

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины»
Физиологический отдел им. И. П. Павлова

На правах рукописи

ТРОФИМОВ

Александр Николаевич

ВЛИЯНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ
ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ
И ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

03.03.01 – Физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
д.м.н., проф. В. М. Клименко

Санкт-Петербург

2018

Оглавление

Введение	5
Актуальность	5
Цель и задачи	7
Научная новизна	8
Научно-практическое значение.....	9
Положения, выносимые на защиту.....	9
Методология и методы исследования	9
Апробация результатов	9
Публикации	10
Личный вклад автора	11
Структура и объём диссертации	11
1. Обзор литературы.....	12
1.1. Пути и механизмы действия провоспалительных факторов на центральную нервную систему	12
1.2. Характеристика изучаемых провоспалительных факторов и механизмы их действия на центральную нервную систему	16
1.2.1. <i>Характеристика бактериального липополисахарида</i>	<i>16</i>
<i>Строение липополисахаридов</i>	<i>16</i>
<i>Клеточные эффекты липополисахарида</i>	<i>17</i>
<i>Центральные эффекты липополисахарида.....</i>	<i>21</i>
1.2.2. <i>Нейробиология интерлейкина-1β</i>	<i>22</i>
<i>Краткая характеристика цитокинов семейства IL-1F и их рецепторов</i>	<i>22</i>
<i>Сигнальные пути, активируемые интерлейкином-1β.....</i>	<i>27</i>
<i>Производство интерлейкина-1β и его рецепторов в мозге.....</i>	<i>29</i>
<i>Пути, опосредующие действие системно введённого интерлейкина-1β на клетки ЦНС.....</i>	<i>30</i>
<i>Центральные эффекты интерлейкина-1β</i>	<i>31</i>

1.3. Влияние провоспалительных цитокинов на созревание мозга	36
1.4. Характеристика изучаемых белков и их роль в процессах нейропластичности.....	37
1.4.1. Белки межклеточного матрикса.....	38
Матриксная металлопротеиназа 9 (MMP9, ген <i>Mmp9</i>)	38
Тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 (TIMP1, ген <i>Timp1</i>).....	41
Нейрегулин 1 (NRG1, ген <i>Nrg1</i>).....	42
1.4.2. Внутриклеточные белки	42
Нейромодулин (<i>GAP43</i> , ген <i>Gap43</i>).....	42
Дисбиндин 1 (<i>Dysbindin 1</i> , ген <i>Dtnbp1</i>).....	43
2. Материалы и методы	44
2.1. Животные. Формирование экспериментальных групп.....	44
2.2. Поведенческие тесты	46
2.2.1. Открытое поле	46
2.2.2. Тест условного рефлекса активного избегания	48
2.2.3. Водный лабиринт Морриса	49
2.3. Определение уровней экспрессии изучаемых генов.....	50
2.4. Статистическая обработка результатов.....	54
3. Результаты	56
3.1. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на показатели тревожноподобного поведения животных подросткового возраста в открытом поле.....	56
3.2. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на показатели исследовательского поведения животных подросткового возраста в открытом поле.....	58
3.3. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на общую локомоторную активность животных подросткового возраста в открытом поле.....	62
3.4. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на обучение взрослых животных в тесте условного рефлекса активного избегания.....	65
3.5. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на обучение взрослых животных в водном лабиринте Морриса	68

3.6. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на экспрессию генов <i>Timp1</i> и <i>Mmp9</i>	70
3.7. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на экспрессию гена <i>Nrg1</i>	73
3.8. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на экспрессию гена <i>Dtnbp1</i>	74
3.9. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на экспрессию гена <i>Gap43</i>	75
4. Обсуждение.....	77
Заключение.....	85
Выводы.....	87
Список иллюстраций и таблиц	88
Список сокращений.....	90
Благодарности.....	93
Список использованной литературы	94

Введение

Актуальность

Нарушения развития центральной нервной системы (ЦНС) в раннем детском возрасте, вызываемые различными видами перинатальной патологии, такими как инфекционные заболевания, травмы, гипоксические повреждения мозга, часто ведут к развитию когнитивных дисфункций мозга в подростковом и зрелом возрасте. При этом ключевыми молекулярными факторами, нарушающими развитие мозга, являются провоспалительные цитокины, в частности, интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО), активно продуцируемые клетками иммунной и нервной систем при различных видах перинатальной патологии [1–7]. Такие нарушения сложно поддаются терапевтической коррекции в зрелом возрасте, поэтому представляется необходимым изучение молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в их основе.

Одной из наиболее используемых моделей для изучения влияния различных видов перинатальной патологии, связанной с усиленной продукцией провоспалительных цитокинов клетками иммунной и нервной систем, на развитие ЦНС в раннем постнатальном периоде является модель введения бактериального эндотоксина липополисахарида (ЛПС), компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий и индуктора синтеза провоспалительных цитокинов, в критические периоды раннего онтогенеза – этапы развития ЦНС, наиболее чувствительные к действиям цитокинов. Известно, что введение как цитокинов, так и ЛПС, в пренатальном и раннем постнатальном периоде развития приводят к нарушению процессов нейропластичности – адаптивной реакции нервной системы на изменения окружающей среды, заключающейся в активации процессов, приводящих к морфофункциональным перестройкам ЦНС [8–13].

Основным механизмом повреждающего действия ЛПС является повышение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО. Тем не менее роль каждого из них в индукции когнитивного дефицита остаётся недостаточно изученной. Лишь немногие работы посвящены изучению влияния отдельных провоспалительных цитокинов на развитие ЦНС. В этих исследованиях показано, что высокие уровни провоспалительных цитокинов нарушают формирование ЦНС, главным образом, снижая количество зрелых нейронов и нарушая процессы миелинизации [1, 14–17]. Изучение эффектов, вызываемых повышением продукции интерлейкина-1 β , представляет особый интерес ввиду того, что действие именно этого цитокина в значительной степени опосредует негативные эффекты других воспалительных факторов [18–22].

Показано негативное действие умеренного повышения уровня провоспалительных цитокинов в раннем онтогенезе не только на развитие ЦНС, но и на когнитивную деятельность взрослых животных, в том числе и в исследованиях, проведённых ранее в Физиологическом отделе им. И. П. Павлова [1, 16, 18], при этом отмечается, что наиболее чувствительными периодами к действию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ФНО, являются 1-я и 3-я недели постнатального развития: введение данных цитокинов приводит к отдалённым, проявляющимся в подростковом и половозрелом возрасте, моторным (более выражены при введении в течение 1-й недели) и когнитивным (более выражены при введении в течение 3-й недели) нарушениям [23]. При этом молекулярно-клеточные механизмы действия провоспалительных цитокинов на развивающийся мозг остаются недостаточно изученными.

Среди описанных механизмов влияния провоспалительных цитокинов на развитие мозга во многих работах рассматриваются нарушения функционирования нейромедиаторных систем мозга: дофаминергической [24, 25] и глутаматергической [26] – нарушения нейроглиальных взаимодействий [27, 28], а также изменение экспрессии генов, вовлечённых в регуляцию процессов нейропластичности. При этом наибольшего внимания исследователей традиционно заслуживают различные ростовые факторы, такие как мозговой нейротрофический фактор BDNF, инсулиноподобный фактор роста IGF-1 и прочие [29–31]. Однако роль ряда других генов нейропластичности, нарушения экспрессии которых могут быть вовлечены в механизмы повреждающего действия воспалительных факторов на формирующийся мозг, изучена хуже.

В частности, в рамках данной работы изучен характер изменения экспрессии генов, кодирующих белки MMP9 (матриксная металлопротеиназа), TIMP1 (тканевой ингибитор металлопротеиназ), дисбиндин-1, GAP43 (нейромодулин) и нейрегулин-1, которые вовлечены в процессы созревания ЦНС и регуляции нейропластичности, а экспрессия кодирующих их генов нарушается при развитии мозговой патологии, в том числе и в результате воздействия провоспалительных цитокинов [32–40]. Белки MMP9 и TIMP1 являются компонентами внеклеточного матрикса, регулирующими состав и функционирование молекул, находящихся во внеклеточном пространстве и на поверхности клеток, в процессе развития мозга, а также при структурно-функциональных перестройках ЦНС в зрелом возрасте в норме и при патологии [41]. Внеклеточный белок нейрегулин-1 является лигандом рецепторов ERBB. Активируемые ими клеточные молекулярные каскады играют ключевую роль в формировании нейронных контактов в раннем и зрелом возрасте [42]. Цитоплазматические белки дисбиндин-1 и нейромодулин GAP43 отвечают за регуляцию везикулярного транспорта к пресинаптическим терминалям [43] и роста отростков за счёт взаимодействия с белками цитоскелета [44].

Таким образом, выбранные для изучения гены вовлечены в регуляцию процессов нейропластичности на различных уровнях структурно-функциональной организации ЦНС. При

этом нарушение работы любого из этих белков как в раннем возрасте, так и в зрелом мозге может быть связано с формированием патологии мозга. Учитывая вышесказанное, исследование механизмов формирования когнитивных дисфункций в ответ на действие провоспалительных факторов в раннем периоде онтогенеза может быть перспективным для поиска методов коррекции нервно-психических расстройств, вызываемых неблагоприятными факторами в перинатальный период.

Цель и задачи

Цель исследования: изучить влияние повышенного уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β и индуктора его синтеза бактериального липополисахарида в раннем постнатальном онтогенезе на когнитивные функции и экспрессию генов, вовлечённых в регуляцию нейропластичности, у крыс разного возраста.

Задачи:

- 1) исследовать особенности ориентировочно-исследовательского поведения у крыс пубертатного возраста, которым вводили интерлейкин-1 β либо бактериальный ЛПС в течение 3-й недели жизни;
- 2) охарактеризовать влияние неонатальных введений изучаемых провоспалительных факторов на способность взрослых крыс к пространственному обучению и формированию условного рефлекса активного избегания;
- 3) изучить особенности экспрессии генов, вовлечённых в регуляцию мозговых механизмов нейропластичности (*Mmp9*, *Timp1*, *Dtnbp1*, *Gap43* и *Nrg1*) в медиальной префронтальной коре, дорзальной и вентральной областях гиппокампа у не подвергавшихся когнитивной нагрузке животных разного возраста, которым в раннем постнатальном онтогенезе вводили интерлейкин-1 β либо ЛПС;
- 4) выявить особенности экспрессии генов *Mmp9*, *Timp1*, *Dtnbp1*, *Gap43* и *Nrg1* в клетках мозга при различных видах обучения у взрослых животных, которым вводили интерлейкин-1 β либо ЛПС в течение 3-й недели жизни;
- 5) сопоставить эффекты экспериментального повышения уровня интерлейкина-1 β и ЛПС в раннем возрасте на формирование исследованных когнитивных функций.

Научная новизна

Показано, что курсовое введение крысам ЛПС в умеренно-пирогенной дозе в течение 3-й недели жизни приводит к отставленным нарушениям когнитивных функций: снижению исследовательского и усилению тревожноподобного поведения в подростковом возрасте, а также к снижению способности формирования рефлекса активного избегания и нарушению пространственного обучения в половозрелом возрасте.

Проведено сопоставление данной модели с ранее использованной моделью хронических введений интерлейкина-1 β в аналогичный период развития в сопоставимых по физиологическому действию дозах. Выявлено, что поведенческие нарушения, вызываемые введениями ЛПС, подобны таковым, вызываемым ИЛ-1 β .

Впервые проведён анализ уровней экспрессии генов *Mmp9*, *Timp1*, *Dtnbp1*, *Gap43* и *Nrg1*, вовлечённых в регуляцию созревания ЦНС и процессы нейропластичности взрослого мозга, в медиальной префронтальной коре и гиппокампе – структурах мозга, ответственных за реализацию когнитивных функций, – непосредственно после введения провоспалительных факторов в раннем возрасте, а также отставленно, в мозге взрослых крыс, в условиях различной когнитивной нагрузки. Выявлено, что наиболее подверженной влиянию провоспалительных факторов в раннем возрасте оказывается система внеклеточных протеиназ: уровни экспрессии генов *Mmp9* и *Timp1*, кодирующих матриксную металлопротеиназу и её тканевой ингибитор, изменяются как после введения ИЛ-1 β так и ЛПС, а после введений ЛПС нарушение работы данной системы сохраняется и в зрелом мозге при отсутствии когнитивной нагрузки.

После тестирования в когнитивных тестах уровни экспрессии данных генов в структурах мозга животных, которым в раннем возрасте вводили ИЛ-1 β и ЛПС, не отличаются от таковых после введения апиригенного физиологического раствора. Это свидетельствует о том, что предъявление когнитивной нагрузки может быть многообещающим подходом для коррекции нарушений работы протеолитической системы мозга после раннего воспалительного процесса, вызываемого системным повышением уровня бактериального эндотоксина.

Выявленные различия реакции ЦНС в отношении экспрессии генов *Dtnbp1*, *Gap43* и *Nrg1* в используемых экспериментальных моделях открывают перспективы для дальнейшего изучения функций также и этих генов.

Научно-практическое значение

Результаты работы позволяют прояснить нераскрытые ранее молекулярно-клеточные механизмы формирования когнитивных дисфункций в зрелом возрасте, вызываемых повышениями уровня провоспалительных факторов в раннем периоде постнатального развития.

Выявлены мишени, воздействуя на которые возможно скорректировать негативное влияние повреждающих факторов, таких как мозговая ишемия, гипоксия, родовые травмы, инфекционные заболевания и т. д., действующих в перинатальный период развития ЦНС, предотвращая формирование когнитивных нарушений.

Полученные данные могут быть использованы для преподавания курсов нейробиологии, патофизиологии, биохимии психических и нервных болезней, биохимии развивающегося мозга, молекулярной физиологии.

Положения, выносимые на защиту

1. Действие умеренно пирогенных доз ИЛ-1 β или ЛПС в раннем возрасте вызывает нарушение когнитивных функций: изменение ориентировочно-исследовательского поведения в подростковом возрасте, условнорефлекторной деятельности и пространственного обучения в зрелом возрасте.
2. В ответ на действие провоспалительных факторов в раннем возрасте наиболее выраженные изменения профиля экспрессии (среди изученных генов) характерны для генов протеолитической системы внеклеточного матрикса *Mmp9*, *Timp1*, причём действие ЛПС в отношении данных мишеней носит долговременный характер.

Методология и методы исследования

Работа носит экспериментальный характер, выполнена на крысах Wistar, включает тестирование ориентировочно-исследовательского поведения, когнитивных функций, молекулярно-биологические методы анализа уровня экспрессии генов.

Апробация результатов

Результаты работы представлены на:

- 13 конференциях со стендовыми докладами (1. Всероссийская молодёжная конференция-школа «Нейробиология интегративных функций мозга», Санкт-Петербург, Россия, 2011;

2. I Всероссийская интернет-конференция с международным участием «Биологические основы психических расстройств», Казань, Россия, 2012; 3. 17th International conference on neuroscience and biological psychiatry “Stress and Behavior”, Санкт-Петербург, Россия, 2012; 4. II Всероссийская конференция с международным участием «Гиппокамп и память: норма и патология», Пущино, Россия, 2012; 5. 19th International conference on neuroscience and biological psychiatry “Stress and Behavior”, Санкт-Петербург, Россия, 2013; 6. XXII Съезд Физиологического общества им. И. П. Павлова, Волгоград, Россия, 2013; 7. Всероссийская конференция молодых учёных «Нейробиология интегративных функций мозга», Санкт-Петербург, Россия, 2013; 8. 21st Annual PNIRS Scientific Meeting, Филадельфия, США, 2014; 9. Санкт-Петербургский научный форум, посвящённый 100-летию Физиологического общества им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, 2017; 10. VI International Symposium “Interaction of the Nervous and Immune Systems in Health and Disease”, Санкт-Петербург, Россия, 2017; 11. FENS Regional Meeting, Печ, Венгрия, 2017; 12. 17th Global Neuroscience Conference, Осака, Япония, 2017; 13. III Всероссийская молодёжная конференция с международным участием «Нейробиология интегративных функций мозга», посвящённая 100-летию Физиологического общества им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, 2017) и
- 4 конференциях с устными выступлениями (1. 18-я Международная Пущинская школа-конференция молодых учёных «Биология – наука XXI века», Пущино, Россия, 2014; 2. 21st Annual International “Stress and Behavior” Neuroscience and Biopsychiatry Conference, Saint-Petersburg, Russia, 2014; 3. XX Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», Санкт-Петербург, Россия, 2017; 4. 24th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference “Stress and Behavior”, Санкт-Петербург, Россия, 2017),

а также с устными докладами представлены для обсуждения в Лаборатории трансляционной нейронауки, руководимой профессором К.-П. Лешем (Университетская клиника Вюрцбурга, Германия, 2014), и профессору Г. Штайнбушу, директору европейских школ нейронаук MHeNS и EURON (Университет Маастрихта, Нидерланды, 2015), и неоднократно обсуждались на научных заседаниях «Павловские среды» Физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 36 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при

Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук:

1. Трофимов А.Н. Влияние неонатальных повышений уровня интерлейкина-1 β на формирование пространственной памяти взрослых крыс / А.Н. Трофимов, О.Е. Зубарева, А.С. Симбирцев, В.М. Клименко // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98. – № 6. – С. 782-792. PMID: 23013016 (перевод: Trofimov A.N. Effects of neonatal increases in interleukin-1 β levels on the formation of spatial memory in adult rats / A.N. Trofimov, O.E. Zubareva, A.S. Simbirtsev, V.M. Klimenko // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2014. – Т. 44. – № 3. – С. 359-364. DOI: 10.1007/s11055-014-9918-1)
2. Трофимов А.Н. Экспрессия генов *Fgf2* и *Timp1* в мозге взрослых крыс после введений интерлейкина-1 β в раннем постнатальном онтогенезе / А.Н. Трофимов, О.Е. Зубарева, А.П. Шварц, А.М. Ищенко, В.М. Клименко // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100. – № 9. – С. 1025-1037. PMID: 25697011 (перевод: Trofimov A.N. Expression of the *Fgf2* and *Timp1* genes in the adult rat brain after administration of interleukin-1 β during early postnatal ontogeny / A.N. Trofimov, O.E. Zubareva, A.P. Shvarts, A.M. Ishchenko, V.M. Klimenko // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2016. – Т. 46. № 4. – С. 413-420. DOI: 10.1007/s11055-016-0252-7)
3. Trofimov A. Postnatal LPS challenge impacts escape learning and expression of plasticity factors Mmp9 and Timp1 in rats: effects of repeated training / A. Trofimov, T. Strekalova, N. Mortimer, O. Zubareva, A. Schwarz, E. Svirin, A. Umriukhin, K.-P. Lesch, V. Klimenko // Neurotoxicity Research. – 2017. – Т. 32. – № 2. С. 175-186. PMID: 27184538 DOI: 10.1007/s12640-017-9720-2

Личный вклад автора

Все эксперименты выполнены лично автором или при его участии. Все данные были статистически обработаны и проанализированы лично автором. Все публикации готовились при непосредственном участии автора.

Структура и объём диссертации

Рукопись содержит титульную страницу, оглавление, введение, 4 основные главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), заключение, выводы, список иллюстраций и таблиц, список сокращений, благодарности, список использованной литературы. Работа изложена на 137 страницах машинописного текста, включает 24 рисунка и 4 таблицы. Список литературы содержит 456 ссылок, из них 12 на русском языке.

1. Обзор литературы

1.1. Пути и механизмы действия провоспалительных факторов на центральную нервную систему

Нарушения развития центральной нервной системы в раннем возрасте, вызываемые различными видами перинатальной патологии, такими как инфекционные заболевания, травмы, гипоксические и ишемические повреждения мозга, часто ведут к развитию когнитивных дисфункций мозга в зрелом возрасте. Среди возможных факторов, нарушающих развитие мозга, часто рассматриваются провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли (ФНО) и др., активно продуцируемые клетками иммунной и нервной систем при различных видах перинатальной патологии [1–7].

К настоящему моменту хорошо изучены механизмы влияния провоспалительных цитокинов на взрослый мозг, в частности, механизмы индукции продромального синдрома, а также эффекты цитокинов на процессы обучения [45–47]. Так, известно, что введение животным ИЛ-1 β и ФНО ведёт к проявлению широкого круга физиологических и поведенческих реакций (известных в англоязычной литературе как “sickness behavior” – «поведение больного»), свойственных для заболевшего организма, включая пирогенную реакцию, потерю веса, снижение пищевой и половой мотиваций, отказ от социальных взаимодействий, иммобильность [48–55]. Системное и центральное введение бактериального липополисахарида (ЛПС), индуктора синтеза провоспалительных цитокинов, приводит к тем же эффектам [56–59]. При этом в экспериментах с использованием IL-1Ra, естественного рецепторного антагониста ИЛ-1 β [48, 56, 60, 61], антител к ИЛ-6 [62], а также животных, нокаутных по гену *И6* [63], было доказано, что в случае введения ЛПС основную роль в развитии продромального синдрома играют именно провоспалительные цитокины, синтезированные эндогенно в ответ на введение ЛПС, а не сам ЛПС. Хорошо известно, что при физиологических условиях провоспалительные цитокины формируют некую функциональную сеть, регулируя продукцию друг друга и, таким образом, запуская различные симптомы продромального синдрома [64].

