость при этой инфекции — частое явление, поражающее пациентов даже с легкой бессимптомной формой COVID-19. Все эти наблюдения сформировали представление о том, что хроническая усталость после перенесенной вирусной инфекции — обычное явление, причем физическая слабость сопровождается и когнитивными нарушениями [8].

Неврологические нарушения — важная характеристика СХУ. Их связывают со специфическим нейровоспалением, в которое вовлечены активированные клетки микроглии и астроциты, при этом наблюдаются нарушения

серотониновой трансмиссии и признаки дисфункции гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси, что приводит к низкому уровню циркулирующего кортизола [9]. Сходная симптоматика и неврологические нарушения наблюдаются и у лиц, перенесших COVID-19, особенно его «долгую» или «хроническую» форму [10, 11].

Для исследования патогенеза поствирусного СХУ (ПвСХУ) японский исследователь Т. Катафучи с соавторами [12] разработали соответствующую животную модель на грызунах, в которой для имитации вирусных инфекций использовали введение некодирующей двухцепочечной РНК, которая, как и вирусная РНК, распознается через соответствующие сенсоры, в частности *TLR3*, *RIG-1* и *-2*. Показано, что внутрибрюшинное введение синтетической полирибоинозитиловой:полирибоцитидиловой кислоты (Poly IC) в дозе 1–3 мг/кг индуцирует усталость продолжительностью около 2 нед., которая фиксируется по отказу от ориентировочных и игровых действий в поведенческих и локомоторных тестах.

Центральным регулятором восприятия усталости является мозг. Важную роль в развитии центральной усталости играют цитокины раннего воспалительного ответа, особенно интерлейкин 1 альфа (*IL-1 α*) и интерлейкин 1 бета (*IL-1 β*), что свидетельствует о связи между воспалением и процессами в центральной нервной системе [13]. Известно, что повышение в головном мозге уровня *IL-1* способствует поведенческим изменениям, называемым «болезненным поведением», которые включают повышенное чувство усталости и депрессивное настроение, потерю интереса к социальным взаимодействиям и снижение физической активности, как у животных, так и у людей [14–17]. Цитокины *IL-1 α* и *IL-1 β* определены как важные инициаторы нейровоспаления. В модели ПвСХУ исследователями группы Т. Катафучи [18] было показано,

что увеличение степени экспрессии гена *IL-1* в гипоталамусе предшествует повышению экспрессии серотонинового транспортера *5HTT*, связанной с повышенной утомляемостью/усталостью.

Основная функциональная мишень *IL-1 α* и *IL-1 β* — рецептор *IL-1* типа 1 (*IL-1R1*), блокирующим лигандом которого является цитокин антагонист рецептора *IL-1* (*IL-1RA*) [19]. В мозге функциональная экспрессия *IL-1R1* выявлена в астроцитах, микроглии, нейронах и эндотелиальных клетках [20]. Регуляторная роль *IL-1R1* в активации врожденной иммунной системы делает его мишенью для блокирования последующих эффектов *IL-1* [21]. Исследования с участием препарата *IL-1RA* (анакинры) предоставили убедительные доказательства влияния *IL-1* на развитие усталости: назначение анакинры пациентам с ревматоидным артритом не только снижало активность заболевания, но и приводило к значительному и устойчивому снижению уровня усталости [22].

Цель настоящего исследования — определить возможность коррекции утомляемости/усталости препаратом рекомбинантного цитокина *IL-1RA* в условиях экспериментальной модели поствирусного СХУ у крыс.

Материалы и методы

Работа выполнена на крысах-самцах породы Wistar массой 230–250 г. 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. Все процедуры с животными проводили в одно и то же время.

СХУ моделировали при помощи однократной внутрибрюшинной инъекции препарата Poly IC (Sigma) в дозе 3 мг/кг массы. Животных выводили из эксперимента на 7-й и 10-й день путем декапитации, с соблюдением правил эвтаназии согласно требованиям п. 12 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к животным. Эксперименты проводили в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Все манипуляции, проводимые на животных, были рассмотрены и одобрены на заседании биоэтической комиссии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Препарат рекомбинантного цитокина *IL-1RA* (ГосНИИОЧБ, Санкт-Петербург, Россия, 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 изотонического раствора NaCl однократно в первые сутки после введения препарата Poly IC. Дозу рекомбинантного *IL-1RA* выбирали эмпирически, на основании ранее проведенных исследований в области нейропротекции при черепно-мозговой травме [23].

Для проведения эксперимента было сформировано пять групп животных:

- 1) контрольные — получавшие 0,5 мл изотонического раствора NaCl, $n = 10$;
- 2) получавшие однократную инъекцию Poly IC (модель СХУ), выводимые из эксперимента на 7-й день, $n = 10$;
- 3) получавшие однократную инъекцию Poly IC (модель СХУ), выводимые из эксперимента на 10-й день, $n = 10$;
- 4) получавшие однократную инъекцию Poly IC (модель СХУ, пролеченные) и лечение препаратом *IL-1RA*, выводимые из эксперимента на 7-й день, $n = 10$;
- 5) получавшие однократную инъекцию Poly IC (модель СХУ, пролеченные) и лечение препаратом *IL-1RA*, выводимые из эксперимента на 10-й день, $n = 10$.

Проведенные ранее исследования позволили определить, что снижение двигательной активности у крыс в данной модели ПвСХУ развивается на 3-и сутки, достигает максимума к 7-м суткам и восстанавливается на 14-е сутки после введения Poly IC [24]. В связи с этим обследование животных проводили на 7-е и 10-е сутки, когда проявления усталости были наиболее выражены.

