

ЭКСПРЕССИЯ мРНК И МИКРОРНК В ЛЕЙКОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПОСЛЕ СУБЛЕТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ КРЫС ВИСТАР В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ УСТОЙЧИВОСТИ К НЕДОСТАТКУ КИСЛОРОДА

Силина М.В., Джалилова Д.Ш., Макарова О.В.

«Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына»
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный
центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва, Россия;
marusyasilina99@yandex.ru

Известно, что организмы различаются по исходной устойчивости к недостатку кислорода, наиболее распространенным способом определения которой является воздействие сублетальной гипоксической нагрузки (СГН) в барокамере, которое может приводить к альтеративным изменениям во внутренних органах. Транскрипционные факторы HIF (Hypoxia-Inducible Factor) регулируют клеточный ответ на гипоксию, при этом на их активность могут влиять микроРНК. Молекулярные механизмы регуляции ответа на недостаток кислорода на уровне микроРНК с учетом устойчивости организма к гипоксии не изучены.

Цель работы – проанализировать изменения экспрессии мРНК и микроРНК, регулирующих клеточный ответ на недостаток кислорода и воспаление, после СГН у животных с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии.

Исследование выполнено на половозрелых самцах крыс Вистар в возрасте 2-3 мес (n=30). За 1 мес до моделирования СГН у животных забирали 1 мл периферической крови из хвостовой вены и выделяли лейкоциты. СГН моделировали однократно в барокамере на «высоте» 11500 м. По «времени жизни» (ВЖ) – времени до принятия бокового положения, животных разделили на высоко- (ВУ, n=6, ВЖ>240 с) и низкоустойчивых (НУ, n=6, ВЖ<80 с) к гипоксии. Животных выводили из эксперимента через месяц после СГН. Экспрессию генов *Hif1a*, *Eras1*, *Hif3a*, *Nfkb*, *Il1b* и *Tnfa* и микроРНК *miR-210*, *miR-107*, *miR-155* и *miR-145* в лейкоцитах определяли методом ПЦР-РВ. Различия между группами оценивали с помощью непараметрических критериев и считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Через месяц после СГН независимо от устойчивости к гипоксии уровни экспрессии мРНК *Hif1a*, *Eras1*, *Hif3a* и *Nfkb* были выше по сравнению с показателями до воздействия. Только у ВУ к недостатку кислорода животных отмечалось снижение уровней экспрессии *miR-210*, а у НУ – увеличение *miR-145*, *Il1b* и *Tnfa* после СГН по сравнению с показателями до нее.

Влияние СГН на животных с разной устойчивостью к недостатку кислорода на молекулярном уровне сохраняется не менее 1 месяца после нее.

Исследование выполнено в рамках гранта РНФ № 25-25-00061.

EXPRESSION OF MRNA AND MICRORNA IN PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES AFTER SUBLETHAL HYPOXIC EXPOSURE OF WISTAR RATS DEPENDING ON THEIR TOLERANCE TO OXYGEN DEFICIENCY

Silina Maria V., Dzhaliilova Dzhuliia Sh., Makarova Olga V.

Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia; marusyasilina99@yandex.ru

It is known that organisms differ in their initial tolerance to oxygen deficiency, the most common way of determining which is exposure to sublethal hypoxic exposure (SHE) in a ventilated decompression chamber, which can lead to alternative changes in internal organs. Hypoxia-Inducible Factors (HIFs) regulate the cellular response to hypoxia, and their activity can be affected by microRNAs. The regulation molecular mechanisms of the response to oxygen deficiency at the microRNAs level with regard to the organism hypoxia tolerance have not been studied.

The aim of this study is to analyze changes in the expression of mRNAs and microRNAs regulating the cellular response to oxygen deficiency and inflammation after SHE in tolerant and susceptible to hypoxia animals.

The study was performed on adult male Wistar rats aged 2-3 months (n=30). One month before modeling of SHE, 1 ml of peripheral blood was collected from the caudal vein and leukocytes were isolated. SHE was modeled once in a ventilated decompression chamber at an «altitude» of 11500 m. According to the «gasping time» (GT) - time to assuming the lateral position, animals were divided into tolerant (TH, n=6, GT>240 s) and susceptible (SH, n=6, GT<80 s) to hypoxia. The animals were sacrificed from the experiment one month after SHS. The expression of *Hif1a*, *Epas1*, *Hif3a*, *Nfkb*, *Il1b*, and *Tnfa* genes and microRNAs *miR-210*, *miR-107*, *miR-155*, and *miR-145* in leukocytes was determined by RT-PCR. The significance of differences was determined using nonparametric criteria and were considered statistically significant at $p<0.05$.

One month after SHE, independently of tolerance to hypoxia, *Hif1a*, *Epas1*, *Hif3a*, and *Nfkb* expression levels were higher compared to pre-exposure. Only TH to oxygen deficiency animals demonstrated decreased *miR-210* expression levels, and SH animals – increased *miR-145*, *Il1b* and *Tnfa* expression levels after SHE compared to pre-exposure values.

The effect of SHE on animals with different tolerance to oxygen deficiency at the molecular level persisted for at least one month after.

This work was financially supported by the Russian Science Foundation (№25-25-00061).