Системное повышение уровня провоспалительных цитокинов, которые, являясь гидрофильными молекулами, не способны напрямую проникать сквозь билипидный слой мембраны гематоэнцефалического барьера, вызывает, однако, такие же проявления продромального синдрома, как и центральное введение цитокинов [65]. Данный факт обусловлен тем, что периферическое повышение уровня цитокинов способно активировать механизмы передачи сигнала в мозг. Описано несколько путей действия провоспалительных

цитокинов на мозг. Их можно разделить на гуморальные и нервные [65–68]. К гуморальным путям относится активация клеток макрофагальной линии, выстилающих циркумвентрикулярные органы (ЦВО) – области мозга, где функцию барьера выполняют не эндотелиальные клетки сосудов, а эпендимальные клетки желудочков, формируя не ГЭБ, а гематоликворный барьер [49, 64, 69, 70]. К ЦВО относятся сенсорные органы (самое заднее поле, субфорникальный орган, сосудистый орган терминальной пластинки) и секреторные органы (субкомиссуральный орган, задняя доля гипофиза (нейрогипофиз), промежуточная доля гипофиза, шишковидная железа, срединное возвышение) [71, 72]. Провоспалительные цитокины, активируя клетки макрофагального ряда ЦВО, способствуют синтезу цитокинов этими клетками с дальнейшим проникновением цитокинов в мозг по градиенту концентрации [73]. В ряде работ показано, что отдельные ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО способны селективно проникать через ГЭБ из крови в мозг [67, 74–78].

Циркулирующие в крови цитокины также способны активировать эндотелиальные клетки сосудов мозга, вызывая активацию синтеза цитокинов [79–81] и простагландина E₂ [82, 83], который, в свою очередь, способен связываться с собственными рецепторами на нейронах ствола мозга и гипоталамуса, регулируя активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [84]. Свидетельством того, что сигнал от провоспалительных цитокинов вне мозга может передаваться в ЦНС не только гуморальным, но и нервным путём, служит факт активации первичных (ядра одиночного пути) и вторичных (супраоптического ядра, паравентрикулярного ядра гипоталамуса) областей проекции блуждающего нерва в ЦНС в ответ на внутрибрюшинное введение ЛПС [49, 69]. В экспериментах с ваготомией показано, что активация нейронов в мозге происходит именно за счёт нервного пути передачи сигнала: субдиафрагмальная ваготомия не только блокировала ЛПС-индуцированную активацию нейронов [85, 86], но также предотвращала синтез мРНК ИЛ-1 в гиппокампе и гипоталамусе животных [87] и снижение социального поведения [85, 88] после системного введения ЛПС. Также субдиафрагмальная ваготомия снижала социальную самоизоляцию и продукцию мРНК ИЛ-1 β в мозге после внутрибрюшинного введения ИЛ-1 β [89]. Сенсорные нейроны вагуса имеют рецепторы IL-1R1 и способны реагировать на изменение концентрации ИЛ-1 β [90], а электрическая стимуляция вагуса приводит к активации продукции ИЛ-1 β в мозге и активации ГГНС [91]. Вышесказанное позволяет сделать вывод, что внутрибрюшинное введение ИЛ-1 β стимулирует вагус, который посылает электрические сигналы в мозг и регулирует продукцию провоспалительных цитокинов в ЦНС, таким образом регулируя активность ГГНС, отвечающей за развитие продромального синдрома. Ваготомия не отменяет эффектов системно введённого ИЛ-1 β при других способах введения [92, 93].

Наличие как гуморального, так и нервного пути передачи сигнала говорит о том, что развитие продромального синдрома тонко регулируется в организме, обеспечивая быструю активацию ГНС нервным путём уже при незначительном повышении уровня провоспалительных цитокинов, а также медленную и более продолжительную активацию ГНС, не проходящую даже после ваготомии, при сильном воспалении [64, 69, 94, 95].

Помимо активации ГНС и развития продромального синдрома провоспалительные цитокины способны влиять на процессы научения и памяти. К настоящему моменту хорошо изучены не только поведенческие эффекты цитокинов, их влияние на обучение взрослых животных, но и молекулярно-клеточные механизмы этих процессов. Так, показано, что физиологические уровни провоспалительных цитокинов необходимы для формирования памяти, а снижение либо увеличение уровня цитокинов ведёт к нарушению процессов обучения [46, 96]. Известно, что ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО вовлечены в регуляцию различных стадий формирования энграмм (памятных следов) включая консолидацию и извлечение информации.

Интерлейкин-1 β играет ключевую роль в гиппокамп-зависимом запоминании, уровень его продукции связан с развитием долговременной потенциации (ДВП) – одним из основных механизмов формирования новых синаптических контактов [97–99] – а также с обучением в различных парадигмах, включая тест условного рефлекса страха [100]. Небольшое увеличение уровня данного цитокина при центральном введении в дозе 1 нг/кг улучшает обучение в тестах условного рефлекса страха [100], пассивного избегания и пространственного запоминания [101, 102]. Повышение уровня IL-1Ra, рецепторного антагониста ИЛ-1 β , нарушает обучение в тестах условного рефлекса страха [100], пассивного избегания [103], пространственного запоминания [102, 104], а также ослабляет формирование ДВП [100, 105]. Хотя интерлейкин-1 β необходим для нормального обучения, чрезмерное увеличение его уровня ведёт к ухудшению обучения [106, 107]. Хроническая гиперпродукция данного цитокина в гиппокампе вызывает нарушения пространственной памяти [108] и условнорефлекторной деятельности [109]. Внесение высоких доз ИЛ-1 β в культуру гиппокампальных нейронов нарушает развитие ДВП [99, 105, 110, 111]. У животных, нокаутных по гену рецептора интерлейкина-1, нарушены процессы формирования ДВП, а также пространственная память и условнорефлекторная деятельность [112, 113].

В отличие от интерлейкина-1 β , ИЛ-6 и ФНО не являются необходимыми факторами для нормального обучения взрослых животных [114, 115], однако увеличение уровня этих цитокинов также способно нарушать формирование ДВП, процессы нейропластичности и формирование памяти в тестах пространственного и условнорефлекторного запоминания [116–124]. Интересно отметить, что уровни ИЛ-6 и ФНО повышаются на периферии и в мозге после обучения и индукции ДВП [98, 125–128], свидетельствуя о взаимосвязи процессов

формирования памяти с продукцией цитокинов. В ряде исследований показано, что ФНО, так же, как и ИЛ-1 β , необходим для нормального обучения [129–131].

К настоящему моменту хорошо изучены и описаны нейрохимические механизмы влияния провоспалительных цитокинов на процессы обучения и памяти взрослых животных в норме [46]. Они включают в себя модуляцию нейроэндокринных взаимодействий (умеренная активация ГГНС и синтез глюкокортикоидов, а также усиление синтеза моноаминов, таких как адреналин, дофамин и серотонин, в мозге способны улучшать формирование ДВП и нейрогенез, таким образом способствуя запоминанию событий, связанных с эмоциональной составляющей [132–135]), модуляцию нейроглиальных взаимодействий (прямые взаимодействия между астроцитами, микроглией, нейронами и клетками-предшественницами нейронов играют ключевую роль в обеспечении различных форм нейропластичности [46, 136–138]), регуляцию процессов нейропластичности (память и ДВП сопровождаются молекулярными и морфологическими изменениями в участвующих нейронах, включая изменения внутриклеточного сигналинга, экспрессии ранних [139], а затем и структурных генов [46, 140], состава клеточных рецепторов [141, 142] и модификации шипиков нейронов [113]). Данные механизмы более подробно описаны в следующих главах.

При развитии системного воспалительного процесса, связанного с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов иммунными и микроглиальными клетками, процессы памяти и нейропластичности нарушаются [46, 47]. Так, хронически повышенная экспрессия гена интерлейкина-1 β в гиппокампе приводит к нарушениям пространственной памяти [108] и формирования условных рефлексов [109]. Интрагиппокампальные введения ИЛ-1 β также нарушают процессы формирования памяти [106, 107] и ДВП [99, 105, 110, 111]. Следует отметить, что острый воспалительный процесс в зрелом возрасте может иметь и долговременные негативные последствия в отношении механизмов памяти [47, 143], включая долгосрочные нарушения нейрогенеза во взрослом гиппокампе [144] и эпигенетической модификации, что приводит к изменению экспрессии генов, вовлечённых в регуляцию нейропластичности [145], однако воспалительный процесс, даже слабо выраженный, возникающий в критические периоды раннего развития, может иметь более серьёзные последствия в отношении когнитивных способностей в зрелом возрасте ввиду возможного нарушения развития ЦНС, а также учитывая несформированность ГЭБ в раннем возрасте, в результате чего он более проницаем для провоспалительных факторов [146].

1.2. Характеристика изучаемых провоспалительных факторов и механизмы их действия на центральную нервную систему

1.2.1. Характеристика бактериального липополисахарида

Строение липополисахаридов

Липополисахарид является компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий, способным вызывать воспаление и сепсис [147], и состоит из трёх частей: липида А (lipid A), центрального олигосахарида (core oligosaccharide) и О-антигена (O-antigen) [148, 149].

Липид А является гидрофобным компонентом ЛПС, заякоривающим всю структуру в бактериальной мембране, и состоит из димера фосфорилированного N-ацетилглюкозамина, к которому, как правило, присоединены 6 или, реже, 7 остатков насыщенных жирных кислот. Структура липида А высококонсервативна у всех грамотрицательных бактерий. Липид А является основным патоген-ассоциированным молекулярным паттерном (PAMP – pathogen-associated molecular pattern) липополисахарида, высвобождение которого в кровь способно приводить к тяжёлым токсическим последствиям вплоть до развития септического шока [150].

Центральный олигосахарид, включающий в себя внутреннюю и внешнюю части, прикреплен к 6-й позиции N-ацетилглюкозамина. Внутренняя часть состоит из короткой, чаще разветвлённой, цепи, состоящей из 8–12 остатков сахаров, включая необычные сахара: Kdo (2-keto-3-deoxyoctonoic acid – 2-кето-3-дезоксиктулозонат) и Hep (heptose – гептоза). Kdo присущ только для ЛПС. Внешняя часть состоит из остатков гексозы, чаще всего, D-глюкозы, D-маннозы, D-галактозы, прикрепленных к последнему остатку гептозы внутренней части. Структура центрального олигосахарида широко различается не только у разных видов бактерий, но и у штаммов одного вида. Центральный олигосахарид также является токсичным компонентом ЛПС, но менее токсичным, чем липид А [151].

О-антиген является наружной частью липополисахарида, обычно прикрепленной к 3-му остатку гексозы внешней части центрального олигосахарида. О-антиген является полисахаридом, состоящим из множества (до 50) повторяющихся олигосахаридных единиц из 3–5 сахаров. Эта часть ЛПС наиболее различна у бактерий разных видов и штаммов, так как известно не менее чем о 20 сахарах, формирующих структуру О-антигена, многие из которых присущи только ЛПС. Определённая структура терминальной части О-антигена обеспечивает иммунологическую специфичность ответа организма на проникновение различных видов бактерий, поэтому серотипическая классификация бактерий построена на основе структуры именно этого региона. О-антиген является наименее токсичной частью ЛПС [152].

ЛПС является важным компонентом бактериальной стенки, обеспечивающим защиту клетки, образуя барьер для крупных гидрофильных молекул и антибиотиков, препятствуя разрушению бактерии фагоцитарными клетками организма-хозяина, а также стабилизируя структуру наружной мембраны [153]. Для животных ЛПС является токсином, запускающим иммунный ответ путём активации определённых молекулярно-клеточных механизмов (Рисунок 1.1).

Клеточные эффекты липополисахарида

Передача сигнала от ЛПС внутрь клетки происходит посредством взаимодействия эндотоксина с рядом мембранных белков, включая LBP (LPS binding protein – ЛПС-связывающий белок), CD14 (cluster of differentiation 14 – кластер дифференцировки 14), MD2 (также известный как лимфоцитарный антиген 96) и TLR4 (toll-like receptor 4 – toll-подобный рецептор 4) [154, 155]. LBP является растворимым белком-переносчиком, способным связывать ЛПС и запускать образование комплекса LBP–ЛПС–CD14 [156, 157], который затем распознаётся рецепторным комплексом TLR4–MD2 [158], вызывая олигомеризацию TLR4 и активацию внутриклеточных факторов, связанных с доменами TIR рецептора (toll-interleukin-1 receptor – toll-интерлейкин-1 рецептор). Домены TIR содержат 3 высококонсервативных региона, опосредующих белок-белковые взаимодействия между TLR4 и адаптерными внутриклеточными белками, в числе которых:

- MyD88 (myeloid differentiation primary response protein 88 – белок 88 первичного ответа миелоидной дифференцировки),
- TIRAP (TIR domain-containing adaptor protein – TIR-содержащий адаптерный белок),
- TRIF (TIR domain-containing adaptor inducing IFN- β – TIR-содержащий адаптер, индуцирующий интерферон- β),
- TRAM (TRIF-related adaptor molecule – TRIF-родственная адаптерная молекула),
- SARM (sterile α and Armadillo motifs-containing protein – белок, содержащий стерильный α - и Armadillo-мотивы) [159].

Toll-подобные рецепторы связаны с различными комбинациями адаптерных белков; только TLR4 способен связываться со всеми пятью [150].

Белок MyD88, впервые описанный как фактор первичного ответа миелоидной дифференцировки [160], является одним из основных компонентов ИЛ-1 сигналинга [161, 162]. Поскольку и IL-1R, и TLR содержат домены TIR, были проведены исследования с целью определить, является ли MyD88 компонентом TLR-опосредованного сигналинга. Так, было показано, что MyD88-нокаутные животные не подвержены ЛПС-индуцированному

септическому шоку, а не продуцирующие MyD88 макрофаги не способны синтезировать провоспалительные цитокины в ответ на стимуляцию липополисахаридом, несмотря на активацию NF-κB, однако сохраняют способность к экспрессии генов интерферонов I типа и интерферон-индуцибельных генов, что говорит о важной роли фактора MyD88 в реализации TLR-опосредованного сигналинга, а также указывает на вовлечённость других адаптерных белков в реализацию ЛПС-индуцированного клеточного ответа [163].

Белок TIRAP ответственен за связывание белка MyD88 с TIR-доменом TLR4 [164], поэтому TIRAP-нокаутные животные имеют фенотип, схожий с MyD88-нокаутными [165, 166].

Белки TRAM и TRIF вовлечены в реализацию MyD88-независимого пути TLR4-сигналинга [167, 168], который будет описан далее.

Белок SARM ингибирует TRIF- и MyD88-опосредованный сигналинг [169, 170].

Как сказано ранее, ЛПС-индуцированная активация TLR4 способна запускать два пути внутриклеточного сигналинга: MyD88-зависимый (приводящий к активации экспрессии генов провоспалительных цитокинов) и MyD88-независимый (TRIF-зависимый, приводящий к экспрессии генов интерферонов I типа, интерферон-индуцибельных генов, а также гена индуцибельной NO-синтазы (iNOS – inducible nitric oxide synthase), что в дальнейшем приводит к продукции оксида азота).

MyD88-зависимый сигналинг

Помимо TIR-домена, белок MyD88 содержит и так называемый “домен смерти” (DD – death domain), через который происходит активация других DD-содержащих белков посредством гомотипических взаимодействий, в частности, белка IRAK-4 (IL-1 receptor-associated kinase-4 – связанная с ИЛ-1 рецептором киназа 4), который принадлежит к семейству серин-треониновых киназ IRAK [171]. Стоит отметить, что IRAK-4-нокаутные макрофаги не способны продуцировать провоспалительные цитокины, а IRAK-4-нокаутные животные резистентны к ЛПС-индуцированному септическому шоку [171].

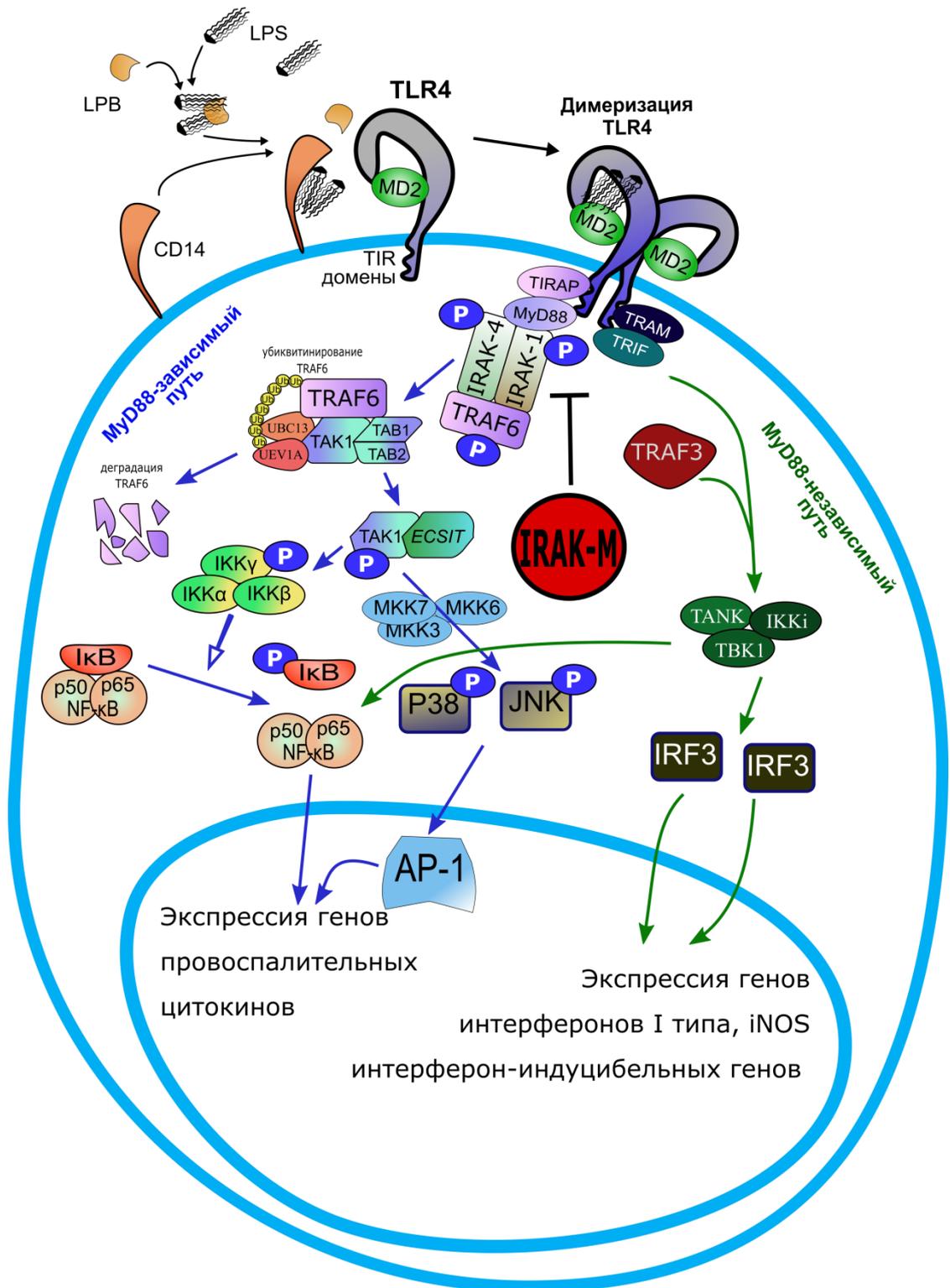


Рисунок 1.1. Канонические внутриклеточные сигнальные пути, активируемые ЛПС

Фактор IRAK-4 рекрутирует белок IRAK-1 и фосфорилирует его [172]; нокаутирование по гену белка IRAK-1 приводит лишь к частичному нарушению экспрессии генов провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию ЛПС [173], что свидетельствует о существовании и других молекулярных путей, активируемых фактором IRAK-4, возможно, например, через белок IRAK-2 [174]. Далее происходит рекрутирование и активация белка

TRAF6 (TNF receptor-associated factor 6 – фактор 6, связанный с рецептором ФНО). Фосфорилированные IRAK-1 и TRAF6 диссоциируют от рецепторного комплекса и связываются с белками TAK1 (transforming growth factor- β -activated kinase 1 – киназа 1, активируемая трансформирующим фактором роста- β), TAB1 (TAK1-binding protein-1 – TAK1-связывающий белок 1) и TAB2 (TAK1-binding protein-2 – TAK1-связывающий белок 2), что приводит к фосфорилированию TAB2 и TAK1 [175, 176]. Комплекс TRAF6–TAK1–TAB1–TAB2 связан с ферментами UBC13 (ubiquitin-conjugating enzyme 13 – убиквитин-конъюгирующий фермент 13) и UEV1A (ubiquitin-conjugating enzyme E2 variant 1 isoform A – убиквитин-конъюгирующий фермент E2, вариант 1, изоформа A), производящими убиквитинирование белка TRAF6, таким образом, запуская активацию TAK1 путём взаимодействия с фактором ECSIT (evolutionarily conserved signaling intermediate in toll pathways – эволюционно консервативный сигнальный интермедиат toll-путей). Активированный TAK1, в свою очередь, запускает пути ИКК (I κ B kinase – киназа ингибитора фактора NF- κ B) и MAPK [177]. Белки ИКК α , ИКК β и ИКК γ формируют комплекс, фосфорилирующий I κ B и, таким образом, приводящий к деградации I κ B, что позволяет фактору NF- κ B транслоцироваться в ядро и активировать экспрессию генов провоспалительных цитокинов [150]. Активация же MAPK-пути ведёт к индукции транскрипционного фактора AP-1 [178], который также участвует в активации экспрессии генов провоспалительных цитокинов.