Регистрацию поведенческих реакций животных проводили в тесте «открытое поле». Установка «открытое поле» представляла собой открытую ярко освещенную круглую арену диаметром 1 м и высотой стенок 40 см, расчерченную на центральные и периферические сектора, с отверстиями в дне. Животное помещали в центр арены и регистрировали поведение в течение 5 мин. Каждое животное помещали в арену однократно с целью избежать эффекта привыкания к условиям теста. Поведенческие реакции регистрировали и анализировали с использованием программного обеспечения VideoMot 2 (TSE Systems, Германия), оценивая среднюю скорость передвижения, общую длину пройденного пути (пробег, дистанция), общую продолжительность актов груминга и фризинга (замирание).

Для оценки физической активности использовали тест «принудительное плавание», в котором регистрировали продолжительность плавания животных с утяжелением, равным 10 % массы тела.

Для оценки концентрации молочной кислоты в крови экспериментальных животных собирали

Таблица 1 / Table 1

Последовательность праймеров генов-интереса
Genes of interest primer sequence

Ген	Прямая последовательность	Обратная последовательность
<i>IL-1β</i>	tacctgtcctgtgtgatgaa	gatgtgctgatgtaccagtt
<i>IL-10</i>	gaagaccctctggatacagctgc	tgctccactgccttgctttt
<i>INFα</i>	cctgcctcatactcataacc	cttctctcagttctcccatc
<i>5-HTT</i>	cttgtcatgcagttcaccac	ttagcatctggaaaggcgtca
<i>TLR3</i>	cgggtcaaggtgttcaaga	ggatggtagaagcgtgtt
<i>rpS18</i>	ttttggggccttcgtgtccg	cagcaaaggcccaagactcat

кровь через 20 мин после форсированной нагрузки (плавание с утяжелением). Анализ проводили методом сопряженных реакций, катализируемых лактатдегидрогеназой и пероксидазой при помощи набора фирмы ООО «Ольвекс Диагностикум» (Россия) на спектрофлуориметре BMG PolarStar.

Определение цитотоксической активности лимфоцитов. Выделенные из селезенки и отмытые в изотоническом растворе NaCl лимфоциты разводили в среде RPMI-1640 с добавлением 10 % инактивированной фетальной сыворотки (Биолот, Санкт-Петербург). Клетки (1×10^5 клеток/мл) использовали для определения пролиферативной и цитотоксической активности. В качестве мишеней (2×10^4 клеток/лунка) для определения специфической цитотоксичности спленоцитов крыс использовали клетки эритромиелолейкоза человека К-562 (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург), которые поддерживали *in vitro* в среде RPMI-1640 с добавлением 10 % фетальной сыворотки, 2 ммоль/л глутамин, 1,2 ммоль/л HEPES (pH 7,3), 1,2 % глюкозы и 0,08 мг/мл пенициллина-стрептомицина (Биолот). Соотношение эффектор/мишень составляло 2 : 1, 5 : 1 и 10 : 1. Окрашивание проводили метаболическим красителем ресазурином, для измерения степени окраски использовали спектрофлуориметр BMG PolarStar.

Определение пролиферативной активности лимфоцитов селезенки осуществляли при помощи реакции бласттрансформации при добавлении к пробам лектина конканавалина А. Результат реакции оценивали методом проточной цитометрии. Клетки предварительно фиксировали в 70 % этаноле, обрабатывали РНКазой А и после отмытки окрашивали интеркалирующим красителем йодистый пропидий. Измеряли интенсивность окрашивания на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США).

Для анализа экспрессии генов в гипоталамусе брали по 6 животных из каждой группы, после декапитации извлекали мозг и выделяли

гипоталамус. Анализ выполнен методом полимераной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией. Выделение общего пула РНК из клеток гипоталамуса и постановку реакции обратной транскрипции проводили при помощи наборов производства компании Биолабмикс (Россия). Полимеразную цепную реакцию осуществляли при помощи готовой реакционной смеси фирмы ЗАО «Синтол» (Россия). Для выявления активности специфических генов использовали праймеры (ООО «Бигль», Россия), представленные в табл. 1.

Расчет степени экспрессии генов-интереса проводили методом $\Delta\Delta C_t$ относительно степени экспрессии референсного гена «домашнего хозяйства» *rpS18*.

Статистическую обработку проводили с использованием непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни с поправкой Холма – Бонферрони в связи с малым объемом выборки. Усредненные данные в табл. 2–6 представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее арифметическое значение, SD – среднеквадратичное отклонение. Различия сравниваемых параметров считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На 7-е сутки после введения Poly IC у крыс фиксировали значительное снижение физической активности (по времени плавания и пробегу) в тестах «принудительное плавание» и «открытое поле» (табл. 2), что может быть следствием как повышенной физической утомляемости, так и эмоционального угнетения животных. О метаболических нарушениях, связанных с физической утомляемостью, свидетельствует значительное повышение концентрации молочной кислоты (лактата) в плазме крови после плавания с утяжелением в группе животных с СХУ по сравнению с контрольными животными. При анализе эмоционального статуса в этой группе животных было выявлено значительное увеличение продолжительности

Таблица 2 / Table 2

Поведенческие параметры, концентрация лактата и эмоциональный статус животных на 7-й день после введения полирибоинозитиловой:полирибонуклеотидовой кислоты (Poly IC) и терапии антагонистом рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA)

Behavioral parameters, lactate concentration and emotional status of animals on the 7th day after administration of the polyinosinic:polycytidylic acid (Poly IC) and IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) therapy

Группа животных	Лактат, ммоль/л	Продолжительность плавания, с	Пробег, м	Продолжительность фризинга, с	Продолжительность груминга, с
Контроль	4,5 ± 1,0	190,6 ± 37,5	20,2 ± 2,4	6,0 ± 3,6	50,0 ± 17,6
Poly IC	7,3 ± 0,4*	102,2 ± 7,3*	15,1 ± 1,7*	34,0 ± 16,5*	24,0 ± 8,0*
Poly IC + IL-1RA	5,3 ± 0,13	99,0 ± 8,4*	17,7 ± 0,9	17,6 ± 7,5*, #	15,6 ± 11,9*

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,05$ * по сравнению с контрольной группой, # по сравнению с группой Poly IC.