MyD88-независимый сигналинг осуществляется через адаптерный белок TRIF, играющий ключевую роль в активации транскрипционного фактора IRF3, а также способный приводить к поздней активации NF- κ B и AP-1. Одновременная инактивация факторов MyD88 и TRIF приводит к критическим нарушениям работы NF- κ B и AP-1 [167, 179]. С-концевой регион белка TRIF содержит мотив RHIM (RIP homotypic interaction motif – мотив гомотипических взаимодействий с RIP), обеспечивающий связь с белком RIP1 (receptor-interacting protein 1 – рецептор-взаимодействующий белок 1). Являясь серин-треониновой киназой, белок RIP1 обеспечивает MyD88-независимую активацию NF- κ B [180]. Одновременное нокаутирование по MyD88 и RIP1 приводит к критическому нарушению активации NF- κ B [181]. Белок TRIF также способен рекрутировать и фосфорилировать фактор TRAF3, ассоциированный с белками TANK (TRAF family member-associated NF- κ B activator – активатор NF- κ B, связанный с членами семейства TRAF), TBK1 (TANK binding kinase 1 – TANK-связывающая киназа) и ИККи [182, 183]. Факторы TBK1 и ИККи ответственны за димеризацию и транслокацию белка IRF3 [184, 185], который совместно с NF- κ B запускает экспрессию генов интерферонов I типа, интерферон-индуцибельных генов и гена индуцибельной NO-синтазы iNOS [186–188].

Индукцированная ЛПС-толерантность. Поскольку неконтролируемое воспаление приводит к клиническим осложнениям, таким как септический шок, онкологические и

аутоиммунные заболевания, воспалительная реакция организма должна находиться под строгим и тонким контролем [189]. В случае проникновения в организм бактерий ряд механизмов регулирует воспаление и защищает от шока. Одним из наиболее важных механизмов такой защиты является развитие толерантности к эндотоксину [190], при которой воздействие низких концентраций ЛПС перепрограммирует иммунные клетки, не позволяя развиваться неконтролируемому воспалению. Показано, что основными молекулярными механизмами регуляции развития ЛПС-толерантности являются SHIP-1, A20 и IRAK-M [191, 192], при этом псевдокиназа IRAK-M, также известная как IRAK-3, играет ключевую роль, поскольку её ген всегда активно экспрессирован при развитии толерантности [193, 194], а нокаутирование по этому гену приводит к неспособности животных развивать ЛПС-толерантность [195]. Данный белок лишён работающего киназного домена, поэтому не проявляет ферментативной активности [196], однако способен ингибировать TLR4-сигнальный каскад в присутствии ЛПС [197, 198].

Поскольку подобных механизмов развития толерантности не описано при повышении уровня ИЛ-1 β , при проведении исследований в рамках нашей работы нами были разработаны различные схемы введения препаратов для минимизации возможной толерантности при введении ЛПС (см. раздел «Материалы и методы»).

Центральные эффекты липополисахарида

Активация эндотоксином TLR4-опосредованных путей трансдукции, приводящая к продукции провоспалительных цитокинов и NO иммунокомпетентными клетками, в частности, макрофагами, и клетками микроглии, играет важную роль в борьбе с бактериальными инфекциями, но также может нарушать работу нейронов [199, 200].

Системное повышение уровня ЛПС в результате инфекции или при экспериментальном введении эндотоксина способно воздействовать на мозг не только опосредованно, через активацию периферической продукции провоспалительных цитокинов, которые затем различными путями действуют на нейроны и клетки глии (см. выше). Показано, что ЛПС в небольших количествах способен проникать через ГЭБ [201] и непосредственно оказывать эффекты на нейроны и глию, на поверхности которых есть toll-подобные рецепторы 4 [200], таким образом, нарушая процессы нейрональной пластичности, выживаемости клеток мозга, а также нейрогенеза [202, 203].

Исследования на TLR4-нокаутных животных показали, что активация TLR4-сигнального пути оказывает негативное влияние на гиппокамп-зависимое обучение [204]. Кроме того, активация TLR4 вносит вклад в нейродегенеративные процессы в мозге

животных в моделях болезни Альцгеймера [205, 206] и инсульта [202]. Молекулярно-клеточные механизмы таких нарушений в настоящее время изучаются. Так, показано, что периферическое введение ЛПС приводит к нарушению работы дофаминергической системы [207–210]. Однако остаётся неясным, какие эффекты вызывает непосредственное действие ЛПС на клетки мозга, а какие – действие провоспалительных цитокинов, продукция которых возрастает при введении ЛПС.

1.2.2. *Нейробиология интерлейкина-1 β*

Краткая характеристика цитокинов семейства IL-1F и их рецепторов

В настоящее время известно 11 белков семейства интерлейкин-1 (IL-1 family, IL-1F): ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , IL-1Ra (рецепторный антагонист), ИЛ-18, ИЛ-33, а также цитокины с IL-1F5 по IL-1F10 (Таблица 1.1) [211].

Кодирующие их гены, вероятнее всего, произошли от одного предкового гена путём дупликаций с последующими видоизменениями, поскольку структура этих генов крайне консервативна – вплоть до идентичного расположения интронов [212, 213]. Гены, кодирующие все интерлейкины семейства IL-1F, кроме ИЛ-18 и ИЛ-33, располагаются кластером внутри региона 2-й хромосомы размером 400 kb.

Третичная структура всех интерлейкинов первого семейства представляет собой β -баррель (β -бочонок), составленный из 12 β -листов [212]. Все эти цитокины запускают внутриклеточные молекулярные пути посредством действия на группу близкородственных клеточных рецепторов (Таблица 1.2).

Большинство членов семейства интерлейкина-1 являются белками, вызывающими местное или системное воспаление, однако также в семействе IL-1F есть противовоспалительные цитокины (Таблица 1.1).

Цитокины IL-1F играют важную роль в регуляции иммунных и воспалительных процессов, запуская экспрессию эффекторных генов, кодирующих цитокины и хемокины, NO-синтазу, металлопротеиназы матрикса (ММП) и многие другие регуляторные белки [214].

Наиболее изученными белками семейства IL-1F являются ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и рецепторный антагонист IL-1Ra. Цитокины ИЛ-1 α и ИЛ-1 β имеют наиболее схожие структуру и биологические функции среди всех цитокинов семейства, действуя через один и тот же рецепторный аппарат и являясь провоспалительными молекулами. Однако, несмотря на это, между ИЛ-1 α и ИЛ-1 β имеются достаточно важные различия. Во-первых, хотя оба цитокина синтезируются в виде белков-предшественников с N-концевым про-пептидом, пре-ИЛ-1 β

является неактивным и должен претерпеть отщепление про-пептида каспазой-1. ИЛ-1 α является биологически активным и в виде белка-предшественника, и в виде зрелого белка, образующегося в результате отщепления про-пептида цистеиновой протеиназой кальпаином [215].

Во-вторых, ИЛ-1 β секретируется в кровь, таким образом, вызывая системное воспаление, в отличие от ИЛ-1 α , который, как правило, ассоциирован с цитоплазматической мембраной клетки-продуцента, вследствие чего действует локально [216–218].

В-третьих, про-пептид ИЛ-1 α имеет сигнал ядерной локализации, в результате чего может играть роль внутриклеточного транскрипционного регулятора, в том числе взаимодействуя с ацетилтрансферазой гистонов [219, 220].

Биологическая активность ИЛ-1 α и ИЛ-1 β строго регулируется, и в нормальных условиях уровень экспрессии данных цитокинов клетками-продуцентами крайне не высок [218]. После синтеза и освобождения из клетки-продуцента, действие этих белков может быть заблокировано двумя физиологическими механизмами: связыванием рецепторного антагониста ИЛ-1Ra с рецептором IL-1R1, что препятствует связыванию других интерлейкинов с рецептором, а также не позволяет формироваться комплексу рецептора с белком IL-1RAcP [221], либо связыванием ИЛ-1 α или ИЛ-1 β с рецептором IL-1R2, который не имеет полноценного внутриклеточного домена и, таким образом, лишён способности запускать внутриклеточные молекулярные каскады [222].

ИЛ-18 и ИЛ-33 продуцируются макрофагами, дендритными и эпителиальными клетками. В норме ИЛ-18 продуцируется конститутивно в виде неактивного белка-предшественника, N-концевая часть которого должна быть удалена каспазой-1 для активации этого цитокина [223]. Активность ИЛ-18 регулируется белком IL-18BP, связывающим ИЛ-18, таким образом, препятствуя связыванию данного цитокина с его рецептором [224].

ИЛ-18 и ИЛ-33 продуцируются макрофагами, дендритными и эпителиальными клетками. В норме ИЛ-18 продуцируется конститутивно в виде неактивного белка-предшественника, N-концевая часть которого должна быть удалена каспазой-1 для активации этого цитокина [223]. Активность ИЛ-18 регулируется белком IL-18BP, связывающим ИЛ-18, таким образом, препятствуя связыванию данного цитокина с его рецептором [224].

Таблица 1.1. Представители семейства IL-1F и их основные иммунологические свойства

Цитокин	Другие названия	Систематическое название	Иммунологические свойства и функции
ИЛ-1 α	ИЛ-1, LAF (так же называют ИЛ-1 β)	IL-1F1	IL-1R1-агонист с провоспалительным действием, играет роль внутриклеточного транскрипционного регулятора
ИЛ-1 β	ИЛ-1, LAF (так же называют ИЛ-1 α)	IL-1F2	IL-1R1-агонист с провоспалительным действием, работает синергично с ФНО, увеличивает количество молекул адгезии на клетках эндотелия, способствует выходу форменных элементов крови через стенки сосудов в течение острой фазы воспаления
IL-1Ra		IL-1F3	IL-1R1-антагонист, препятствует ИЛ-1-зависимому сигналингу
ИЛ-18	IGIF, ИЛ-1 γ	IL-1F4	IL-1R1-агонист, вызывает продукцию IFN- γ Т-лимфоцитами и НК, работает синергично с ИЛ-12, вызывает Th1-ответ
IL-1F5	IL-1Hu1, FIL1 δ , IL-1L1, IL-1 δ , IL-1H3, IL-1RP3	IL-1F5	Возможный IL-1Rrp2-антагонист с противовоспалительным действием
IL-1F6	FIL1 ϵ	IL-1F6	IL-1Rrp2-агонист, увеличивает продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8 эпителиальными клетками
IL-1F7	FIL1 ζ , IL-1H4, IL-1RP1, IL-1H1	IL-1F7	Взаимодействует с ИЛ-18-связывающим белком, уменьшая активность ИЛ-18, противовоспалительный
IL-1F8	FIL-1 η , IL-1H2	IL-1F8	IL-1Rrp2-агонист, увеличивает продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8 эпителиальными клетками регулирует продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8 хондроцитами и синовиальными фибробластами
IL-1F9	IL-1H1, IL-1RP2, IL-1 ϵ	IL-1F9	IL-1Rrp2-агонист, увеличивает продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8 эпителиальными клетками

Таблица 1.1 (продолжение). Представители семейства IL-1F и их основные иммунологические свойства

Цитокин	Другие названия	Систематическое название	Иммунологические свойства и функции
IL-1F10	IL-1Hu2, FKSG75	IL-1F10	Связывается с растворённой формой IL-1R1, функция неизвестна
ИЛ-33	NF-HEV	IL-1F11	ST2-агонист, вызывает выделение цитокинов Th2-клетками, внутриклеточный регулятор транскрипции в клетках эндотелия

ИЛ-33 впервые был описан как ядерный фактор клеток высокого эндотелия венул, а позднее была описана его цитокиновая активность [225, 226]. Данный белок имеет N-концевой про-пептид с НТН-мотивом, ответственным за связывание с ДНК. Ядерная форма про-ИЛ-33 взаимодействует с гистонами H2A и H2B, вызывая компактизацию хроматина и подавляя транскрипцию [227].

Рецепторы цитокинов IL-1F

В настоящее время известно и описано 10 типов рецепторов, регулирующих активность цитокинов IL-1F (табл. 2) [218], все они имеют три иммуноглобулин (Ig)-подобных домена во внеклеточной части молекулы, кроме рецептора SIGIRR, имеющего один Ig-подобный домен [215].

Исключая рецептор IL-1R2, все рецепторы семейства имеют внутриклеточный C-концевой TIR домен [228]. Следует отметить, что отличительной чертой рецепторов IL-1R8, IL-1R9 и SIGIRR является наличие на C-конце дополнительных аминокислотных остатков, не входящих в состав TIR домена [228].

Гены шести членов семейства ИЛ-1-рецепторов (IL-1R1, R2, R4, R5, R6 и R7) кластерно локализованы на 2-й хромосоме; ген, кодирующий IL-1R3, локализован на 3-й хромосоме; ген, кодирующий SIGIRR, – на 11-й хромосоме; гены, кодирующие IL-1R8 и IL-1R9, – на X-хромосоме [228].

IL-1R1. Два N-концевых Ig-подобных домена IL-1R1 жёстко соединены друг с другом с помощью дисульфидных связей, ближайший к поверхности клетки Ig-подобный домен расположен на более гибкой шарнирообразной части молекулы. Взаимодействие IL-1R1 с ИЛ-1 β происходит путём оборачивания Ig-подобных доменов IL-1R1 вокруг молекулы цитокина. Затем к комплексу рецептора и цитокина присоединяется IL-1RAcP. Белок IL-1Ra взаимодействует с IL-1R1 по такому же механизму, однако не вызывает присоединения IL-1RAcP [215, 229].

Таблица 1.2. Основные свойства рецепторов цитокинов семейства IL-1F

Рецептор	Систематическое название	Лиганды	Корецепторы
IL-1RI	IL-1R1	ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra	IL-1RAcP (IL-1R3)
IL-1RII	IL-1R2	ИЛ-1 β , пре-ИЛ-1 β	IL-1RAcP (IL-1R3)
IL-1RAcP	IL-1R3	Является корецептором IL-1R1, R2, R4, R6	
ST2/Fit-1	IL-1R4 (IL-33R α)	ИЛ-33	IL-1RAcP (IL-1R3)
IL-18R α	IL-1R5	ИЛ-18, ИЛ-1F7	IL-18R β (IL-1R7)
IL-1Rrp2	IL-1R6	ИЛ-1F6, ИЛ-1F8, ИЛ-1F9	IL-1RAcP (IL-1R3)
IL-18R β	IL-1R7	Является корецептором IL-1R5	
TIGIRR-2/IL-1RAPL	IL-1R8	Неизвестны	Неизвестны
TIGIRR-1	IL-1R9	Неизвестны	Неизвестны
SIGIRR	TIR8	Неизвестны	Неизвестны

Рецептор IL-1R2 структурно схож с IL-1R1, однако не имеет TIR домена на С-конце, вследствие чего не имеет способности запускать внутриклеточные молекулярные каскады. Данный рецептор может быть ферментативно разрезан с освобождением растворимой формы ИЛ-1-связывающего белка, который демонстрирует в 200 раз меньшую аффинность к ИЛ-1Ra, что говорит о совместной IL-1Ra- и IL-1R2-регуляции активности цитокинов IL-1F [230].

Рецептор IL-1R3 (IL-1RAcP) не может связывать ни ИЛ-1 α , ни ИЛ-1 β , однако необходим для передачи сигнала от комплекса ИЛ-1/IL-1R1 к внутриклеточным молекулярным каскадам. мРНК IL-1RAcP может быть альтернативно сплайсирована с последующим синтезом растворимой формы этого рецептора, функция которого остаётся неизвестной [231].

Белок IL-1R4, также называемый ST2, является рецептором к ИЛ-33 [226], связывание с которым запускает механизмы синтеза и секреции цитокинов Th2-клетками [232].

Рецептор IL-1R5, также называемый IL-1Rrp1 и IL-18R α , является лиганд-связывающей- α -цепью к ИЛ-18 [215]. Образование комплекса ИЛ-18/IL-1R5 приводит к ассоциации IL-1R7 (IL-18R β), необходимого для активации внутриклеточных молекулярных каскадов, с этим комплексом. Также IL-1R5 обладает аффинностью к ИЛ-1F7 [218].

Рецептор IL-1R6, также называемый IL-1Rrp2, может связывать IL-1F6, IL-1F8 и IL-1F9, что приводит к последующей активации NF-κB [233]. Этот рецептор экспрессируется на клетках лёгочного эпителия, сосудов мозга, почек, семенников, на моноцитах, кератиноцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках [228].

Белок IL-1R7, также называемый IL-18Rβ, является сигнальным компонентом, необходимым для активации комплекса ИЛ-18/IL-1R5 [228, 234].

Рецепторы IL-1R8 (TIGIRR-2) и IL-1R9 (TIGIRR-1) гомологичны белкам IL-1RAcP и IL-18Rβ. На настоящий момент лиганды этих рецепторов неизвестны. Гены этих белков расположены на X-хромосоме и активны в клетках мозга в период эмбрионального развития. У пациентов с нарушением когнитивных функций найдены делеции и нонсенс-мутации в гене *IL-1r8*, что говорит о важной роли данного рецептора в правильном формировании мозга [235]. Цитоплазматические домены рецепторов IL-1R8 и IL-1R9 имеют большую длину по сравнению с другими рецепторами семейства (кроме SIGIRR). IL-1R9 экспонируется на поверхности клеток кожи и печени.

Рецептор TIR8 (SIGIRR) является негативным регулятором активности цитокинов ИЛ-1α и ИЛ-1β и агонистов TLR. Внеклеточный сегмент рецептора содержит один Ig-подобный домен, внутриклеточный сегмент является самым длинным среди рецепторов семейства и содержит toll-домен, за которым следует коло 100 дополнительных аминокислотных С-концевых остатков [236]. SIGIRR в норме экспрессируется клетками почек, лёгких, желудочно-кишечного тракта, а также моноцитами и дендритными клетками в условиях стресса, вызванного инфекциями и гипоксией [237]. SIGIRR подавляют вызываемую ИЛ-1 экспрессию NF-κB, ингибируя активность белка MyD88 [238].

Сигнальные пути, активируемые интерлейкином-1β

Сигналинг интерлейкина-1β, как правило, опосредуется рецептором IL-1R1 (Рисунок 1.2). После связывания ИЛ-1β с IL-1R1 происходит образование комплекса рецептора с мембранным белком IL-1RAcP, к которому присоединяются цитоплазматические белки MyD88 и TollIP, выполняющие роль адаптерных молекул и вызывающие ассоциацию белков IRAK-1 и IRAK-2 с внутриклеточным доменом рецептора IL-1R1 [239].

Белки IRAK-1 и IRAK-2 являются серин-треониновыми киназами, вызывающими присоединение цитоплазматического белка TRAF6 к ИЛ-1-рецепторному комплексу с последующей активацией TRAF6. Впоследствии фосфорилированные киназы IRAK-1 и IRAK-2 убиквитинируются и подвергаются протеасомной деградации [240].

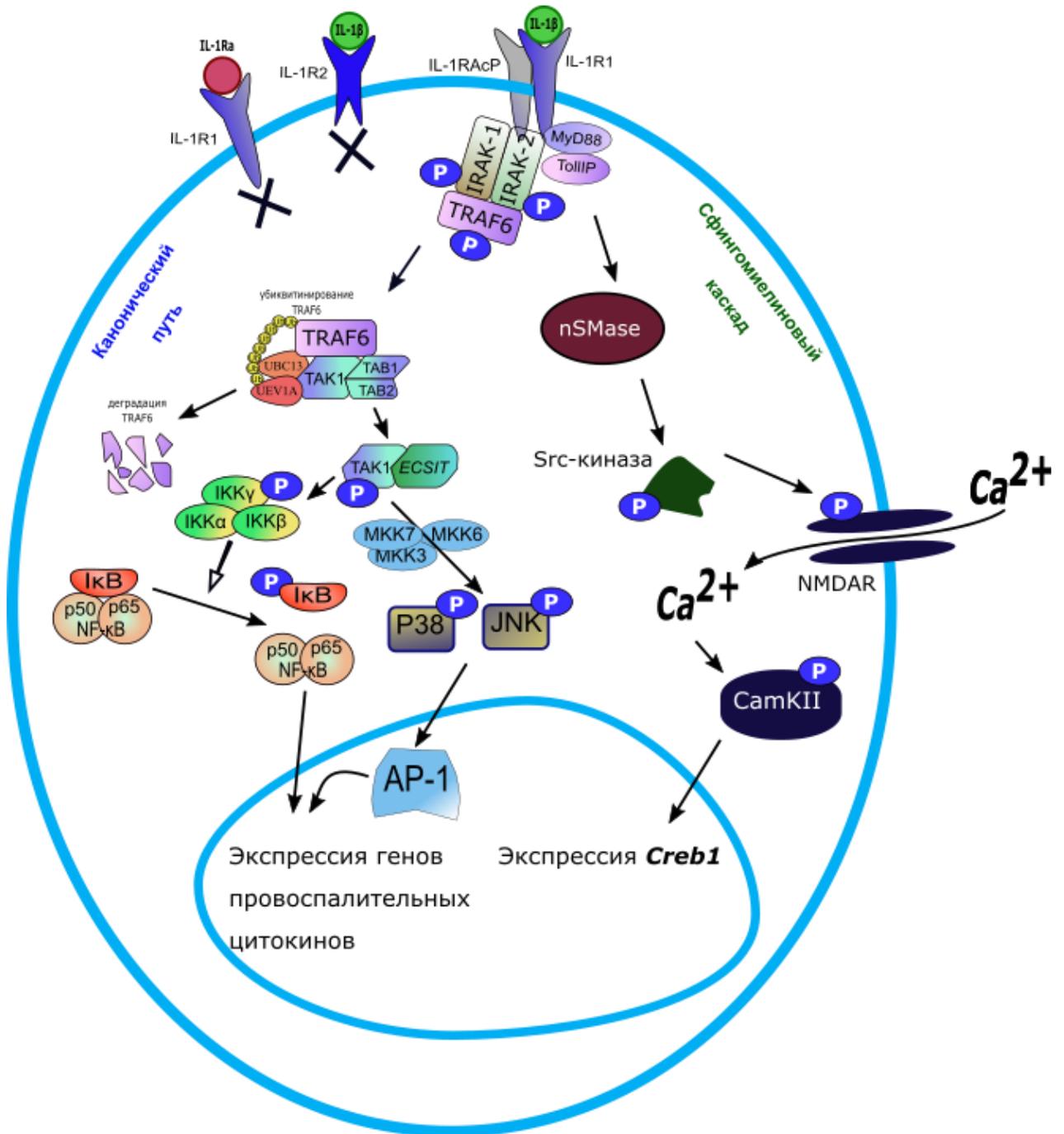


Рисунок 1.2. Канонический и сфингомиелиновый внутриклеточные сигнальные пути, активируемые ИЛ-1β

TRAF6 запускает два внутриклеточных молекулярных пути, один из которых приводит к активации ядерного фактора NF-κB, другой – транскрипционного фактора c-Jun.