Таблица 3 / Table 3

Относительная степень экспрессии генов *IL-1β*, *IL-10*, *INFα*, *5-HTT*, *TLR3* в гипоталамусе животных на 7-й день после введения полирибоинозитиловой:полирибонуклеотидовой кислоты (Poly IC) и терапии антагонистом рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA)

Expression of the *IL-1β*, *IL-10*, *INFα*, *5-HTT*, *TLR3* genes in the hypothalamus of animals on the 7th day after administration of the polyinosinic:polycytidylic acid (Poly IC) and IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) therapy

Группа животных	Экспрессия генов, отн. ед.				
	<i>IL-1β</i>	<i>IL-10</i>	<i>INFα</i>	<i>5-HTT</i>	<i>TLR3</i>
Контроль	0,03 ± 0,02	0,59 ± 0,31	0,33 ± 0,11	0,36 ± 0,11	0,91 ± 0,35
Poly IC	0,37 ± 0,19*	2,43 ± 0,78*	3,56 ± 1,10*	1,05 ± 0,29*	11,44 ± 4,06*
Poly IC + IL-1RA	0,06 ± 0,01	0,61 ± 0,14	1,22 ± 0,62*, #	0,75 ± 0,10*	4,12 ± 1,32*, #

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,05$ * по сравнению с контрольной группой, # по сравнению с группой Poly IC.

фризинга и снижение продолжительности груминга по сравнению с контрольными животными, что свидетельствует о выраженной реакции тревожности/страха у крыс, получивших Poly IC.

В группе животных, получивших препарат IL-1RA после введения Poly IC, значимого снижения длины пробега в тесте «открытое поле» не выявлено, хотя время принудительного плавания было снижено, как и у нелеченых животных в группе СХУ. При этом концентрация молочной кислоты в сыворотке крови после форсированной нагрузки оставалась на уровне показателей контрольных животных. Продолжительность фризинга в группе пролеченных животных была выше, чем у контрольных животных, но существенно более короткой, чем у крыс группы СХУ, а продолжительность груминга незначимо отличалась от таковой в группе крыс с СХУ и была статистически значимо более короткой, чем у контрольных животных.

Исследование степени экспрессии генов, связанных с воспалением (*IL-1β*, *IL-10*, *INFα*, *TLR3*) и серотонинового транспортера (*5-HTT*) на 7-й день эксперимента в группе животных с экспериментальной моделью СХУ показало увеличение степени экспрессии всех исследуемых генов по сравнению с контрольными животными (табл. 3). В группе крыс, пролеченных

препаратом IL-1RA, уровень экспрессии *IL-1β* и *IL-10* не был существенно повышен относительно показателей контрольных животных, а экспрессия генов *INFα*, *TLR3* и *5-HTT* оставалась повышенной, но значительно более низкой, чем у животных, не получавших препарата IL-1RA.

В представленном эксперименте также прослеживается связь между экспрессией гена серотонинового транспортера *5-HTT* и генами раннего воспалительного ответа *IL-1* и *INFα*. Получены соответствующие корреляции *IL-1β* к *5-HTT* ($r = 0,737$, $p < 0,001$) и *INFα* к *5-HTT* ($r = 0,733$, $p < 0,001$) на 7-й день после введения Poly IC. Наличие подобной взаимосвязи хорошо согласуется с представлением о ведущей роли воспалительных цитокинов в развитии нарушений серотонинэргической системы при ПвСХУ.

На 10-е сутки эксперимента в группе СХУ без лечения не было выявлено различий в концентрации лактата в крови и длины пробега с показателями животных контрольной группы, однако продолжительность плавания все еще оставалась сниженной (табл. 4). Интересно отметить, что в группе крыс, получивших препарат IL-1RA, концентрация лактата после плавания с нагрузкой была даже ниже, чем в группе нелеченых крыс, при этом продолжительность

Таблица 4 / Table 4

Концентрация молочной кислоты, физическая активность и эмоциональные параметры животных на 10-е сутки после введения полирибоинозитиловой:полирибонитидиловой кислоты (Poly IC) и терапии антагонистом рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA)

Lactic acid concentration, physical activity and emotional parameters of animals on the 10th day after administration of the polyinosinic:polycytidylic acid (Poly IC) and IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) therapy

Группа животных	Лактат, ммоль/л	Продолжительность плавания, с	Пробег, м	Продолжительность фризинга, с	Продолжительность груминга, с
Контроль	6,9 ± 0,2	190,6 ± 37,5	17,7 ± 1,9	6,1 ± 3,9	20,0 ± 6,6
Poly IC	6,5 ± 0,4	120,1 ± 24,1*	18,3 ± 0,8	8,8 ± 1,2	33,5 ± 11,4
Poly IC + IL-1RA	5,1 ± 0,5*	152,2 ± 42,4	20,7 ± 3,8	6,0 ± 1,5 [#]	24,2 ± 11,2 [#]

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,05$ * по сравнению с контрольной группой, [#] по сравнению с группой Poly IC.