Фосфорилирование TRAF6-ассоциированного белка ECSIT ведёт к активации киназы JNK посредством сигнальной системы MAPK с дальнейшей активацией транскрипционного фактора c-Jun [241].

TRAF6 также передаёт сигнал через TAB1/TAK1-киназы, приводя к протеасомной деградации IκB и активации NF-κB.

Киназа TAK1 активирует киназу NIK, которая, в свою очередь, активирует IKK, таким образом вызывая фосфорилирование и протеасомную деградацию ингибиторных молекул IκB, связывающих ядерный фактор NF-κB. Освобождённый от действия ингибиторов NF-κB затем транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию целевых генов [240].

В нейронах под действием ИЛ-1β наряду с классическим ИЛ-1-сигнальным путём, приводящим к активации NF-κB и c-Jun, может происходить активация Src-киназы и сфингомиелин-фосфодиэстеразы nSMase [141, 242]. Этот неканонический для ИЛ-1β путь получил название сфингомиелинового каскада сигнальной трансдукции (Рисунок 1.2) и был описан для нейронов коры, таламуса и гиппокампа.

Связавшись с IL-1R1, ИЛ-1β вызывает ассоциацию рецептора с IL-1RACp, что ведёт к активации фермента nSMase и Src-киназы, которая, фосфорилируя NMDA-рецепторы, вызывает вход внеклеточного Ca²⁺ в клетку [243, 244]. Индуцированная Src-киназой активация NMDA-рецепторов считается одним из молекулярных механизмов активации нейрональной пластичности [243], поскольку такая индукция ведёт к активации кальмодулин-киназы CamKII, фосфорилирующей один из основных транскрипционных факторов, принимающих участие в процессах нейропластичности, — CREB.

В клетках глии под действием ИЛ-1β запускается канонический MAPK-опосредованный молекулярный каскад [245], а сфингомиелиновый путь специфичен для нейронов [246].

Продукция интерлейкина-1β и его рецепторов в мозге

Уровень экспрессии цитокинов семейства IL-1F и их рецепторов в клетках мозга в нормальных условиях низкий [247]. Однако многие патологические состояния, сопровождающиеся нейровоспалением, такие как травмы, нейродегенеративные заболевания, ишемия и др., связаны с повышением продукции ИЛ-1α, ИЛ-1β, IL-1Ra и ИЛ-18 [248, 249].

Основными продуцентами ИЛ-1β в мозге являются микроглиальные клетки [250, 251], хотя астроглия также способна его производить при патологических условиях [250, 252].

Рецепторы IL-1R обнаружены во многих структурах мозга: в коре, гипоталамусе, миндалинах, высокая их плотность выявлена в зубчатой извилине гиппокампа [253–256]. Клеточная локализация рецепторов разнообразна: рецепторы IL-1R1 и IL-1R2 найдены на предшественниках и зрелых олигодендроцитах [257], на астроглиальных [258], микроглиальных [259–261] и эндотелиальных клетках [262]. Характер экспрессии рецепторов IL-1R на глиальных клетках меняется с возрастом: 2-й тип рецепторов отсутствует на

неонатальных кортикальных астроцитах [263]. Достаточно широко рецепторы IL-1R представлены на нейронах [264, 265], в отличие от белков ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-1Ra, которые преимущественно образуются в глиальных клетках. Таким образом, белки семейства IL-1F являются одним из важных механизмов нейроглиальных взаимодействий в мозге.

Пути, опосредующие действие системно введённого интерлейкина-1 β на клетки ЦНС

На центральные рецепторы IL-1R действуют цитокины, в основном, образующиеся в мозге. Усиление продукции белков семейства IL-1F в клетках мозга происходит при различных видах патологии ЦНС: травмах, ишемии, гипоксии, аутоиммунных процессах, опухолях, некоторых видах психических заболеваний, стрессах. Оно также возникает при системном введении ИЛ-1 β , и при повышении в крови уровня провоспалительных цитокинов, возникающего вследствие активации иммунной системы, например, бактериальным липополисахаридом. В последнем случае показано несколько путей, опосредующих действие циркулирующего в крови ИЛ-1 β на клетки мозга [266].

Гуморальный путь предполагает либо проникновение цитокинов в мозг в ограниченном количестве в местах с пониженным ГЭБ, либо действие циркулирующего ИЛ-1 β на клетки эндотелия сосудов с последующим синтезом посредников — простагландинов.

В первом случае цитокины не пассивно проникают через стенки сосудов, предполагается наличие активного транспорта, общего для ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и IL-1Ra [74, 76, 77]. Между ИЛ-1 β и IL-1Ra происходит взаимное торможение транспорта, причём ИЛ-1 β тормозит прохождение IL-1Ra через эндотелий сильнее, чем IL-1Ra ингибирует транспорт ИЛ-1 β [267]. Проницаемость ГЭБ для ИЛ-1 β может увеличиваться при патологии, кроме того, она меняется с возрастом: у старых животных она выше, чем у молодых [268].

При повышении в крови уровня ИЛ-1 β или активаторов его синтеза, например, бактериального ЛПС, первичная индукция синтеза мРНК ИЛ-1 происходит непосредственно в менингеальных оболочках и сосудах мозга. Вторая волна экспрессии наблюдается в гипоталамусе, гипофизе и других областях мозга [269].

Возможно также, что ИЛ-1 β , действуя на клетки эндотелия сосудов, вызывает активацию циклооксигеназы-2 и синтеза простагландинов, которые, в свою очередь, активируют клетки мозга. Предполагается, что этот путь в значительной степени опосредует пирогенное и гормональное действие циркулирующего в крови ИЛ-1 β , в то время как его поведенческие эффекты реализуются через активацию синтеза внутримозговых цитокинов [266].

Нервнопроводниковый путь. Активация синтеза ИЛ-1 β в мозге при системном введении цитокина может опосредоваться ветвями блуждающего нерва. Их перерезка частично

блокирует эффекты системно введенного ИЛ-1 β : усиление экспрессии мРНК ИЛ-1 β в структурах мозга [89], гипертермию [270], нарушение социального и пищевого поведения [93], активацию ГГНС и метаболизма норадреналина в гипоталамусе [271]. Однако другие эффекты, такие как изменение активности в тесте «Открытое поле» и активация серотонинергических систем, не опосредуются блуждающим нервом [271].

Симпатические нервы также могут быть вовлечены в передачу информации от активированной иммунной системы в мозг. Они экспрессируют IL-1R1 и IL-1RAcP [272]. Повышение уровня ИЛ-1 β в крови приводит к активации симпатических нервов [273].

Центральные эффекты интерлейкина-1 β

Среди известных физиологических эффектов ИЛ-1 β хорошо изучено его пирогенное действие [274], участие в активации ГГНС [275], активации метаболизма биогенных аминов [276], подавлении пищевой мотивации, снижении двигательной активности и исследовательского поведения [48]. Многочисленные работы свидетельствуют о действии ИЛ-1 β на механизмы памяти у взрослых животных [46, 100, 277].

Итогом системного и внутримозгового введения ИЛ-1 α и ИЛ-1 β является активация нейромедиаторных систем: норадрен-, дофамин- и серотонинергической – в гипоталамусе и других областях мозга [55, 278, 279]. Для стимуляции нейромедиаторных систем при внутримозговом введении необходимы значительно более низкие дозы ИЛ-1 β , чем при внутривенном.

При системном введении ИЛ-1 β усиление продукции норадреналина в гипоталамусе и связанная с этим активация ГГНС опосредуются простагландинами [278, 280]. Простагландины, в частности, простагландин E₂, опосредуют также пирогенное действие ИЛ-1 β [281].

В реализации активирующего действия циркулирующего в крови ИЛ-1 β на нейроны гипоталамуса может принимать участие и нервнопроводниковый путь, т.к. субдиафрагмальная ваготомия ослабляет активацию метаболизма норадреналина в гипоталамусе, вызванную системным введением ИЛ-1 β [271, 279].

В основе ИЛ-1-индуцированной активации серотонин- и дофаминергических систем, вероятно, лежат иные механизмы, нежели вызывающие реакции норадренергических нейронов [279]. В частности, NO-синтаза опосредует действие ИЛ-1 β на серотонинергические, но не норадренергические нейроны [282].

Активация дофамин- и серотонинергической систем при периферическом введении ИЛ-1 β имеет место в различных структурах мозга: гипоталамусе, ядрах шва, голубом ядре и др.

[279, 283]. Она блокируется предварительным интрацеребровентрикулярным введением IL-1Ra, что доказывает участие мозгового пула ИЛ-1 β в реализации этих нейромедиаторных реакций [55]. Учитывая важную роль, которую дофамин и серотонин играют в лимбических структурах, можно предположить их участие в опосредовании и/или регуляции ИЛ-1 β -индуцированных нарушений мотивационных процессов. Активация серотонинергической системы опосредует ИЛ-1 β -индуцированные нарушения пищевого поведения. Однако при реализации других физиологических эффектов взаимодействие ИЛ-1 β с дофамин- и серотонинергической системами мозга носит более сложный комплексный характер. Это хорошо видно на примере вовлеченности серотонина в реализацию ИЛ-1 β -индуцированного медленноволнового сна: ИЛ-1 β повышает его длительность, с одной стороны, ингибируя серотонинергические нейроны бодрствования в дорзальных ядрах шва посредством активации ГАМКергических нейронов, с другой стороны, усиливая выброс серотонина в нейронах преоптической области гипоталамуса и переднего мозга [284]. Картина усложняется тем, что ИЛ-1 β ингибирует холинергические нейроны гиппокампа [285], участвующие в реализации быстроволнового сна [286], подавленного при ИЛ-1 β -индуцированном продроме, – первых симптомов развивающегося воспалительного процесса. Действие ИЛ-1 на мозговые механизмы сна и бодрствования может также быть опосредовано гормоном роста, простагландинами, аденозином, NO [284, 287, 288].

Влияние интерлейкина-1 β на мозговые механизмы научения и памяти

Поддержание физиологического уровня ИЛ-1 β необходимо для гиппокамп-зависимого формирования памяти и генерации долговременной потенциации (ДВП) – повышения эффективности синаптической передачи в результате повторения стимуляции. Этот феномен считают ключевым механизмом, обеспечивающим нейропластичность [289, 290] и лежащим в основе формирования долговременной памяти [291–293].

I. ИЛ-1 β играет ключевую роль в нижеперечисленных процессах нейропластичности:

а) Продукция ИЛ-1 β изменяется в процессе обучения

В нормальном состоянии без предъявления когнитивной нагрузки уровень ИЛ-1 β в мозге невысок, однако в условиях обучения он повышается: было показано, что уровень мРНК гена *Il-1 β* в гиппокампе крыс в модели выработки условного рефлекса страха достоверно увеличивается через 24 ч после обучения [100]. Это повышение является результатом не стресса, вызванного электрошоком, а обучения, т.к. предъявление электрошока не в новых условиях, а в домашней клетке, не вызывает увеличения уровня мРНК гена *Il-1 β* [100].

В экспериментах на трансгенных мышах двух линий, у одной из которых был удалён ген *Il-1R1* (линия IL-1rKO), а у другой имела место гиперпродукция антагониста рецепторов ИЛ-1 IL-1Ra (линия IL-1raTG), не наблюдали увеличения экспрессии гена *Il-1 β* через 24 ч после выработки условного рефлекса страха. Поскольку ИЛ-1 β является фактором, запускающим

дальнейшую собственную продукцию [217], возможно, что начальное небольшое увеличение его уровня и активация его рецепторов IL-1R1 необходимы для создания относительно высокого уровня этого цитокина через 24 ч после выработки условного рефлекса.

Labrousse и сотр. показали увеличение экспрессии гена *Il-1 β* в модели пространственного обучения в Y-образном лабиринте [294]. При этом мыши с делецией P2X7 АТР-рецептора, необходимого для продукции ИЛ-1 β глией гиппокампа, не демонстрировали увеличения экспрессии гена *Il-1 β* в данной экспериментальной модели и достоверно хуже обучались вследствие нарушения работы гиппокампа. Эти данные свидетельствуют о ключевой роли P2X7-опосредованной продукции ИЛ-1 β в процессе консолидации долговременной памяти [294].

б) Улучшение обучения после введений ИЛ-1 β

Несмотря на то, что в большинстве случаев введение ИЛ-1 β ведёт к ухудшению гиппокамп-зависимого формирования памяти (см. ниже), в некоторых ситуациях инъекции ИЛ-1 β ведут к улучшению обучения; это зависит от условий введения: дозы и количества инъекций – и конкретной модели обучения.

Свидетельства улучшения обучения после введений ИЛ-1 β были получены в моделях активного и пассивного избегания. Так, после введений относительно низких доз ИЛ-1 β сразу после выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) наблюдали улучшение воспроизведения реакции через 5–8 дней после теста по сравнению с контрольными животными [101, 102].

При введении небольших доз ИЛ-1 β через 24 ч после выработки условного рефлекса активного избегания (УРАИ), наблюдали улучшение гиппокамп-зависимого запоминания без влияния на гиппокамп-независимое [295, 296].

В некоторых условиях введение ИЛ-1 β улучшает пространственное запоминание, которое также является гиппокамп-зависимым. Gibertini показал, что введения небольших доз ИЛ-1 β улучшают обучение крыс в водном лабиринте Морриса [297].

с) Фармакологическая блокада рецепторов ИЛ-1 β с помощью IL-1Ra ухудшает обучение

Эффекты IL-1Ra были изучены в нескольких моделях обучения. В тесте УРПИ введение IL-1Ra сразу после выработки рефлекса достоверно ухудшало воспроизведение реакции через 5–8 дней [102].

При выработке условного рефлекса страха подобное введение IL-1Ra также приводило к ухудшению воспроизведения реакции [100].

д) Генетически обусловленные нарушения активности ИЛ-1 ведут к ухудшению консолидации долговременной памяти

Мыши линий IL-1rKO и IL-1raTG демонстрируют ухудшение пространственного, гиппокамп-зависимого, обучения в водном лабиринте Морриса, при этом не наблюдается улучшения памяти даже при введении ИЛ-1 β [100, 112]. Схожие результаты получены в модели выработки условного рефлекса страха [100, 112, 298].

Нарушения долговременной, но не кратковременной памяти были выявлены у мышей линии IL-1raTG в водном Т-образном лабиринте [104].

е) Усиление экспрессии *Il-1 β* при ДВП

Продукция ИЛ-1 β начинается через 15 мин после стимуляции гиппокампальных срезов и через 8 ч после возникновения ДВП в гиппокампе крысы. Эта продукция является продолжительной и не прекращается в результате введения ингибиторов ДВП, таких как антагонист NMDA-рецепторов AP-5 [97, 99].

Недавние исследования показали, что ДВП-ассоциированная продукция ИЛ-1 β не ограничивается только гиппокампом: подобное увеличение экспрессии гена *Il-1 β* наблюдали в спинном мозге через 6 ч после предъявления высокочастотных стимулов, вызывающих ДВП [299].

Введение IL-1Ra за 30 и 60 мин до предъявления высокочастотных стимулов нарушает возникновение и поддержание ДВП *in vivo*, что свидетельствует о значительной роли ИЛ-1 β в данном процессе [110, 300]. Также ключевая роль этого цитокина в поддержании ДВП была продемонстрирована *in vitro*: нанесение IL-1Ra через 30 мин после возникновения ДВП на препараты зубчатой извилины крыс уменьшало синаптическую активность нейронов до начальных значений (до возникновения ДВП) [301]. Нанесение же IL-1Ra на срезы гиппокампа за 40 мин до стимуляции приводило к снижению первоначального незначительного увеличения синаптической активности до базальных уровней в течение 30 мин [105]. В основе такого эффекта IL-1Ra лежит снижение продукции глутамата и повышении фосфорилирования киназы JNK [110].

Мыши линии IL-1rKO демонстрируют отсутствие формирования ДВП в зубчатой извилине при высокочастотной стимуляции [112, 298]. Также *in vitro* не наблюдается возникновения ДВП в области CA1 гиппокампа мышей линии IL-1rKO. В гиппокампе контрольных мышей дикого типа этот процесс не нарушен [112].

II. Увеличение содержания ИЛ-1 β в мозге выше физиологического уровня нарушает процессы формирования памяти и нейропластичности, а также оказывает негативное влияние на генерацию ДВП:

а) Негативное влияние повышенного уровня ИЛ-1 β на обучение

Впервые отрицательный эффект ИЛ-1 β на память был продемонстрирован в модели обучения в водном лабиринте Морриса: введение ИЛ-1 β за 1 ч до начала теста вызывало

ухудшение воспроизведения реакции в первой попытке следующего дня. Введение данного цитокина непосредственно перед тестом не вызывало негативных эффектов, что свидетельствует о влиянии ИЛ-1 β на извлечение пространственной памяти, а не на её формирование, а также о том, что процессы, запускаемые интерлейкином-1 β , требуют некоторого времени, чтобы оказать влияние на память [302].

Последующие исследования подтвердили действие системно введённого ИЛ-1 β на пространственное обучение [303, 304]. Важно подчеркнуть, что гиппокамп-независимое обучение в водном лабиринте при этом не нарушается.

Ухудшение гиппокамп-зависимого запоминания под действием высоких доз ИЛ-1 β было также показано в моделях выработки условного рефлекса страха [106, 305, 306] и пространственного условного рефлекса [75].

Длительное повышение уровня ИЛ-1 β у трансгенных животных с гиперпродукцией этого цитокина приводит к нарушению гиппокамп-зависимого пространственного обучения и выработки условного рефлекса страха [108, 109]. Одним из молекулярно-клеточных механизмов такого нарушения является изменение функционирования гена *Arc*, участвующего в регуляции нейропластичности [109].

б) Опосредованное ИЛ-1 β ухудшение формирования долговременной памяти в результате действия воспалительных агентов

Введение в организм мышей бактерий *Legionella pneumophila*, повышающее уровень ИЛ-1 β , за 24 ч до тестирования в водном лабиринте Морриса нарушает обучение. Инъекция анти-ИЛ-1 β -антител за 2 ч до теста устраняла негативный эффект, вызванный бактериями [307].

Периферическое введение ЛПС приводит к нарушению выработки условного рефлекса страха [308], однако этот эффект исчезает при введении ИЛ-1Ra [309].

Интрацеребровентрикулярное введение мышам белка gp-130, входящего в состав оболочки вируса иммунодефицита человека, повышало уровень ИЛ-1 β в гиппокампе и ухудшало гиппокамп-зависимое обучение, чего не наблюдалось при интрацеребровентрикулярном введении ИЛ-1Ra непосредственно после введения gp-130 [310].

Мозговые травмы, вызывающие нейровоспаление, приводят к увеличению уровня ИЛ-1 β в мозге и нарушению обучения [248]. Блокада эффектов ИЛ-1 β введением ИЛ-1Ra или анти-ИЛ-1 β -антител ослабляет негативный эффект повышенного уровня ИЛ-1 β на обучение в водном лабиринте Морриса, однако не влияет на вызванные интерлейкином-1 β двигательные дисфункции [251, 311].

Следует отметить, что в перечисленных исследованиях введение ИЛ-1Ra также ослабляло и вызванную интерлейкином-1 β гибель нейронов [251, 311].