Таблица 5 / Table 5

Относительная степень экспрессии генов *IL-1β*, *IL-10*, *INFα*, *5-HTT*, *TLR3* в гипоталамусе животных на 10-е сутки после введения полирибоинозитиловой:полирибонитидиловой кислоты (Poly IC) и терапии антагонистом рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA)

Expression of the *IL-1β*, *IL-10*, *INFα*, *5-HTT*, *TLR3* genes in the hypothalamus of animals on the 10th day after administration of the polyinosinic:polycytidylic acid (Poly IC) and IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) therapy

Группа животных	Экспрессия генов (отн. ед.)				
	<i>IL-1β</i>	<i>IL-10</i>	<i>INFα</i>	<i>5-HTT</i>	<i>TLR3</i>
Контроль	0,071 ± 0,029	0,009 ± 0,005	0,157 ± 0,058	0,470 ± 0,201	6,318 ± 2,231
Poly IC	0,062 ± 0,028	0,036 ± 0,013*	0,054 ± 0,020*	1,201 ± 0,502*	11,490 ± 3,888
Poly IC + IL-1RA	0,041 ± 0,021	0,006 ± 0,004	0,031 ± 0,017*	0,619 ± 0,180	11,349 ± 1,410*

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,05$ * по сравнению с контрольной группой, [#] по сравнению с группой Poly IC.

Таблица 6 / Table 6

Цитотоксическая и пролиферативная активность лимфоцитов крыс Wistar после введения полирибоинозитиловой:полирибонитидиловой кислоты (Poly IC) и терапии антагонистом рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA)

Cytotoxic and proliferative activity of lymphocytes in Wistar rats after administration of the polyinosinic:polycytidylic acid (Poly IC) and IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) therapy

Группа животных	Цитотоксическая активность, %		Пролиферативная активность (<i>in vitro</i>), индекс стимуляции	
	7-е сутки	10-е сутки	7-е сутки	10-е сутки
Контроль	11,80 ± 1,89	11,80 ± 1,89	3,25 ± 0,31	3,25 ± 0,31
Poly IC	10,07 ± 2,97	7,07 ± 2,97*	2,17 ± 0,43*	2,55 ± 0,38
Poly IC + IL-1RA	13,47 ± 1,71	12,24 ± 1,51 [#]	2,85 ± 0,75	2,93 ± 0,63

* $p < 0,05$ по сравнению с показателем у интактных животных; [#] $p < 0,05$ по сравнению с показателем у животных после применения Poly IC.

плавания и длина пробега значимо не отличались от показателей контрольных животных. Показатели тревожности (груминг и фризинг) также улучшились у пролеченных животных по сравнению с крысами группы СХУ.

Исследование экспрессии генов в гипоталамусе на 10-е сутки эксперимента показали (табл. 5), что экспрессия *IL-1β* в обеих группах крыс, получавших Poly IC, не отличалась от показателей контрольных животных, при этом экспрессия генов *IL-10*, *5-HTT* оставалась повышенной у крыс с СХУ, но нормализовалась у крыс, пролеченных IL-1RA. Следует отметить

значительное снижение степени экспрессии гена *INFα* в обеих экспериментальных группах, при этом экспрессия *TLR3* в этих же группах экспериментальных животных все еще оставалась повышенной.

Исследование состояния клеток иммунной системы показало, что при моделировании ПвСХУ активность цитотоксических лимфоцитов после введения Poly IC достоверно снижается на 10-е сутки эксперимента, но препарат IL-1RA повысил активность цитотоксических клеток до нормальных значений (табл. 6). У крыс, получивших Poly IC, пролиферативная

активность лимфоцитов на 7-й день эксперимента достоверно снижалась, но в группе крыс, пролеченных IL-1RA, существенного изменения пролиферативной активности не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют, что введение препарата IL-1RA животным с развивающимся СХУ на 7-е сутки эксперимента приводит к улучшению физической активности (по длине пробега в тесте «открытое поле»), уменьшению концентрации молочной кислоты в сыворотке крови после принудительного плавания и снижению состояния тревожности (продолжительность фризинга) по сравнению с нелечеными животными. При этом экспрессия генов цитокинов, связанных с воспалением и противовирусным ответом, а также гена серотонинового транспортера была существенно ближе к показателям контрольных животных, что может свидетельствовать о более легком течении СХУ в период его максимальных проявлений. Снижение пролиферативной активности лимфоцитов селезенки свидетельствует об угнетении периферических клеток иммунной системы после введения Poly IC и коррекции этого параметра препаратом IL-1RA.

На 10-е сутки эксперимента в группе пролеченных крыс нормализовались все показатели физической активности, цитотоксическая и пролиферативная активность лимфоцитов селезенки, показатели экспрессии генов цитокинов и серотонинового транспортера, показатели тревожности, и только экспрессия *TLR3* все еще оставалась повышенной, так же как у нелеченых крыс.

Обсуждение

ПвСХУ связан с развитием нейровоспаления, однако основные механизмы, которые определяют развитие специфической симптоматики, остаются в значительной степени неопределенными. Поэтому особый интерес вызывают результаты, полученные при исследовании модели ПвСХУ на грызунах, в которой используется синтетическая двуцепочечная РНК, имитирующая вирус. Ранее проведенные в нашей лаборатории исследования нейроиммунных нарушений, развивающихся у крыс после введения Poly IC, показали, что в течение первой недели после индукции ПвСХУ развиваются физические, когнитивные и метаболические нарушения, проявляющиеся снижением уровня кортикостерона, цитотоксической активности естественных киллеров и пролиферативной активности лимфоцитов селезенки, а также дисфункцией серотонинергической системы, которая может быть скорректирована введением агониста серотониновых рецепторов (8-OH DRAT) [25–27].

Культуральные исследования глии, проведенные японскими исследователями [28], определили активацию микроглии и астроцитов как ключевой фактор развития ПвСХУ. Было показано, что предварительная обработка миноциклином — ингибитором активации микроглии — предотвращала снижение активности животных после введения Poly IC, в том числе в области префронтальной коры — области мозга, которая, как предполагают, ответственна за ощущения усталости. Инъекция Poly IC увеличивала экспрессию микроглиального *IL-1β* в этой же области коры, вызывала увеличение экспрессии *5-HTT* в астроцитах крысы, которые также были ингибированы предварительной обработкой миноциклином и рекомбинантным IL-1RA. Сопоставляя данные экспериментов *in vivo* и *in vitro*, определили вероятную последовательность событий: введение Poly IC вызывает повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, активацию микроглии и макрофагов посредством передачи сигналов от TLR3, что усиливает секрецию IL-1β, IFNα, экспрессию серотонинового транспортера (5-HTT) в астроцитах, это приводит к снижению внеклеточных уровней серотонина (5-HT) и снижению активации рецептора подтипа 5-HT1A [18, 29].

Поскольку повышение продукции IL-1β в центральной нервной системе — важный этап патогенеза ПвСХУ, можно было предполагать, что использование рекомбинантного IL-1RA, конкурентно ингибирующего связывание IL-1α и IL-1β, снизит активность нейровоспаления и уменьшит проявления утомляемости у крыс. Показано, что рекомбинантный IL-1RA (анакинра) при периферическом (системном) введении способен проникать в ткань мозга [30].

Клинические исследования, проведенные у больных ревматоидным артритом и синдромом Шегрена, у которых аутоиммунное воспаление сопровождается развитием постоянной усталости/утомляемости, показало, что лечение препаратами, блокирующими активность IL-1, существенно снижает утомляемость [31]. Однако рандомизированное клиническое исследование ингибирования периферического IL-1 с помощью анакинры в течение 4 нед. не показало значимого снижения утомляемости у женщин с тяжелой формой СХУ, что может быть связано с тем, что в исследование были включены пациенты не только с ПвСХУ [13]. Существенная трудность в подборе однородных пациентов с ПвСХУ для клинических исследований определяет интерес к изучению возможности коррекции при однородной патологии, что позволяет сделать используемая нами модель ПвСХУ.

Проведенное нами исследование выявило, что показатели состояния лимфоцитов селезенки

ки, параметры физической активности и эмоционального состояния, а также экспрессия генов, связанных с воспалением, нормализовались у крыс, пролеченных препаратом IL-1Ra уже к 10-му дню после введения Poly IC, что опережает сроки восстановления нелеченых животных. Однако обращает на себя внимание тот факт, что экспрессия гена *TLR3* у пролеченных крыс оставалась такой же высокой, как и у нелеченых. С учетом того, что проведение сигнала от *TLR3*, возникающего после лигирования Poly IC, расценивают как событие, приводящее к экспрессии интерферонов α/β и провоспалительных цитокинов, определяющих появление симптомов ПвСХУ [32], сохранение высокой экспрессии *TLR3* при нормализации экспрессии генов упомянутых цитокинов — это неожиданный результат. Поскольку используемая нами модель ПвСХУ — самозавершающийся процесс, при котором исчезновение симптомов регистрируют на 14-е сутки после введения Poly IC, можно предположить, что сохранение высокой экспрессии *TLR3* может быть связано с поствоспалительной регенерацией, при которой РНК, высвобождаемая из поврежденных клеток, образует относительно стабильные двуцепочечные РНК, которые активируют передачу сигналов через *TLR3* и запускают репаративные морфогенетические программы [33].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что применение препарата рекомбинантного IL-1Ra в первые сутки после введения Poly IC облегчает проявления ПвСХУ у крыс и завершает патологический процесс к более раннему сроку (к 10-м, а не 14-м суткам). При включении препарата рекомбинантного IL-1Ra в схему лечения ПвСХУ у человека также можно ожидать положительных результатов, учитывая эволюционную консервативность и идентичность процессов, связанных с регуляцией клеток иммунной и нервной системы через *TLR3* и последующую продукцию провоспалительных цитокинов у крыс и человека.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в соответствии с плановыми исследованиями по теме FGWG-2022-0007 «Исследование молекулярно-клеточных механизмов нейроиммунных взаимодействий и поиск новых подходов для создания корректоров нарушений на основе пептидов системы врожденного иммунитета».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов

интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этический комитет. 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).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Т.А. Филатенкова* — поведенческое исследование, проведение полимеразных цепных реакций, анализ концентрации лактата и полученных данных, написание текста; *С.Н. Шанин* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, оценка цитотоксичности и пролиферации; *Е.Е. Фомичева* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов; *А.М. Ищенко* — концепция и дизайн исследования; *Н.Б. Серебряная* — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы, внесение окончательной правки.

Additional information

Funding source. The work was carried out in accordance with planned research on the topic FGWG-2022-0007 “Study of molecular-cellular mechanisms of neuroimmune interactions and the search for new approaches to creating correctors of disorders based on peptides of the innate immune system”.

Competing interest. The author declare that they have no conflict of interest.

Ethics approval. The study protocol was approved by the local ethics committee of the “Institute of Experimental Medicine” (Minutes of the meeting No. 6/20 of October 21, 2020).

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *T.A. Filatenkova*, behavioral testing, PCR, lactat concentration, data analysis, writing the text; *S.N. Shanin*, experimental design, collecting and preparation of samples, cytotoxicity and proliferation; *E.E. Fomicheva*, experimental design, collecting and preparation of samples; *A.M. Ishchenko*, experimental design; *N.B. Serebryanaya*, experimental design, collecting and preparation of samples, data analysis, writing the main part of the text, literature review, making final edits.