с) Нарушение формирования ДВП под действием повышенного уровня ИЛ-1 β

Нанесение ИЛ-1 β на гиппокампальные срезы ингибирует ДВП в областях СА3 [312] и СА1 [313], а также в зубчатой извилине [122]. Кроме того, под действием повышенного уровня ИЛ-1 β нарушается и синаптическая активность в области СА1 гиппокампа [313, 314].

1.3. Влияние провоспалительных цитокинов на созревание мозга

Хорошо известно, что физиологические уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО на ранних этапах развития мозга играют роль ростовых факторов, необходимых для созревания ЦНС [315–317], однако при чрезмерном повышении их содержания в организме наблюдаются негативные последствия на развитие мозга и когнитивные функции [12, 47]. Предполагается 2 основных механизма формирования отставленных когнитивных дисфункций вследствие действия воспалительных факторов в раннем возрасте: 1) изменение развития структур мозга, связанных с процессами обучения и памяти, 2) долговременные нарушения функционирования иммунной системы, в результате чего происходит изменение продукции необходимых для обучения цитокинов во взрослом мозге [146].

Так, в моделях на лабораторных грызунах показано, что повышение уровня провоспалительных цитокинов в результате введения индукторов их синтеза на ранних периодах онтогенеза непосредственно влияет на функционирование нейронов, снижая продукцию нейромедиаторов, в том числе, в гиппокампе и коре больших полушарий [318], уменьшая продукцию пресинаптических белков в гиппокампе, что свидетельствует о снижении количества синапсов [319], ингибируя развитие ДВП [319], а также приводя к изменению паттерна активации нейронов при обучении, в частности, при распознавании нового объекта [320]. Также избыточная продукция провоспалительных цитокинов в раннем возрасте вызывает долговременные изменения функционирования клеток микроглии, основного продуцента цитокинов в мозге, играющего важную роль в регуляции процессов нейропластичности [321], что приводит к нарушению глионейрональных взаимодействий и в свою очередь отрицательно влияет на работу ЦНС [322].

Поскольку перинатальное нарушение развития ЦНС в результате ранней активации иммунной системы является одной из ведущих причин инвалидности, церебрального паралича, судорожных расстройств, сенсорных нарушений и когнитивного дефицита у людей [323–326], в настоящее время активно разрабатываются и проходят доклинические и клинические испытания различные способы предотвращения повреждающего действия провоспалительных цитокинов на развивающийся мозг [327]. К таким способам относятся лечение новорождённых с помощью противовоспалительных препаратов: кортикостероидов [328, 329], антибиотиков [330–332], нестероидных противовоспалительных ингибиторов циклооксигензы [333, 334].

Активно изучаются другие терапевтические подходы, такие как введение рецепторного антагониста IL-1Ra [335, 336], рекомбинантного человеческого эритропоэтина [330, 337, 338], кофеина [339–341], эстрадиола [342, 343], инсулиноподобного фактора роста IGF-1 [343–345], мелатонина [346], нейрегулина NRG-1 [347]. Помимо перечисленных терапевтических способов воздействия рассматриваются и иные пути вмешательства при развитии раннего воспаления: снижение экспрессии генов провоспалительных цитокинов при введении ингибитора NF- κ B [348] и терапевтической гипотермии [349, 350].

Все эти подходы направлены на минимизацию повреждающего воздействия раннего воспалительного процесса на развивающуюся ЦНС, однако для их применения необходима своевременная диагностика, что далеко не всегда возможно реализовать [351]. А в случае, если ранняя активация иммунной системы не была предотвращена, представляется важным поиск способов коррекции повреждения мозга уже на более поздних этапах развития, в том числе, с целью снижения предрасположенности взрослой ЦНС к действию стрессового, в том числе, воспалительного, воздействия на более поздних этапах развития (так называемого, «второго удара» – явления, изучаемого в рамках двухударной “Two-hit” гипотезы формирования психоневрологической патологии) и недопущения развития ещё *бóльших* нарушений. Для этого необходимо изучение молекулярно-клеточных механизмов развития когнитивных нарушений в результате повреждающего действия воспаления в критические периоды раннего онтогенеза. В настоящей работе рассматривается возможная вовлечённость нарушения экспрессии генов нейропластичности в эти процессы.

1.4. Характеристика изучаемых белков и их роль в процессах нейропластичности

Изучаемые в данной работе гены кодируют белки, выполняющие различные функции на молекулярно-клеточном уровне, однако обладающие рядом схожих свойств: все они участвуют в регуляции развития ЦНС на ранних этапах и вовлечены в процессы нейропластичности в зрелом возрасте. Экспрессия этих генов может быть подвержена влиянию провоспалительных цитокинов, и воспалительный процесс может нарушать функционирование данных генов в неонатальном периоде, что может быть одним из механизмов нарушений развития ЦНС.

Изучаемые гены и кодируемые ими белки у крысы гомологичны таковым у человека (Таблица 1.3), поэтому мы имеем возможность изучения особенностей экспрессии данных генов в модели неонатального воспаления на крысах с дальнейшей экстраполяцией полученных результатов на человека.

Можно разделить изучаемые гены по локализации кодируемых ими белков в функциональном состоянии: внутриклеточные (нейромодулин GAP43, дисбиндин DTNBP1) и

внечлеточные (матриксная металлопротеиназа MMP9, тканевой ингибитор металлопротеиназ TIMP1, нейрегулин NRG1).

Рассмотрим их строение и функции, а также участие в патологических процессах более подробно.

1.4.1. Белки межклеточного матрикса

Основные функции белков данной группы – ремоделинг матрикса, регуляция нейроглиальных взаимодействий, направления миграции клеток-предшественниц нейронов, роста и спраутинга нейритов.

Матриксная металлопротеиназа 9 (MMP9, ген Mmp9)

Желатиназа В (ЕС 3.4.24.25), также называемая матриксной металлопротеиназой-9, выделяется преимущественно лейкоцитами, эндотелиоцитами и нейронами и играет важную роль в локальном протеолизе внечлеточного матрикса [41]. Известно 24 гена *Mmp* у человека, кодирующих 23 матриксных металлопротеиназы (один из них – дупликация) [352]. Растворимые и мембран-прикреплённые металлопротеиназы регулируют состав и структуру матрикса, модифицируя его компоненты. Так, белки MMP отрезают короткие фрагменты цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, регулируя их биологическую активность [353, 354], отщепляют внечлеточные домены рецепторов, изменяя восприимчивость клеток к различным сигналам.

MMP регулируют скорость и направление роста аксонов [355, 356], а также их миелинизацию в центральной и периферической нервной системе в процессе развития и в ответ на развитие патологии [357]. Уровень MMP2, MMP3 и MMP9 повышается в мозге животных при хэндлинге и обучении [358], а также при развитии патологий [359], включая болезнь Альцгеймера [360] и рассеянный склероз [361], в стрессовых условиях [362], при росте опухоли с метастазами [363], при ишемии и травмах мозга [358, 360].

Белок MMP9 вовлечён не только в регуляцию развития и репарации различных тканей, включая ЦНС, но также играет важную роль в обеспечении функций нейропластичности, научения и памяти [364, 365]. Обнаружено, что мРНК MMP9 транспортируется в дендриты глутаматергических нейронов гиппокампа, где происходит её трансляция при синаптической стимуляции [33, 364, 366, 367]. Стимуляция нейрона запускает синтез белка про-MMP9 в дендритах, его секрецию в синаптическое пространство и активацию путём отрезания про-пептидного домена, которое могут производить как уже активированные молекулы белка,

так и молекулы внеклеточного матрикса, в частности, компоненты плазминоген-плазминовой системы [368, 369]. Активированная матриксная металлопротеиназа 9 вызывает протеолитическую деградацию внеклеточных субстратов, в частности, белков β -дистрогликана, N-кадгерина, мембран-связанных рецепторов, нейротрофинов (например, мозгового нейротрофического фактора BDNF и фактора роста нервов NGF) и других молекул [352].

Матриксная металлопротеиназа 9 также вовлечена в регуляцию долговременной потенциации в различных областях мозга [370, 371]. Увеличение количества шипиков при индукции гиппокампальной долговременной потенциации зависит от синтеза MMP9 [372].

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль при изменении синаптических контактов [373]. Уровень MMP9 повышается в коре больших полушарий мозга животных при обследовании новых предметов и в коре и гиппокампе животных, обучавшихся в водном лабиринте Морриса, а ингибирование металлопротеиназ нарушает пространственное обучение [374]. Повышение уровня MMP9 выявлено в гиппокампе животных при обучении в тесте избегания, достигая пика через 12–24 ч после обучения и снижаясь до базового уровня через 3 дня [375]. При этом введение ингибитора металлопротеиназ через 3,5 ч после теста существенно снижает последующее воспроизведение навыка.

Матриксные металлопротеиназы также вовлечены в регуляцию привыкания: активность MMP9 в гиппокампе животных при привыкании возрастает, а в префронтальной коре – падает [376].

Деградация внеклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами тонко регулируется и реализуется посредством четырёх механизмов [358]:

- регуляция экспрессии гена (транскрипционные факторы AP-1 и NF- κ B, активируется фоболовыми эфирами, ростовыми факторами, компонентами внеклеточного матрикса) [363];
- компарментализация (активность металлопротеиназ сохраняется долго после инактивации транскрипции в мозжечке) [377];
- регуляция активации про-фермента (другими металлопротеиназами, плазмином) [378];
- регуляция активности фермента ингибиторами TIMP (для ингибирования 1 молекулы MMP требуется 1 молекула TIMP, поэтому они обычно продуцируются в равных количествах, нарушение баланса ведёт к изменению протеолитической активности MMP) [378].

Таблица 1.3. Общая информация о строении рассматриваемых генов (локусе, длине, количестве экзонов), мРНК (длине цепи, кодирующей последовательности) и белков (количестве аминокислот) у крыс и людей с указанием степени гомологии генов и белков

Название	Ген		мРНК		Белок	
	<i>Rattus norvegicus</i>	<i>Homo sapiens</i>	<i>Rattus norvegicus</i>	<i>Homo sapiens</i>	<i>Rattus norvegicus</i>	<i>Homo sapiens</i>
<i>Mmp9</i>	3q42 8064 п. н. 13 экзонов	20q11.2 – q13.1 7654 п. н. 13 экзонов	мРНК 2986 н. CDS 1..2127 (2127 н.)	мРНК 2387 н. CDS 20..2143 (2124 н.)	708 а/к	707 а/к
	78,80%				74,50%	
<i>Timp1</i>	Xq12 4599 п. н. 6 экзонов	Xp11.3 – p11.23 4501 п. н. 6 экзонов	мРНК 740 н. CDS 36..689 (654 н.)	мРНК 931 н. CDS 193..816 (624 н.)	217 а/к	207 а/к
	78,40%				72,30%	
<i>Gap43</i>	11q21 93376 п. н. 3 экзона	3q13.1 – q13.2 98184 п. н. 4 экзона	мРНК 1499 н. CDS 217..897 (681 н.)	мРНК 2143 н. CDS 675..1499 (825 н.)	226 а/к	274 а/к
	81,20%				72,90%	
<i>Dtnbp1</i>	17p13 87880 п. н. 10 экзонов	6p22.3 140258 п. н. 10 экзонов	мРНК 1319 н. CDS 111..1169 (1059 н.)	мРНК 1429 н. CDS 190..1245 (1056 н.)	352 а/к	351 а/к
	83,20%				79,90%	
<i>Nrg1</i>	16q12.3 178090 п. н. 12 экзонов	8p12 1125739 п. н. 13 экзонов	мРНК 3272 н. CDS 345..2255 (1911 н.)	мРНК 2604 н. CDS 92..1966 (1875 н.)	636 а/к	624 а/к
	89,10%				93,90%	

*Тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 (TIMP1, ген *Timp1*)*

Данный внеклеточный белок выделяется астроцитами и способен образовывать комплексы с металлопротеиназами, связываясь с каталитическим цинковым кофактором и таким образом инактивируя их [379, 380]. Семейство TIMP включает 4 белка длиной 184–194 а/к, состоящих из 2 доменов: N- и С-концевого. В каждом домене имеется по 3 консервативных дисульфидных мостика. N-концевой домен ингибирует MMP.

TIMP1 – это многофункциональный гликопротеин, участвующий в регуляции состава и структуры внеклеточного матрикса, таким образом, играя важную роль в регуляции ангиогенеза, нейрогенеза и других физиологических функций посредством ингибирования белка MMP9 [381]. В ЦНС TIMP1 способен изменять развитие нейритов, модулируя разрастание их отростков [382]. Экспрессия генов *Mmp9* и *Timp1* изменяется в процессе развития мозга [380, 383, 384] под воздействием активирующих и супрессирующих факторов, включая цитокины, ростовые факторы и другие молекулы [385]. Известно, что активность металлопротеиназ выше в развивающемся мозге, они играют важную роль в процессах нейрогенеза, пролиферации и миграции клеток-предшественниц, миелинизации, синаптогенеза в процессе развития ЦНС [378].

Увеличение продукции TIMP1 во взрослом мозге может играть нейропротективную роль после каинат-индуцированных судорог [386], и гипоксии/ишемии [387]. *Timp1*-нокаутные животные демонстрируют нарушение обучения в тесте формирования условного рефлекса, что может свидетельствовать о нарушении гиппокампальной нейропластичности [388].

Молекулярная система MMP9/TIMP1 также играет важную роль в обеспечении ответа ЦНС на развитие патологии. Показано увеличение продукции MMP9 и TIMP1 (на уровне синтеза мРНК, белка, а также ферментативной активности) в зубчатой фасции в ответ на каинат-индуцированные судороги [389]. MMP9 также играет важную роль в развитии эпилепсии [390] и наркотической зависимости [365, 391]. Алкоголь-индуцированное нарушение формирования пространственной памяти в водном лабиринте Мориса связано с уменьшением активности MMP9 в гиппокампе и префронтальной коре [392].

В астроцитах задействованы ERK1/2- и p38K-пути ИЛ-1 β -индуцированной продукции TIMP1 [381]. Селективное ингибирование этих путей существенно снижает продукцию TIMP1.

MMP и TIMP – это белки, секретируемые в кровь, их концентрация может быть измерена и использована в качестве биомаркеров повреждения мозга [393], релевантность такого подхода доказана для зрелого мозга после инсульта [394] и для развивающегося мозга после гипоксии/ишемии [395].

Нейрегулин 1 (NRG1, ген Nrg1)

Нейрегулин 1 (NRG1) является представителем семейства внеклеточных факторов роста и дифференцировки, кодируемых шестью генами: *Nrg1 – Nrg6*. В результате альтернативного сплайсинга РНК гена *Nrg1* в клетках человека может образовываться 31 изоформа NRG1 [396]. Незрелые нейрегулины представляют собой трансмембранные белки, в результате протеолиза которых происходит выделение N-концевых фрагментов в межклеточное пространство. Выделяемый нейронами и клетками глии, NRG1 является лигандом тирозинкиназных рецепторов ERBB3 и ERBB4. Также нейрегулин участвует в циркуляции корцепторов ERBB1 и ERBB2, тем самым стимулируя лиганд-зависимое фосфорилирование и активацию ERBB рецепторов. Таким образом происходит активация определённых внутриклеточных молекулярных каскадов, которые вовлечены в регуляцию развития нервной системы, включая процессы организации нейрональных сетей, роста аксонов и миелинизации в созревающем мозге [397–400].

Во взрослом мозге данный механизм также играет важную роль в регуляции процессов нейротрансмиссии и синаптической пластичности. Так, показано, что нарушения экспрессии *Nrg1* в клетках коры зрелого мозга приводят к снижению синаптической пластичности [401]. В исследованиях на трансгенных мышах, имеющих различные мутации в генах нейрегулина-1 и его рецепторов, показаны многочисленные нарушения научения и памяти у таких животных [402–404].

1.4.2. *Внутриклеточные белки*

Основные функции белков данной группы – регуляция роста, созревания и активности нейронов.

Нейромодулин (GAP43, ген Gap43)

Нейромодулин, также известный как GAP43 (growth-associated protein – белок, связанный с ростом), является внутриклеточным белком роста и пластичности, т.к. в большом количестве присутствует в конусах нейронального роста в процессе развития отростков и регенерации аксонов [44]. В процессе созревания ЦНС данный белок присутствует в большом количестве в нейронах многих областей мозга, однако с возрастом его продукция снижается [405], оставаясь при этом высокой в структурах с повышенным уровнем нейрональной и

синаптической пластичности, таких как кора больших полушарий мозга [406], мозжечок [407], гиппокамп, обонятельные луковицы [408].

Во взрослом мозге нейромодулин является ключевым компонентом регенеративного ответа в нервной системе, а также играет важную роль в процессах научения и памяти, регулируя нейрональную и синаптическую пластичность [405].

Дисбиндин 1 (Dysbindin 1, ген Dtnbp1)

Данный регуляторный белок синтезируется в клетках-предшественницах нейронов, зрелых нейронах и является компонентом комплекса BLOC-1 (состоит из белков pallidin, muted, dysbindin, cappuccino, snapin, BLOS1, BLOS2, BLOS3), ответственного за нормальный биогенез лизосомальных органелл [409]. Данный комплекс совместно с комплексом AP-3 необходим для регуляции направленного везикулярного транспорта мембранных белков от комплекса Гольджи к мембране в нейрональных отростках. При взаимодействии с белками SNARE комплекс BLOC-1 также вовлечён в процесс роста и спраутинга нейритов. Играет роль в регуляции везикулярного транспорта и высвобождения нейромедиаторов, а также в экстернализации дофаминового D₂-рецептора [410]. Вероятно, стимулирует передачу нейрональных сигналов и выживаемость нейронов посредством регуляции экспрессии *Snap25* и *Syn1*, а также модулирует PI3/Akt-сигналинг и воздействуя на выброс глутамата. Модулирует активность префронтальной коры посредством регуляции функционирования дофаминергической системы.

Известно, что дисбиндин-1 регулирует нейротрансмиссию и продукцию постсинаптических рецепторов в процессе развития мозга [411]. При нарушении функции данного белка наблюдается ухудшение гиппокамп-зависимых форм памяти [43].

Таким образом, перечисленные гены и белки участвуют в регуляции процессов нейропластичности на различных уровнях структурно-функциональной организации ЦНС как в раннем, так и в зрелом возрасте. Тот факт, что нарушение функционирования любого из этих белков может быть связано с формированием мозговой патологии, вкупе с данными, показывающими изменение экспрессии перечисленных генов в мозге при воспалительном процессе, свидетельствует о перспективности изучения их экспрессии в качестве одного из механизмов формирования когнитивных дисфункций в ответ на действие провоспалительных факторов в раннем периоде онтогенеза.

2. Материалы и методы

2.1. Животные. Формирование экспериментальных групп

Работа выполнена на 336 самцах крыс *Rattus norvegicus* породы Wistar с соблюдением принципов гуманности (Директивы Европейского Сообщества №86/609 ЕС), одобренных Этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ». Животных содержали в пластиковых клетках размером 55 × 30 × 15 см в стандартных условиях при свободном доступе к воде и пище и неинвертированном световом дне (с 10 до 22 часов – свет, с 22 до 10 часов – темнота). В каждой клетке содержалась одна самка и её потомство. Во избежание различий в общем развитии животных количество крысят в помётах выравнивали до 9: новорождённых самок при необходимости оставляли либо перемещали в другие помёты того же возраста, но в дальнейшем эксперименте не использовали.

Работа состояла из двух серий экспериментов (Рисунок 2.1): изучения влияния курсовых введений ИЛ-1 β и ЛПС. Оценивали формирование исследовательского поведения и уровень тревожности крыс подросткового возраста и когнитивные функции взрослых животных после введения провоспалительных факторов в течение критического периода раннего постнатального онтогенеза, а также изменения экспрессии генов нейропластичности непосредственно после введений и отдалённо, при различной когнитивной нагрузке. Крысят делили на 5 групп:

- интактную (без воздействий);
- контрольную к ИЛ-1 β -блоку (внутрибрюшинное введение апиrogenного физиологического раствора (ФР) с 15-го по 21-й день);
- контрольную к ЛПС-блоку (внутрибрюшинное введение апиrogenного ФР на 15-й, 18-й и 21-й дни);
- с введением ИЛ-1 β (внутрибрюшинное введение умеренно пирогенных доз провоспалительного агента ИЛ-1 β в дозе 1 мкг/кг курсом в течение 3-й недели постнатального онтогенеза);
- с введением ЛПС (внутрибрюшинное введение провоспалительного агента ЛПС в дозе 25 мкг/кг на 15-й, 18-й и 21-й дни).

Интактный контроль использовался только в поведенческих тестах.

Выбранные дозы провоспалительных агентов являются умеренно пирогенными, поскольку вызывают повышение температуры тела на 0,6–1,9 °С у большинства животных через 1,5–2 ч после введения [23, 55]. Схемы введения ИЛ-1 β и ЛПС различались ввиду

возникновения толерантности при введении ЛПС (см. раздел 1.2.1 настоящей работы): ИЛ-1 β вводили каждый день в течение недели, а ЛПС – 3 раза с перерывами по 2 дня.

Для изучения непосредственного влияния введений ИЛ-1 β и ЛПС на экспрессию генов нейропластичности экспериментальные группы крысят формировали в течение 3-й недели (введение ИЛ-1 β либо ФР с 15-го по 21-й дни; введение ЛПС либо ФР на 15-й, 18-й и 21-й дни).

Через 2 ч после заключительного введения препаратов крысят умерщвляли методом декапитации, извлечённый мозг немедленно замораживали и хранили при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ до выделения отдельных структур с помощью микротомы-криостата.

Для изучения отдалённого влияния введений ИЛ-1 β либо ЛПС на формирование исследовательского поведения крыс подросткового возраста, когнитивных функции взрослых крыс, а также экспрессию генов нейропластичности экспериментальные группы крысят формировали в течение 3-й недели жизни (по тем же схемам, которые использовались для изучения непосредственного влияния данных факторов).

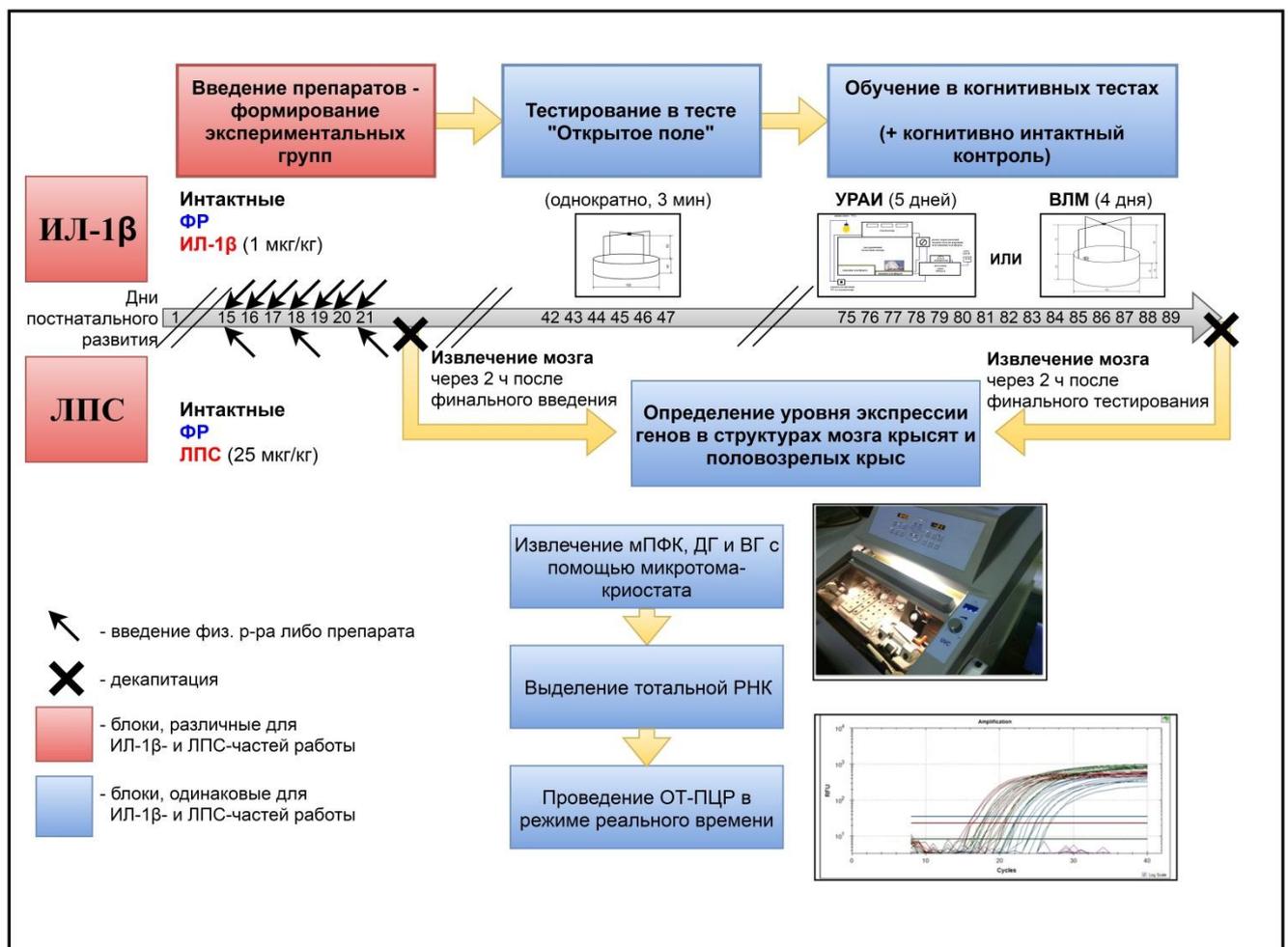


Рисунок 2.1. План работы (блок-схема)

По достижении крысами возраста 1,5 мес их тестировали в тесте «Открытое поле» с целью определения уровня тревожности животных и изучения исследовательского поведения.

По достижении крысами возраста 2,5 мес исследовали их способность к формированию локомоторного рефлекса с отрицательным подкреплением в тесте условного рефлекса активного избегания (УРАИ) и к пространственному запоминанию в водном лабиринте Морриса (ВЛМ).

Разные тесты проводились на различных группах опытных и контрольных крыс, часть животных экспериментальных и контрольных групп оставляли когнитивно интактными.

2.2. Поведенческие тесты

2.2.1. Открытое поле

Тест «Открытое поле» служит для изучения исследовательского поведения и уровня тревожности животных, а также их локомоторной активности. Используемая экспериментальная установка представляет собой круглую арену диаметром 100 см с бортами высотой 40 см и двойным дном, в котором имеется 16 отверстий – «норок» (Рисунок 2.2). Тестирование проводилось однократно в возрасте 42–47 дней в течение 3 мин. Животных перемещали в комнату с экспериментальной установкой за 1 ч до начала тестирования. Эксперимент проводили в промежуток времени с 18 до 22 часов при освещённости поля 25 лк. Арену после каждой крысы протирали 0,6%-м раствором перекиси водорода для удаления запахов, затем водой для удаления перекиси, после чего вытирали насухо.

О поведении животных судили по числу и длительности проявления определённых поведенческих паттернов:

1) тревожности:

- вертикальные стойки без упора (*вставания на задние лапы без использования стенки поведенческой установки в качестве опоры*),
- груминг (*очистка шерсти лапами, умывание*),
- фризинг (*отсутствие движений, замирание*);

2) исследовательского поведения:

- стойки с упором (*вставания на задние лапы с опорой передними лапами на стенку установки*),
- исследование норок (*помещение кончика морды в одно из 16 отверстий в полу арены*),

- обнюхивание (обследование окружающего пространства, характеризующееся быстрыми движениями кончика морды и вибрисс при многократном изменении положения головы относительно оси тела, а также учащённым неглубоким дыханием);

3) локомоторной активности:

- суммарная пройденная дистанция,
- движения на месте (отличные от груминга движения передних лап, не сопровождающиеся перемещением животного по арене).

Также подсчитывали общее количество всех поведенческих актов.

Подсчёт количества и длительности поведенческих паттернов производили в режиме реального времени с использованием разработанной в Физиологическом отделе им. И. П. Павлова программы Field4W. Также с помощью установленной на высоте 100 см над центром площадки и направленной вниз видеокамеры производили видеосъёмку поведения крыс с дальнейшей обработкой видеофайлов с помощью разработанной в Отделе программы Pole4 для определения общей пройденной дистанции в качестве показателя локомоторной активности.

По достижении животными возраста 2,5 мес были изучены способности к обучению опытных и контрольных крыс в тесте УРАИ и в водном лабиринте Морриса. Разные тесты проведены на различных группах опытных и контрольных крыс. Некоторые животные экспериментальных и контрольных групп были оставлены наивными, когнитивно интактными.

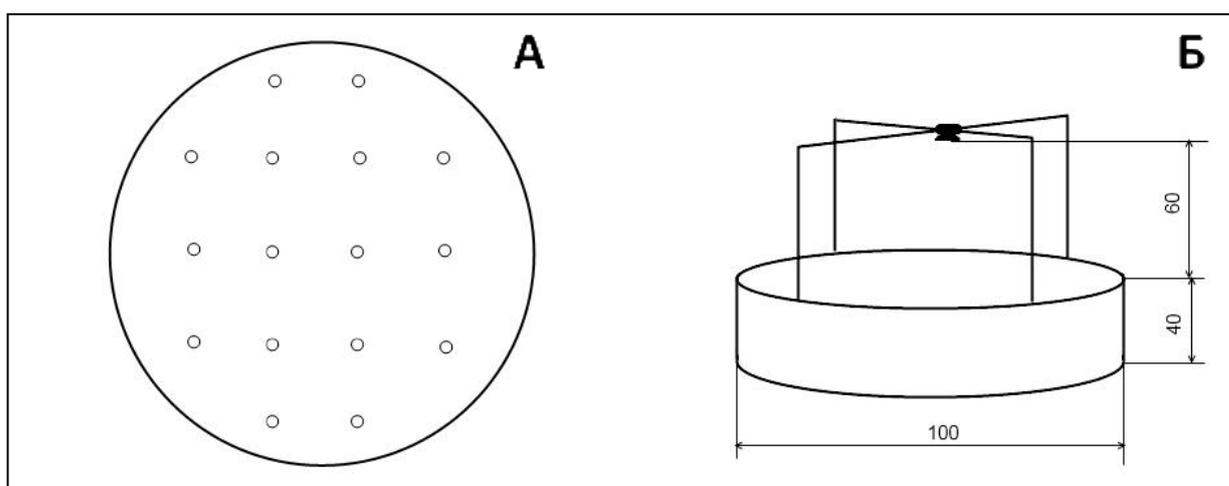


Рисунок 2.2. Схема экспериментальной установки «Открытое поле». А – вид сверху, Б – в проекции (измерения в см)

2.2.2. Тест условного рефлекса активного избегания

Выработку УРАИ проводили в челночной камере размером $40 \times 30 \times 55$ см, состоящей из двух одинаковых отсеков с электропроводящим полом на разных уровнях (Рисунок 2.3). Подача раздражающего тока в каждый из отсеков регулировалась с помощью специального рычага в зависимости от местонахождения животного. Электрокожное аверсивное раздражение (безусловный стимул; БС) подавалось на лапы животного после предварительного изолированного действия условного стимула (УС), в качестве которого использовался световой сигнал. Параметры раздражающего тока: 50 Гц, 500 мкА. Интервалы между предъявлениями УС и БС составляли 5 с.

Предъявление сигналов продолжалось до выполнения животным реакции перехода в смежный отсек. Интервал между предъявлениями УС составлял 20–60 с. Реакция считалась правильной, если животное переходило в смежный отсек камеры до момента предъявления БС. Тест проводили в течение пяти дней: в первый день крысам давали возможность в течение 10 мин обследовать камеру, и затем предъявляли 10 сочетаний УС и БС; в следующие 4 дня предъявляли по 20 сочетаний УС и БС. Фиксировали число правильных побегов. Животное считали обученным при выполнении 70 % правильных реакций (14 или более из 20).

Через 2 ч после заключительной попытки часть крыс, выбранных случайно, декапитировали, извлекали мозг, который немедленно замораживали и хранили при -70 °С до выделения отдельных областей мозга с помощью микротома-криостата.

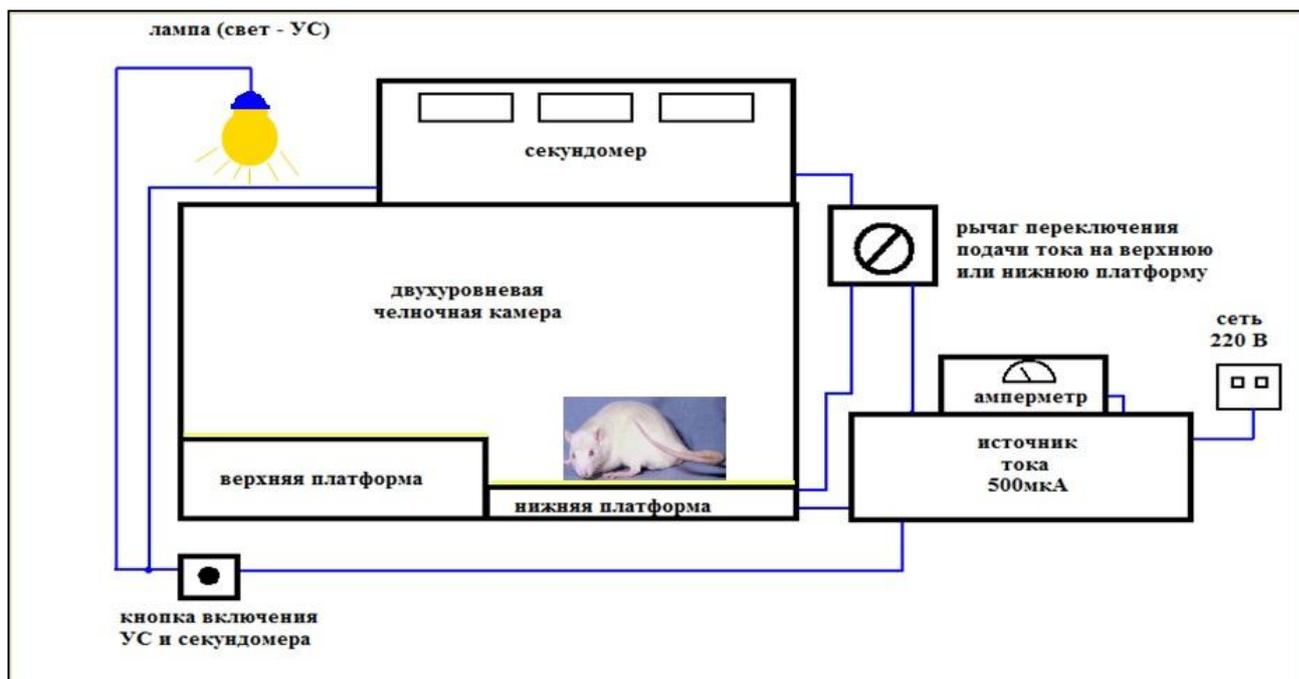


Рисунок 2.3. Схема экспериментальной установки для формирования условного рефлекса активного избегания

2.2.3. Водный лабиринт Морриса

Тестирование пространственной памяти взрослых животных проводили в водном лабиринте Морриса. Использовали круглый бассейн диаметром 150 см и высотой 60 см, заполненный водой на высоту 43 см (Рисунок 2.4). Температура воды составляла 22 ± 1 °С. Для того, чтобы сделать воду непрозрачной, в неё добавляли молоко. Квадратную платформу из оргстекла размером 10×10 см помещали в центр одного из секторов на глубину 1–1,5 см. В качестве стартовых позиций были выбраны северо-восточная (NE), восточная (E), южная (S) и юго-западная (SW) области бассейна. В качестве пространственных ориентиров использовали визуальные стимулы – геометрические фигуры, расположенные на стенках бассейна в позициях NW, NE, SE и SW.

В течение четырёх дней подряд животным давали по 4 попытки для поиска скрытой под водой платформы: крысу помещали в воду мордой к стенке бассейна в одной из стартовых областей бассейна. В каждую из четырёх попыток одного дня стартовую позицию меняли. Попытка заканчивалась в момент нахождения крысой платформы или через 90 с после начала попытки, если крыса не могла найти платформу. В этом случае крысу аккуратно рукой направляли к платформе. В течение 30 с животное оставляли сидеть на платформе. Новую попытку предъявляли через 90–120 с после снятия крысы с платформы в предыдущей попытке.

Оценивали время поиска, скорость передвижения, длину пройденного пути. Регистрация поведения проводилась с помощью видеомониторинга – с этой целью использовали закреплённую на высоте 92 см над центром поверхности воды и направленную вниз видеокамеру. Обработку треков осуществляли в программе Pavlovian Tracking, разработанной сотрудниками Физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ».

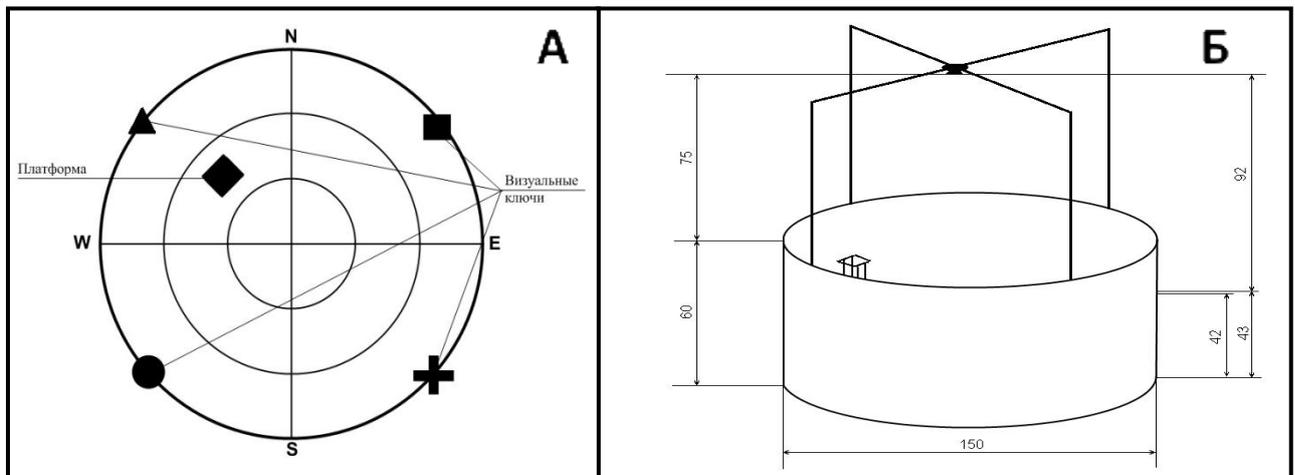


Рисунок 2.4. Схема водного лабиринта Морриса. А – вид сверху, Б – в проекции (измерения в см)

Через 2 ч после заключительной попытки часть животных, выбранных случайно, умерщвляли методом декапитации, извлекали мозг, который немедленно замораживали и хранили при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ до выделения отдельных областей мозга с помощью микротомы-криостата.

2.3. Определение уровней экспрессии изучаемых генов

Об уровне экспрессии генов судили по содержанию мРНК данного гена относительно количества мРНК референсного гена внутреннего хозяйства *Gapdh*. С этой целью производили выделение тотальной РНК из изучаемых структур мозга, а также реакцию обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени.

Выделение отдельных структур мозга (медиальной префронтальной коры – МПФК, дорзального и вентрального отделов гиппокампа – ДГ и ВГ) осуществляли на срезах, производимых с помощью микротомы-криостата Thermo Scientific MICROM HM 525 при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ согласно схеме, основанной на «Атласе мозга крысы в стереотаксических координатах» [412] и представленной на рисунке 2.4 – соответственно, ростральная и каудальная границы выделения относительно брегмы для МПФК: от 4,20 до 2,52 мм; для ДГ: от $-2,64$ до $-5,28$ мм; для ВГ: от $-4,56$ до $-5,28$ мм.

Выделение тотальной РНК из структур мозга проводили методом одношаговой кислой гуанидин-изотиоцианат-фенол-хлороформной экстракции согласно протоколу, прилагаемому к TRI-реагенту. Немедленно после извлечения структуры мозга помещали в тризол (TRI Reagent®; Molecular Research Center, Inc., США) и гомогенизировали. Затем к полученному раствору добавляли хлороформ. Через 10 мин после интенсивного минутного перемешивания раствор центрифугировали при 12000 g в течение получаса, а полученную в результате центрифугирования верхнюю водную фазу, содержащую РНК, отбирали в отдельную пробирку и оставляли на 12–15 ч с эквивалентным объёмом изопропилового спирта при $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем данный раствор центрифугировали при 12000 g в течение 15 мин, а полученный осадок РНК помещали в 70%-й раствор этанола для хранения при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения реакции обратной транскрипции – получения кодирующей ДНК (кДНК) на матрице РНК.

Для этого высушенные осадки РНК растворяли в обработанной диэтилпиракарбонатом деионизированной воде. Концентрацию РНК измеряли с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Inc., США) по оптической плотности на длине волны 260 нм и выравнивали во всех пробах с последующим отжигом oligo-dT праймеров (ООО «Бигль», СПб, Россия) при $+70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 мин. После краткого охлаждения и центрифугирования в пробы добавляли реакционную смесь, содержащую пятикратный буфер для обратной транскриптазы

(250 mM Tris-HCl pH 8,3; 375 mM KCl; 15 mM MgCl₂; 50 mM DL-дитиотреитол; “Promega”, Fitchburg, USA, дистрибьютор НПО «Биотехнологии», СПб, Россия), dNTPmix 10 mM (ЗАО «Силекс М», Москва, Россия), RNasin (ЗАО «Силекс М», Москва, Россия), обратную транскриптазу M-MLV (“Promega”, Fitchburg, USA). Затем пробы помещали на 70 мин в амплификатор C1000 Touch™ Thermal Cycler с оптико-реакционным модулем CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, США) при температуре +42 °C для проведения реакции синтеза ДНК на матрице РНК. После остановки реакции в течение 10 мин при +65 °C полученные пробы кДНК хранили при –20 °C до проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием флуоресцентных зондов TaqMan.

Нуклеотидные последовательности для проведения мультиплексной ПЦР были подобраны с использованием информационных инструментов со свободным доступом в сети Интернет NCBI/Primer-BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) и Primer3 (<http://www.bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi/>).