Список литературы

1. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I., et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group // *Ann Intern Med.* 1994. Vol. 121, N 12. P. 953–959. doi: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
2. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness.* Washington (DC): National Academies Press (US), 2015. 304 p. doi: 10.17226/19012
3. Johnson N.P., Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 “Spanish” influenza pandemic // *Bull Hist Med.* 2002. Vol. 76, N 1. P. 105–115. doi: 10.1353/bhm.2002.0022
4. Magnus P., Gunnes N., Tveito K., et al. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine // *Vaccine.* 2015. Vol. 33, N 46. P. 6173–6177. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.018
5. Wilson H.W., Amo-Addae M., Kenu E., et al. Post-Ebola syndrome among Ebola virus disease survivors in Montserrado county, Liberia 2016 // *Biomed Res Int.* 2018. Vol. 2018. P. 1909410. doi: 10.1155/2018/1909410
6. White P.D., Thomas J.M., Amess J., et al. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever // *Br J Psychiatry.* 1998. Vol. 173. P. 475–481. doi: 10.1192/bjp.173.6.475
7. Katz B.Z., Shiraishi Y., Mears C.J., et al. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents // *Pediatrics.* 2009. Vol. 124, N 1. P. 189–193. doi: 10.1542/peds.2008-1879
8. Campos M.C., Nery T., Starke A.C., et al. Post-viral fatigue in COVID-19: A review of symptom assessment methods, mental, cognitive, and physical impairment // *Neurosci Biobehav Rev.* 2022. Vol. 142. P. 104902. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104902
9. Nakatomi Y., Mizuno K., Ishii A., et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An ^{11}C -(R)-PK11195 PET Study // *J Nucl Med.* 2014. Vol. 55, N 6. P. 945–950. doi: 10.2967/jnumed.113.131045
10. Rhoades R., Solomon S., Johnson C., Teng S. Impact of SARS-CoV-2 on host factors involved in mental disorders // *Front Microbiol.* 2022. Vol. 13. P. 845559. doi: 10.3389/fmicb.2022.845559
11. Mondelli V., Pariante C.M. What can neuroimmunology teach us about the symptoms of long-COVID? // *Oxf Open Immunol.* 2021. Vol. 2, N 1. P. iqab004. doi: 10.1093/oxfimm/iqab004
12. Katafuchi T., Kondo T., Yasaka T., et al. Prolonged effects of polyriboinosinic: polyribocytidylic acid on spontaneous running wheel activity and brain interferon-alpha mRNA in rats: a model for immunologically induced fatigue // *Neuroscience.* 2003. Vol. 120, N 3. P. 837–845. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00365-8
13. Roerink M.E., van der Schaaf M.E., Dinarello C.A., et al. Interleukin-1 as a mediator of fatigue in disease: a narrative review // *J Neuroinflammation.* 2017. Vol. 14, N 1. P. 16. doi: 10.1186/s12974-017-0796-7
14. Yamato M., Tamura Y., Eguchi A., et al. Brain interleukin-1 β and the intrinsic receptor antagonist control peripheral Toll-like receptor 3-mediated suppression of spontaneous activity in rats // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 3. P. e90950. doi: 10.1371/journal.pone.0090950
15. Woodlock T.J., Sahasrabudhe D.M., Marquis D.M., et al. Active specific immunotherapy for metastatic colorectal carcinoma: phase I study of an allogeneic cell vaccine plus low-dose interleukin-1 alpha // *J Immunother.* 1999. Vol. 22, N 3. P. 251–259. doi: 10.1097/00002371-199905000-00008
16. Rinehart J., Hersh E., Issell B., et al. Phase 1 trial of recombinant human interleukin-1 beta (rhIL-1 beta), carboplatin, and etoposide in patients with solid cancers: Southwest Oncology Group Study 8940 // *Cancer Invest.* 1997. Vol. 15, N 5. P. 403–410. doi: 10.3109/07357909709047578
17. Weisdorf D., Katsanis E., Verfaillie C., et al. Interleukin-1 alpha administered after autologous transplantation: a phase I/II clinical trial // *Blood.* 1994. Vol. 84, N 6. P. 2044–2049.
18. Noda M., Ifuku M., Hossain M.S., Katafuchi T. Glial activation and expression of the serotonin transporter in chronic fatigue syndrome // *Front Psychiatry.* 2018. Vol. 9. P. 589. doi: 10.3389/fpsy.2018.00589
19. Newell E.A., Todd B.P., Mahoney J., et al. Combined blockade of interleukin-1 α and -1 β signaling protects mice from cognitive dysfunction after traumatic brain injury // *eNeuro.* 2018. Vol. 5, N 2. P. ENEURO.0385–17.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0385-17.2018
20. Liu X., Yamashita T., Chen Q., et al. Interleukin 1 type 1 receptor restore: a genetic mouse model for studying interleukin 1 receptor-mediated effects in specific cell types // *J Neurosci.* 2015. Vol. 35, N 7. P. 2860–2870. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3199-14.2015
21. Thome J.G., Reeder E.L., Collins S.M., et al. Contributions of interleukin-1 receptor signaling in traumatic brain injury // *Front Behav Neurosci.* 2020. Vol. 13. P. 287. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00287
22. Furst D.E. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis // *Clin Ther.* 2004. Vol. 26, N 12. P. 1960–1975. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.12.019
23. Фомичева Е.Е., Шанин С.Н., Филатенкова Т.А., и др. Коррекция поведенческих нарушений и состояния микроглии рекомбинантным антагонистом рецептора IL-1 при экспериментальной черепно-мозговой травме // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2022. Т. 108, № 10. С. 1264–1278. EDN: DVCGKV doi: 10.31857/s0869813922100077
24. Рыбакина Е.Г., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., и др. Нарушения взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем при стрессе, синдроме хронической усталости и способы их коррекции // *Медицинский академический журнал.* 2010. Т. 10, № 4. С. 161–174. EDN: TJECUP
25. Фомичева Е.Е., Шанин С.Н., Филатенкова Т.А., и др. Серотонинергическая система мозга в развитии нарушений нейроиммунного взаимодействия при моделировании хронической усталости // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2015. № 3. С. 5–15. EDN: UXNQKR
26. Рыбакина Е.Г., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Корнеева Е.А. Клеточные и молекулярные механизмы взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем при синдроме хронической усталости в эксперименте // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2009. Т. 95, № 12. С. 1324–1335. EDN: QJCFYZ
27. Фомичева Е.Е., Филатенкова Т.А., Рыбакина Е.Г. Активность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы при индукции синдрома хронической усталости в экспери-