Специфичность последовательностей подобранных праймеров и зондов была проверена с использованием инструмента NCBI/BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Праймеры и зонды были синтезированы ООО «Алкор-Био» (Санкт-Петербург, РФ):

- Gapdh* (NM_017008.3): прямой 5'-TGCACCACCAACTGCTTAG-3',
 обратный 5'-GGATGCAGGGATGATGTTC-3',
 зонд 5'-HEX-ATCACGCCACAGCTTCCAGAGGG-BHQ-1-3';
- Mmp9* (NM_031055.1): прямой 5'-CCTCTGCATGAAGACGACAT-3',
 обратный 5'-GAGGTGCAGTGGGACACATA-3',
 зонд 5'-ROX-CTGTATGGTCGTGGCTCTAAACCTGA-BHQ-2-3';
- Timp1* (NM_053819.1): прямой 5'-CTGGCATAATCTGAGCCCTG-3',
 обратный 5'-GCAAAGTGATCGCTCTGGTAG-3',
 зонд 5'-FAM-TGTGCACAGTGTTTCCCTGTTCAGC-BHQ-1-3';
- Nrg1* (NM_031588.1): прямой 5'-CTCTGCCAACATCACCATTG-3',
 обратный 5'-CTCCGCGCACTTTATGAGAT-3',
 зонд 5'-Cy5.5-CACTTCTTCATCCACATCGACATCCAC-BHQ-3-3';
- Gap43* (NM_017195.3): прямой 5'-GAAGAGAGGAGGAAAGGAGAG-3',
 обратный 5'-TCAACCTGTTTGGTTCTTCTCATA-3',
 зонд 5'-Cy5.5-CAGCATGGTGGTATCTTCCCCTGCC-BHQ-3-3';
- Dtnbp1* (NM_001037664.1): прямой 5'-GCCCCGACACCTGGAGGATTA-3',
 обратный 5'-TTCAGCTGCTGGGTGTGCTC-3',
 зонд 5'-FAM-TAAGAGGAAGGAGCTTGAAGCCTTCA-BHQ-1-3'.

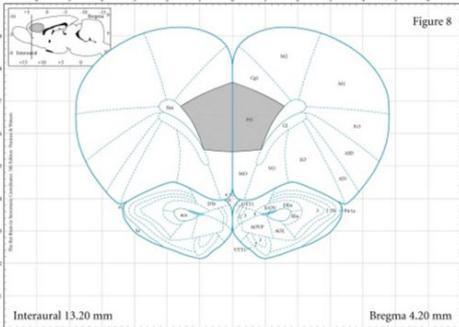
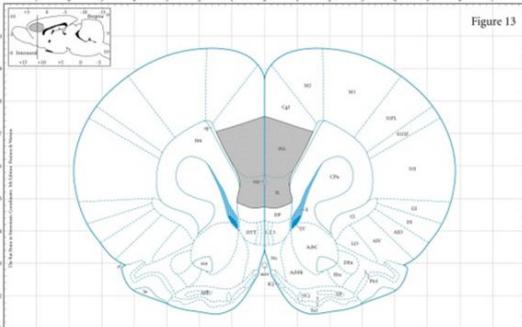
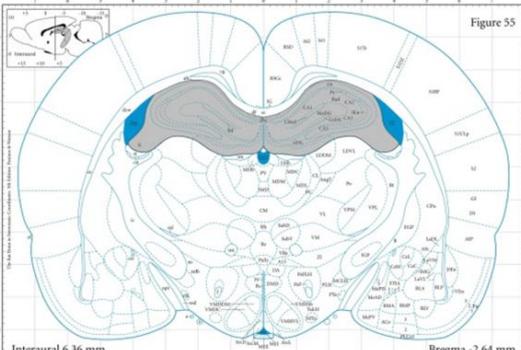
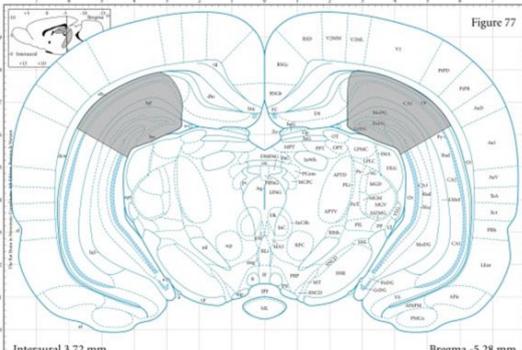
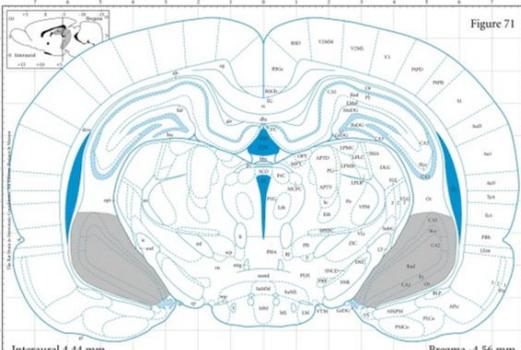
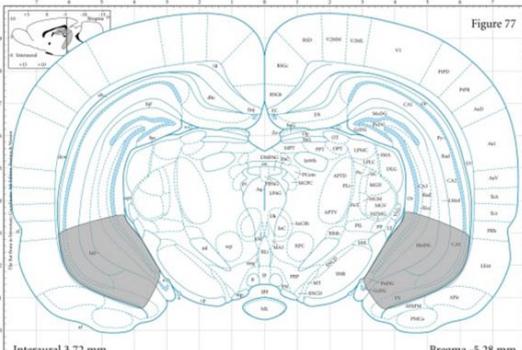
Структура	Границы выделения структур мозга	
Медиальная префронтальная кора	 <p>Figure 8 Interaural 13.20 mm Bregma 4.20 mm</p>	 <p>Figure 13 Interaural 11.52 mm Bregma 2.52 mm</p>
	Расстояние от брегмы +4,20 мм	Расстояние от брегмы +2,52 мм
Дорзальный отдел гиппокампа	 <p>Figure 55 Interaural 6.36 mm Bregma -2.64 mm</p>	 <p>Figure 77 Interaural 3.72 mm Bregma -5.28 mm</p>
	Расстояние от брегмы -2,64 мм	Расстояние от брегмы -5,28 мм
Вентральный отдел гиппокампа	 <p>Figure 71 Interaural 4.44 mm Bregma -4.56 mm</p>	 <p>Figure 77 Interaural 3.72 mm Bregma -5.28 mm</p>
	Расстояние от брегмы -4,56 мм	Расстояние от брегмы -5,28 мм

Рисунок 2.5. Схема извлечения структур мозга (отмечены областями серого цвета).

С изменениями, из [412]

После добавления к 2 мкл раствора кДНК реакционной смеси, содержащей:

- 4,8 мкл 10-кратного Taq-буфера (рН 8,6; ЗАО «Силекс М», Москва, РФ),
- 8 мкл раствора MgCl₂ концентрацией 25 мМоль/мкл (конечная концентрация 4,17 мМоль/мкл; ЗАО «Силекс М», Москва, РФ),
- 4 мкл dNTP_{mix} концентрацией каждого нуклеотида 25 мМоль/мкл (конечная концентрация каждого нуклеотида 2,08 мМоль/мкл; ЗАО «СИЛЕКС М», Москва, РФ),
- прямой праймер (конечная концентрация 0,417 пМоль/мкл; ООО «Алкор-Био», СПб, РФ),
- обратный праймер (конечная концентрация 0,417 пМоль/мкл; ООО «Алкор-Био», СПб, РФ),
- зонд (конечная концентрация 0,104 пМоль/мкл; ООО «Алкор-Био», СПб, РФ),
- Taq-ДНК-полимеразу (конечная концентрация 41,67 е.а./мл; «Медиген», г. Новосибирск, РФ),

пробы помещали в амплификатор C1000 Touch™ Thermal Cycler с оптико-реакционным модулем CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, США) для проведения ПЦР по следующей программе:

- «горячий старт» – +95 °С, 300 с;
- 50 циклов:
 - денатурация – +95 °С, 5 с,
 - отжиг праймеров – +60 °С, 10 с,
 - элонгация (+ регистрация флуоресценции) – +72 °С, 15 с.

Анализ данных производили в программе Bio-Rad CFX Manager™ 2.1 (Bio-Rad Laboratories, США) методом пороговой линии. Эффективность праймеров в мультиплексных ПЦР была проверена в отдельных экспериментах – она близка к 100 % для всех праймеров (Рисунок 2.5), поэтому определение относительного количества мРНК в исследуемых образцах производили $2^{-\Delta\Delta C_t}$ -методом относительно уровня мРНК гена домашнего хозяйства *Gapdh* [413].

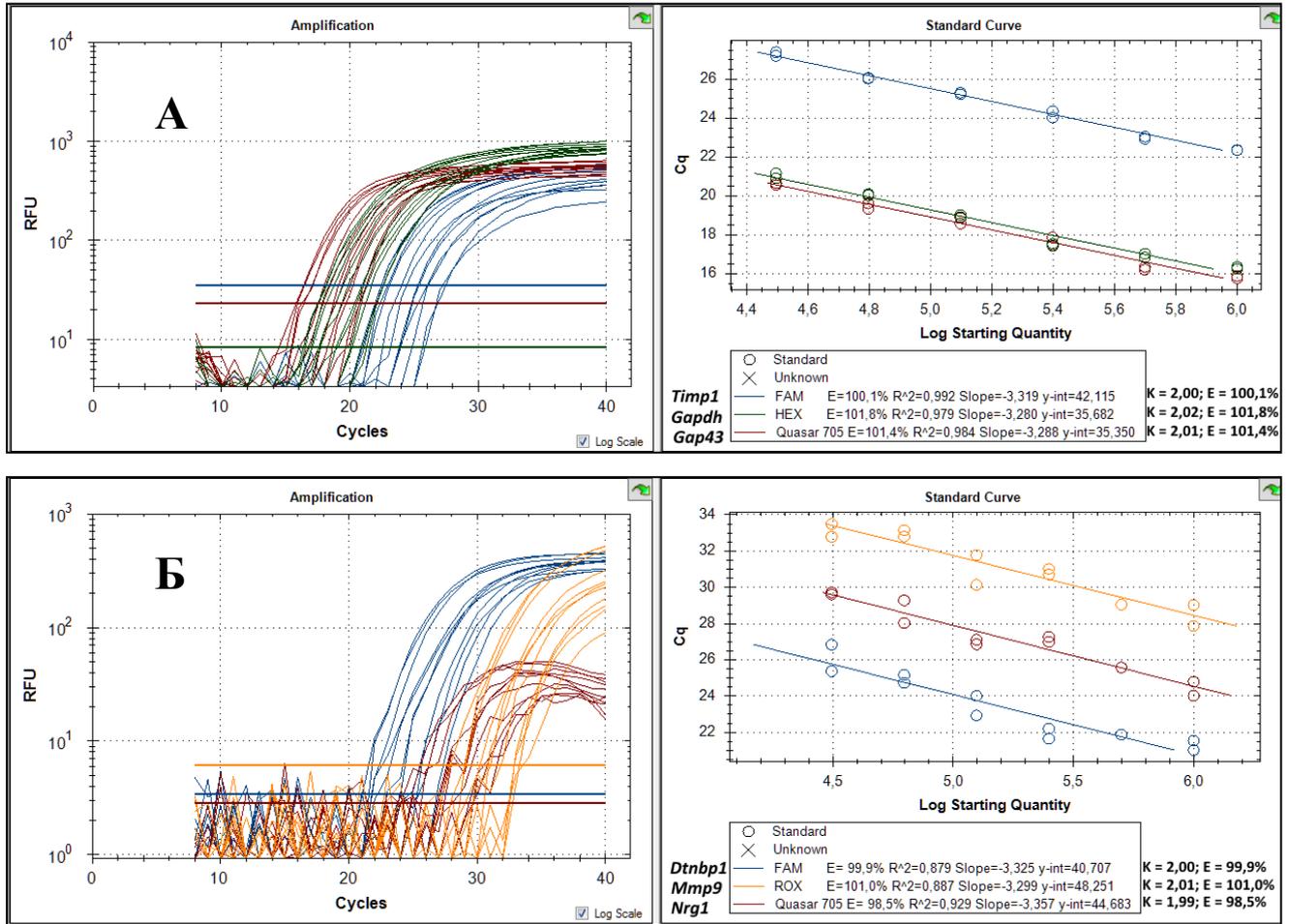


Рисунок 2.6. Данные предварительных ПЦР, показывающие, что эффективность всех применяемых в работе праймеров близка к 100 %. А – результаты отработочной мультиплексной ПЦР для генов *Timp1*, *Gapdh* и *Gap43*, Б – результаты отработочной мультиплексной ПЦР для генов *Dtnbp1*, *Mmp9* и *Nrg1*

2.4. Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки данных использовали программы Microsoft Excel (Microsoft Corp., США), SPSS Statistics 20 (IBM Corp., США) и GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, Inc., США).

Для проверки нормальности распределений выборочных данных, полученных при тестировании животных в поведенческих тестах, где объём выборок составлял от 9 до 76 значений, использовали критерий Колмогорова – Смирнова. В качестве теста на нормальность для молекулярных данных, где объём выборок составлял от 3 до 9 значений, использовали критерий Шапиро – Уилка.

Поскольку при проведении поведенческих исследований в каждом блоке экспериментов (ИЛ-1β и ЛПС) использовали 3 группы (интактную, контрольную и экспериментальную), то в зависимости от результата теста на нормальность распределения и теста Ливиня для определения различий в дисперсиях групп затем для анализа поведенческих данных применяли критерий Краскела – Уоллиса (при отличном от нормального распределении хотя бы в одной группе сравнения), либо однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (при нормальном распределении во всех группах и равенстве дисперсий), либо критерий Уэлча (при нормальном распределении во всех группах и различающихся дисперсиях). При выявлении различий между группами затем использовали тесты для попарного сравнения: U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони (при отличном от нормального распределении), либо апостериорный тест Тьюки (при нормальном распределении и равных дисперсиях), либо апостериорный тест Геймса – Хоуэлла (при нормальном распределении и различающихся дисперсиях).

Для обработки молекулярных данных с двумя группами сравнения применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни.

Данные на графиках представлены в виде среднего и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$).

В случае применения критерия Манна – Уитни для попарного сравнения поведенческих данных (после применения теста Краскела – Уоллиса) учитывали поправку Бонферрони (0,05 / 3 группы), различия считали значимыми при $p < 0,016(6)$. При использовании других тестов различия считали значимыми при $p < 0,05$.

3. Результаты

Данное исследование состоит из двух блоков экспериментов:

- 1) изучение влияния повышенного в раннем периоде постнатального онтогенеза уровня ИЛ-1 β на развитие исследовательского поведения и когнитивных функций крыс подросткового и зрелого возраста, а также изучение возможных молекулярно-клеточных механизмов этих эффектов;
- 2) изучение влияния введений ЛПС в раннем периоде постнатального онтогенеза на формирование исследовательского поведения и когнитивных функций крыс подросткового и зрелого возраста, а также изучение возможных молекулярно-клеточных механизмов этих эффектов.

Поскольку одной из задач исследования является сравнение результатов, полученных при изучении влияния разных провоспалительных факторов, результаты исследования представлены таким образом, чтобы было возможно проводить параллели между эффектами введения ИЛ-1 β и ЛПС. При этом сначала приведены все поведенческие изменения при тестировании животных в тесте «Открытое поле», выработки УРАИ и обучении в ВЛМ, а затем все молекулярные данные.

Стоит отметить, что прямое сравнение результатов, полученных в двух блоках экспериментов (для различных провоспалительных факторов), ограничено ввиду того, что схемы введения препаратов различны (для ИЛ-1 β это 7-дневный курс, а для ЛПС – 3 дня с перерывами по 2 дня, что связано с возможным развитием толерантности при введении ЛПС), поэтому проводить сравнительный анализ действий провоспалительных факторов возможно только опосредованно, через сравнение с соответствующими контролями.

3.1. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на показатели тревожноподобного поведения животных подросткового возраста в открытом поле

В результате тестирования животных в открытом поле показано, что введение провоспалительных веществ в течение 3-й недели жизни повышает тревожность крыс подросткового возраста. Так, животные, получавшие ИЛ-1 β , демонстрируют:

- 1) большее количество актов фризинга, чем контрольные и интактные крысы (Рисунок 3.1 Ж; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 10,742$, $p = 0,005$; тест Манна – Уитни ИЛ-1 β – ФР: $U = 359,5$, $Z = -2,911$, $p = 0,004$; тест Манна – Уитни ИЛ-1 β – Инт.: $U = 925,5$, $Z = -2,688$, $p = 0,007$),

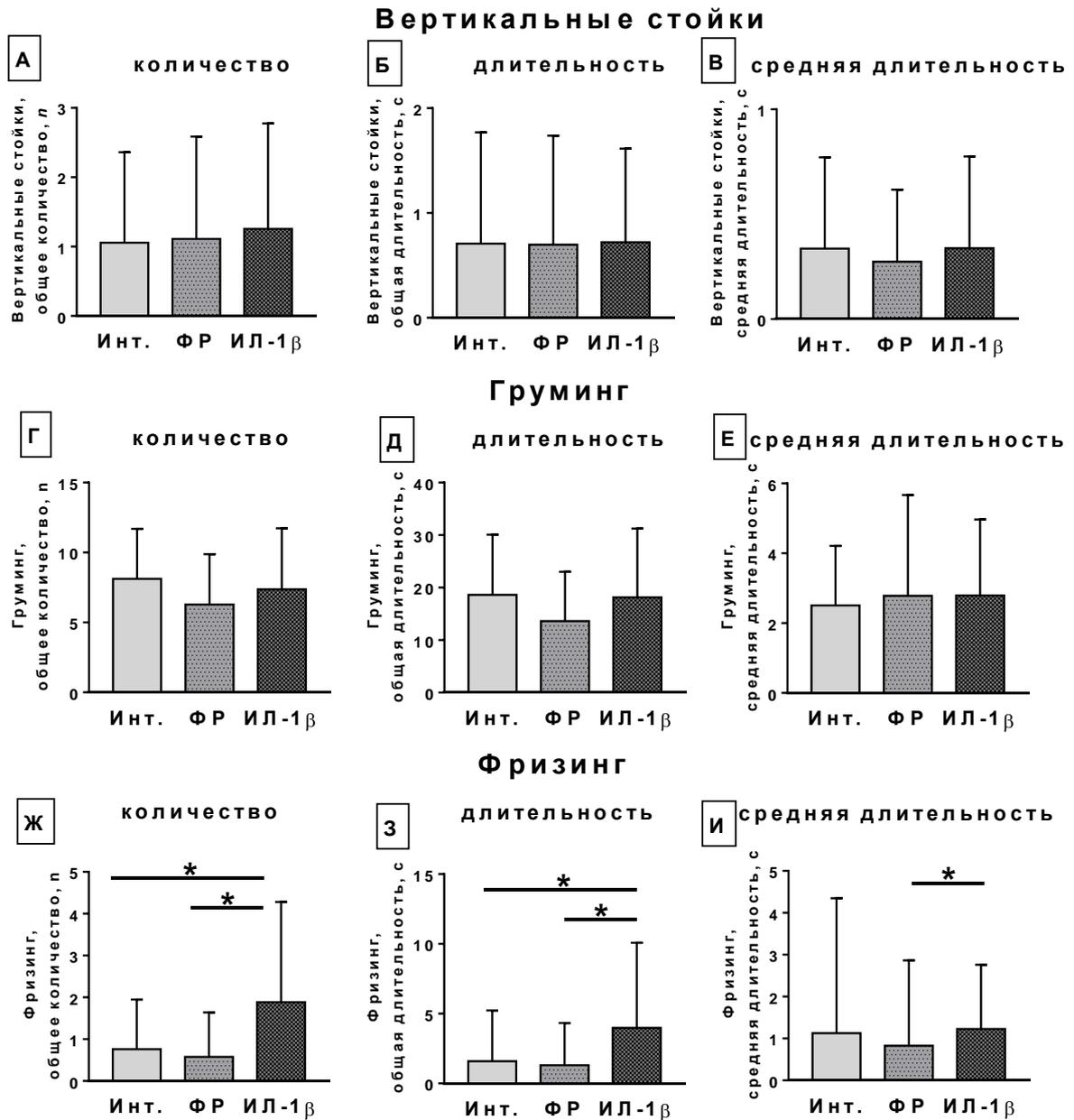


Рисунок 3.1. Влияние введений **ИЛ-1β** в течение 3-й недели жизни на показатели тревожноподобного поведения крыс подросткового возраста в открытом поле.

* – $p < 0,016(6)$. $n = 27 - 70$.

- 2) более длительное общее время замираний в сравнении с обеими группами животных, не получавших цитокин (Рисунок 3.1 З; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 9,133$, $p = 0,010$; тест Манна – Уитни ИЛ-1β – ФР: $U = 377,5$, $Z = -2,659$, $p = 0,008$; тест Манна – Уитни ИЛ-1β – Инт.: $U = 948,0$, $Z = -2,511$, $p = 0,012$),

- 3) повышенную среднюю продолжительность актов фризинга по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3.1 И; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 7,508$, $p = 0,023$; тест Манна – Уитни ИЛ-1 β – ФР: $U = 396,5$, $Z = -2,407$, $p = 0,016$).