менте // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2009. Т. 95, № 1. С. 11–18. EDN: QJBRHL

28. Ifuku M., Hossain S.M., Noda M., Katafuchi T. Induction of interleukin-1 β by activated microglia is a prerequisite for immunologically induced fatigue // *Eur J Neurosci*. 2014. Vol. 40, N 8. P. 3253–3263. doi: 10.1111/ejn.12668
29. Katafuchi T., Kondo T., Take S., Yoshimura M. Brain cytokines and the 5-HT system during poly I:C-induced fatigue // *Ann N Y Acad Sci*. 2006. Vol. 1088. P. 230–237. doi: 10.1196/annals.1366.020
30. Sjöström E.O., Culot M., Leickt L., et al. Transport study of interleukin-1 inhibitors using a human *in vitro* model of the blood-brain barrier // *Brain Behav Immun Health*. 2021. Vol. 16. P. 100307. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100307
31. Chmielewski G., Majewski M.S., Kuna J., et al. Fatigue in inflammatory joint diseases // *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, N 15. P. 12040. doi: 10.3390/ijms241512040
32. Field R., Campion S., Warren C., et al. Systemic challenge with the TLR3 agonist poly I:C induces amplified IFN α /beta and IL-1beta responses in the diseased brain and exacerbates chronic neurodegeneration // *Brain Behav Immun*. 2010. Vol. 24, N 6. P. 996–1007. doi: 10.1016/j.bbi.2010.04.004
33. Vandestadt C., Vanwalleghem G.C., Khabooshan M.A., et al. RNA-induced inflammation and migration of precursor neurons initiates neuronal circuit regeneration in zebrafish // *Dev Cell*. 2021. Vol. 56, N 16. P. 2364–2380.e8. doi: 10.1016/j.devcel.2021.07.021
8. Campos MC, Nery T, Starke AC, et al. Post-viral fatigue in COVID-19: A review of symptom assessment methods, mental, cognitive, and physical impairment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;142:104902. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104902
9. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An ^{11}C -(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med*. 2014;55(6):945–950. doi: 10.2967/jnumed.113.131045
10. Rhoades R, Solomon S, Johnson C, Teng S. Impact of SARS-CoV-2 on host factors involved in mental disorders. *Front Microbiol*. 2022;13:845559. doi: 10.3389/fmicb.2022.845559
11. Mondelli V, Pariante CM. What can neuroimmunology teach us about the symptoms of long-COVID? *Oxf Open Immunol*. 2021;2(1):iqab004. doi: 10.1093/oxfimm/iqab004
12. Katafuchi T, Kondo T, Yasaka T, et al. Prolonged effects of polyribonucleosinic: polyribocytidylic acid on spontaneous running wheel activity and brain interferon-alpha mRNA in rats: a model for immunologically induced fatigue. *Neuroscience*. 2003;120(3):837–845. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00365-8
13. Roerink ME, van der Schaaf ME, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 as a mediator of fatigue in disease: a narrative review. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):16. doi: 10.1186/s12974-017-0796-7
14. Yamato M, Tamura Y, Eguchi A, et al. Brain interleukin-1 β and the intrinsic receptor antagonist control peripheral Toll-like receptor 3-mediated suppression of spontaneous activity in rats. *PLoS One*. 2014;9(3):e90950. doi: 10.1371/journal.pone.0090950
15. Woodlock TJ, Sahasrabudhe DM, Marquis DM, et al. Active specific immunotherapy for metastatic colorectal carcinoma: phase I study of an allogeneic cell vaccine plus low-dose interleukin-1 alpha. *J Immunother*. 1999;22(3):251–259. doi: 10.1097/00002371-199905000-00008
16. Rinehart J, Hersh E, Issell B, et al. Phase 1 trial of recombinant human interleukin-1 beta (rhIL-1 beta), carboplatin, and etoposide in patients with solid cancers: Southwest Oncology Group Study 8940. *Cancer Invest*. 1997;15(5):403–410. doi: 10.3109/07357909709047578
17. Weisdorf D, Katsanis E, Verfaillie C, et al. Interleukin-1 alpha administered after autologous transplantation: a phase I/II clinical trial. *Blood*. 1994;84(6):2044–2049.
18. Noda M, Ifuku M, Hossain MS, Katafuchi T. Glial activation and expression of the serotonin transporter in chronic fatigue syndrome. *Front Psychiatry*. 2018;9:589. doi: 10.3389/fpsy.2018.00589
19. Newell EA, Todd BP, Mahoney J, et al. Combined blockade of interleukin-1 α and -1 β signaling protects mice from cognitive dysfunction after traumatic brain injury. *eNeuro*. 2018;5(2):ENEURO.0385–17.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0385-17.2018
20. Liu X, Yamashita T, Chen Q, et al. Interleukin 1 type 1 receptor restore: a genetic mouse model for studying interleukin 1 receptor-mediated effects in specific cell types. *J Neurosci*. 2015;35(7):2860–2870. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3199-14.2015
21. Thome JG, Reeder EL, Collins SM, et al. Contributions of interleukin-1 receptor signaling in traumatic brain injury. *Front Behav Neurosci*. 2020;13:287. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00287
22. Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2004;26(12):1960–1975. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.12.019
23. Fomicheva EE, Shanin SN, Filatenkova TA, et al. Correction of behavioral disorders and state of microglia with a recombinant IL-1

References

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953–959. doi: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
2. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington (DC) : National Academies Press (US), 2015. 304 p. doi: 10.17226/19012
3. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 “Spanish” influenza pandemic. *Bull Hist Med*. 2002;76(1):105–115. doi: 10.1353/bhm.2002.0022
4. Magnus P, Gunnes N, Tveito K, et al. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine. *Vaccine*. 2015;33(46):6173–6177. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.018
5. Wilson HW, Amo-Addae M, Kenu E, et al. Post-Ebola syndrome among Ebola virus disease survivors in Montserado county, Liberia 2016. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1909410. doi: 10.1155/2018/1909410
6. White PD, Thomas JM, Amess J, et al. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry*. 1998;173:475–481. doi: 10.1192/bjp.173.6.475
7. Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, et al. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics*. 2009;124(1):189–193. doi: 10.1542/peds.2008-1879

- receptor antagonist in experimental traumatic brain injury. *Russian Journal of Physiology*. 2022;108(10):1264–1278. EDN: DVCCKV doi: 10.31857/s0869813922100077
24. Rybakina EG, Shanin SN, Fomicheva EE, et al. Violations of interaction between immune and neuroendocrine systems in stress, chronic fatigue syndrome and ways of their correction. *Medical Academic Journal*. 2010;10(4):161–174. EDN: TJECUP
 25. Fomicheva EE, Shanin SN, Filatenkova TA, et al. Serotonergic system in development of neuroimmune interaction impairments under experimental modeling of chronic fatigue. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2015;(3):5–14. EDN: UXNQKR
 26. Rybakina EG, Shanin SN, Fomicheva EE, Korneva EA. Cellular and molecular mechanisms of interaction between the immune and neuroendocrine systems in chronic fatigue syndrome in an experiment. *Russian Journal of Physiology*. 2009;95(12):1324–1335. EDN: OJCFYZ
 27. Fomicheva EE, Filatenkova TA, Rybakina EG. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system during the induction of chronic fatigue syndrome in an experiment. *Russian Journal of Physiology*. 2009;95(1):11–18. EDN: OJBRHL
 28. Ifuku M, Hossain SM, Noda M, Katafuchi T. Induction of interleukin-1 β by activated microglia is a prerequisite for immunologically induced fatigue. *Eur J Neurosci*. 2014;40(8):3253–3263. doi: 10.1111/ejn.12668
 29. Katafuchi T, Kondo T, Take S, Yoshimura M. Brain cytokines and the 5-HT system during poly I:C-induced fatigue. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1088:230–237. doi: 10.1196/annals.1366.020
 30. Sjöström EO, Culot M, Leickt L, et al. Transport study of interleukin-1 inhibitors using a human *in vitro* model of the blood-brain barrier. *Brain Behav Immun Health*. 2021;16:100307. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100307
 31. Chmielewski G, Majewski MS, Kuna J, et al. Fatigue in inflammatory joint diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12040. doi: 10.3390/ijms241512040
 32. Field R, Champion S, Warren C, et al. Systemic challenge with the TLR3 agonist poly I:C induces amplified IFN α /beta and IL-1beta responses in the diseased brain and exacerbates chronic neurodegeneration. *Brain Behav Immun*. 2010;24(6):996–1007. doi: 10.1016/j.bbi.2010.04.004
 33. Vandestadt C, Vanwalleghem GC, Khabooshan MA, et al. RNA-induced inflammation and migration of precursor neurons initiates neuronal circuit regeneration in zebrafish. *Dev Cell*. 2021;56(16):2364–2380.e8. doi: 10.1016/j.devcel.2021.07.021

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Татьяна Александровна Филатенкова —
научный сотрудник.
ORCID: 0000-0002-6911-7456;
eLibrary SPIN: 4198-3636;
e-mail: lero269@gmail.com

Сергей Николаевич Шанин — канд. мед. наук.
ORCID: 0000-0001-8829-6552;
eLibrary SPIN: 6915-9098;
e-mail: shanins@yandex.ru

Елена Евгеньевна Фомичева — канд. биол. наук.
ORCID: 0000-0001-9271-9757;
eLibrary SPIN: 2655-3338;
e-mail: eefomicheva@rambler.ru

Наталья Борисовна Серебряная — д-р мед. наук.
ORCID: 0000-0002-2418-9368;
e-mail: nbvma@mail.ru

Tatiana A. Filatenkova,
Research Associate.
ORCID: 0000-0002-6911-7456;
eLibrary SPIN: 4198-3636;
e-mail: lero269@gmail.com

Sergey N. Shanin, MD, Cand. Sci. (Medicine).
ORCID: 0000-0001-8829-6552;
eLibrary SPIN: 6915-9098;
e-mail: shanins@yandex.ru

Elena E. Fomicheva, Cand. Sci. (Biology).
ORCID: 0000-0001-9271-9757;
eLibrary SPIN: 2655-3338;
e-mail: eefomicheva@rambler.ru

Natalia B. Serebryanaya, MD, Dr. Sci. (Medicine).
ORCID: 0000-0002-2418-9368;
e-mail: nbvma@mail.ru

Информация об авторах / Information about the authors

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»
Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия
Saint Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

Александр Митрофанович Ищенко — канд. биол. наук.
ORCID: 0000-0002-6661-6145;
eLibrary SPIN: 5860-4216;
e-mail: amischenko1946@mail.ru

Aleksander M. Ishchenko, Cand. Sci. (Biology).
ORCID: 0000-0002-6661-6145;
eLibrary SPIN: 5860-4216;
e-mail: amischenko1946@mail.ru

☒ Контактное лицо / Corresponding author

Татьяна Александровна Филатенкова / *Tatiana A. Filatenkova*
Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia
E-mail: lero269@gmail.com