Не выявлено различий между группами по количеству, общей продолжительности и средней продолжительности актов груминга и стоек без упора (Рисунок 3.1 А – Е; тест Краскела – Уоллиса $p > 0,05$).

Животные, которым в течение 3-й недели жизни вводили ЛПС в умеренно-пирогенной дозе, в подростковом возрасте также характеризуются повышенной тревожностью в тесте «Открытое поле», демонстрируя схожие вызываемым неонатальными повышениями уровня ИЛ-1 β поведенческие отклонения. Так, выявлено, что:

- 1) экспериментальные животные демонстрируют большее количество замираний по сравнению с интактными крысами (Рисунок 3.2 Ж; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 10,965$, $p = 0,004$; тест Манна – Уитни: $U = 1464,5$, $Z = -3,181$, $p = 0,001$),
- 2) общая длительность фризинга животных, получавших в раннем постнатальном периоде онтогенеза ЛПС, выше таковой у интактных крыс (Рисунок 3.2 З; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 9,315$, $p = 0,009$; тест Манна – Уитни: $U = 1519,5$, $Z = -2,892$, $p = 0,004$).

Не выявлено различий между группами по количеству, общей продолжительности и средней продолжительности актов груминга и стоек без упора, а также средней длительности актов фризинга (Рисунок 3.2 А – Е, И; тест Краскела – Уоллиса $p > 0,05$).

3.2. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на показатели исследовательского поведения животных подросткового возраста в открытом поле

Введения цитокина отставленно нарушают исследовательское поведение животных:

- 1) у таких крыс снижена общая продолжительность стоек с упором по сравнению с интактными животными (Рисунок 3.3 Б; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 10,196$, $p = 0,006$; тест Манна – Уитни: $U = 791,5$, $Z = -3,05$, $p = 0,002$),
- 2) средняя продолжительность стоек с упором у экспериментальных животных ниже, чем у интактных (Рисунок 3.3 В; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 12,218$, $p = 0,002$; тест Манна – Уитни: $U = 744,5$, $Z = -3,36$, $p = 0,001$),
- 3) общая длительность обследования норок снижена у животных, получавших ИЛ-1 β , в сравнении с интактными крысами (Рисунок 3.3 Д; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 7,065$, $p = 0,029$; тест Манна – Уитни: $U = 839,0$, $Z = -2,737$, $p = 0,006$),

- 4) средняя длительность обнюхиваний снижена у животных, которым вводили ИЛ-1 β , по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3.3 И; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 7,209, p = 0,027$; тест Манна – Уитни: $U = 358,0, Z = -2,845, p = 0,004$).

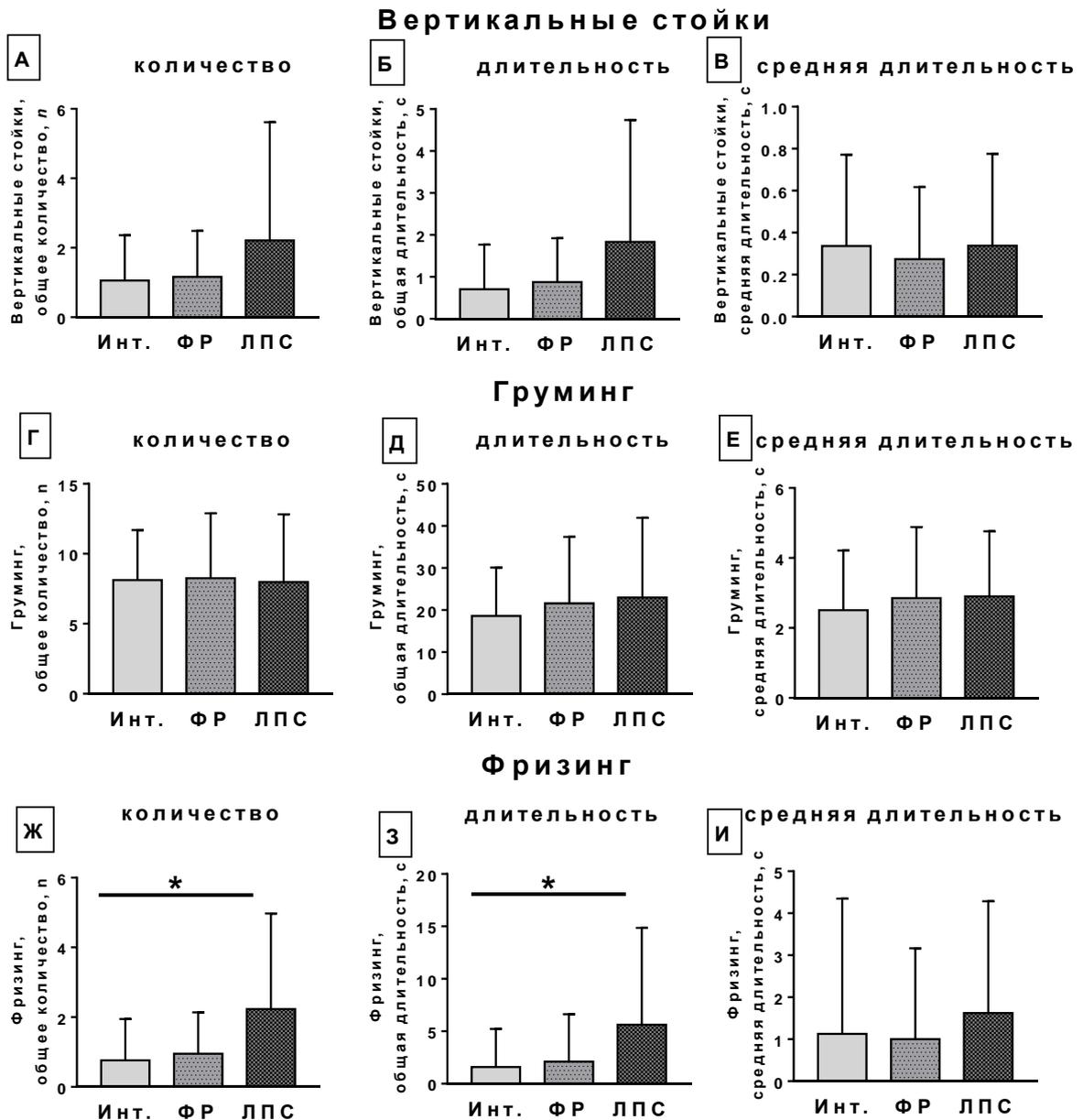


Рисунок 3.2. Влияние введений ЛПС в течение 3-й недели жизни на показатели тревожноподобного поведения крыс подросткового возраста в открытом поле.

* – $p < 0,016(6), n = 47 - 72$.

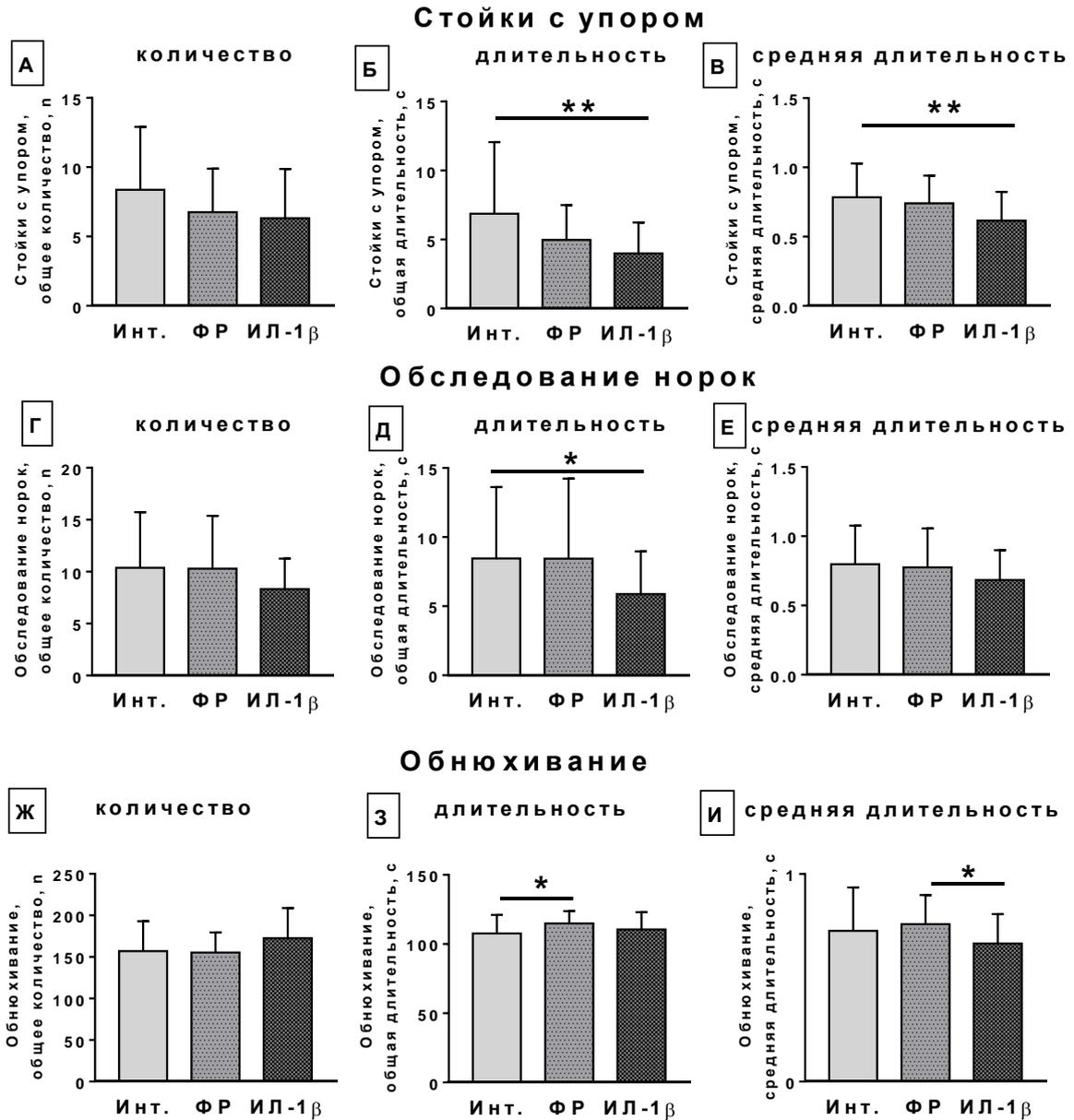


Рисунок 3.3. Влияние введений ИЛ-1β в течение 3-й недели жизни на показатели исследовательского поведения крыс подросткового возраста в открытом поле.

* – $p < 0,016(6)$, ** – $p < 0,003(3)$. $n = 27 - 70$.

Введения ЛПС в течение 3-й недели жизни также приводят к отставленным нарушениям исследовательского поведения животных подросткового возраста: у таких животных снижено количество стоек с упором по сравнению с интактными крысами (Рисунок 3.4 А; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 7,885$, $p = 0,019$; тест Манна – Уитни: $U = 1305,5$, $Z = -2,826$, $p = 0,005$).

Следует отметить, что введения ФР также способны приводить к отдалённым изменениям исследовательского поведения животных. Такие животные, по сравнению с крысами интактной группы, характеризуются:

- 1) более высокой суммарной длительностью обнюхиваний (Рисунок 3.3 З; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 7,125$, $p = 0,028$; тест Манна – Уитни: $U = 881,5$, $Z = -2,655$, $p = 0,008$),
- 2) более высокой средней длительностью стоек с упором (Рисунок 3.4 В; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 7,344$, $p = 0,025$; тест Манна – Уитни: $U = 1285,0$, $Z = -2,446$, $p = 0,014$).

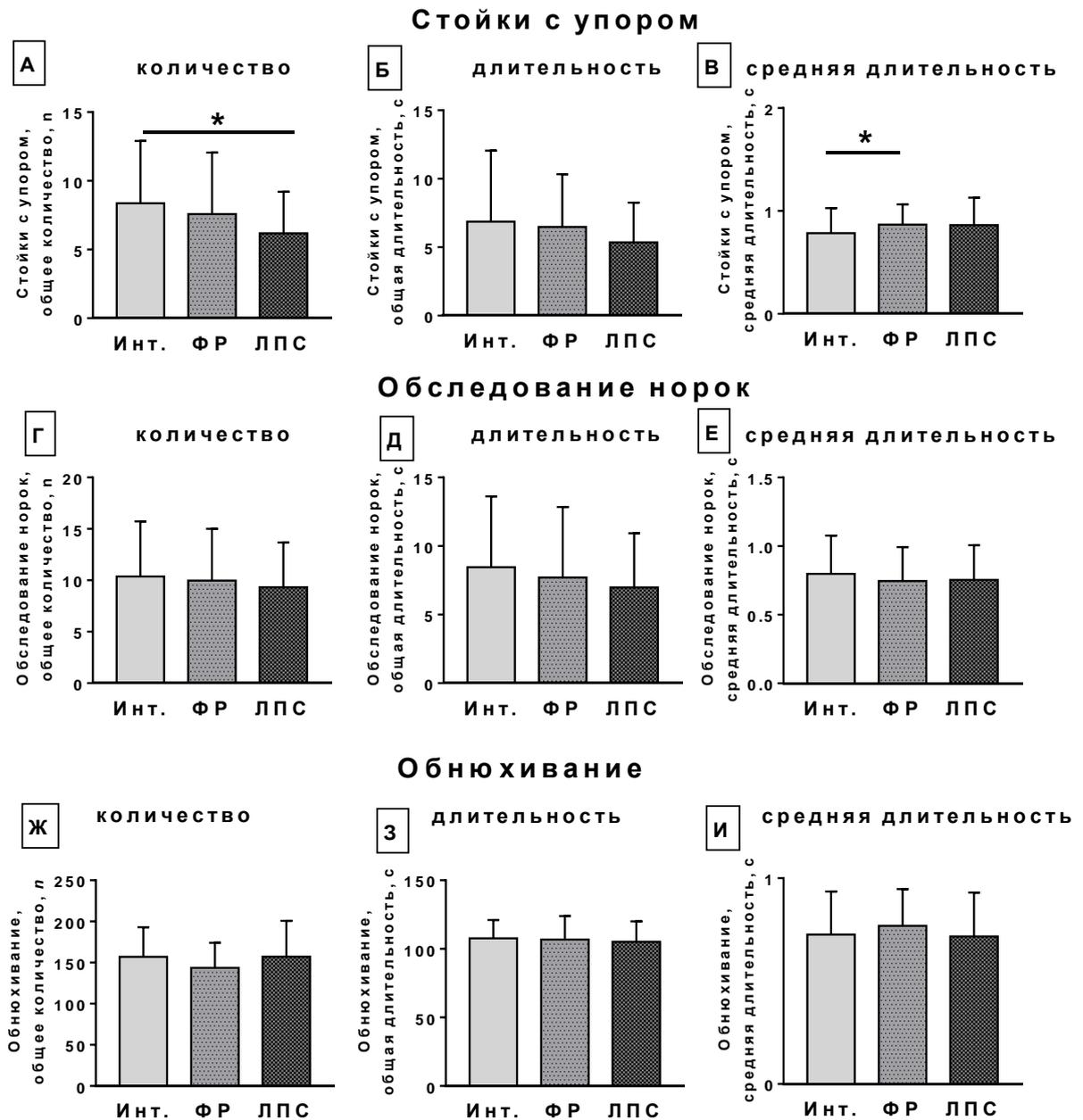


Рисунок 3.4. Влияние введений ЛПС в течение 3-й недели жизни на показатели исследовательского поведения крыс подросткового возраста в открытом поле.

* – $p < 0,016(6)$. $n = 47 - 72$.

3.3. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на общую локомоторную активность животных подросткового возраста в открытом поле

Введения ИЛ-1 β в течение 3-й недели постнатального развития оказывают влияние на локомоторную активность животных подросткового возраста:

- 1) средняя продолжительность актов локомоции у экспериментальных животных ниже, чем у контрольных (Рисунок 3.5 В; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 14,241$, $p = 0,001$; тест Манна – Уитни: $U = 297,5$, $Z = -3,571$, $p < 0,0001$),

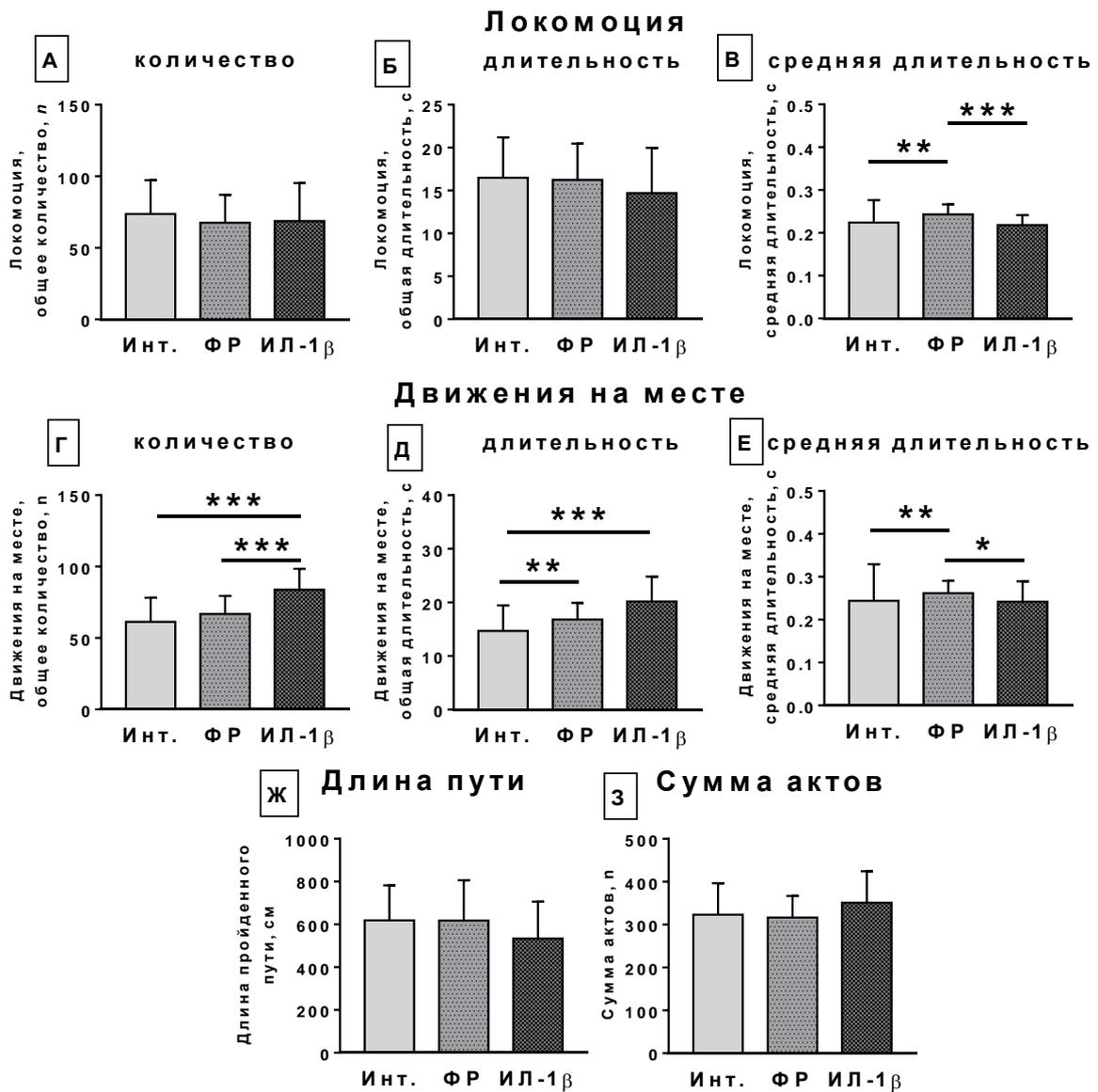


Рисунок 3.5. Влияние введений **ИЛ-1 β** в течение 3-й недели жизни на показатели локомоторной активности и общее количество поведенческих актов крыс подросткового возраста в открытом поле.

* – $p < 0,016$, ** – $p < 0,003(3)$, *** – $p < 0,0003(3)$. $n = 27 - 70$.

- 2) количество движений на месте повышено в экспериментальной группе по сравнению с контрольной и интактной (Рисунок 3.5 Г; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 36,163$, $p < 0,0001$; тест Манна – Уитни ИЛ-1 β – Инт.: $U = 407,5$, $Z = -5,713$, $p < 0,0001$, тест Манна – Уитни ИЛ-1 β – ФР: $U = 224,0$, $Z = -4,339$, $p < 0,0001$),
- 3) экспериментальные животные демонстрируют более высокую суммарную длительность движений на месте по сравнению с интактными крысами (Рисунок 3.5 Д; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 31,071$, $p < 0,0001$; тест Манна – Уитни: $U = 484,5$, $Z = -5,205$, $p < 0,0001$),
- 4) при этом средняя продолжительность актов движения на месте в экспериментальной группе снижена по сравнению с контрольной (Рисунок 3.5 Е; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 12,027$, $p = 0,002$; тест Манна – Уитни: $U = 347,0$, $Z = -2,828$, $p = 0,005$).

Необходимо заметить, что семикратное введение ФР в течение 3-й недели жизни также оказывает отдалённое влияние на локомоторную активность крыс подросткового возраста в сравнении с животными интактной группы:

- 1) средняя длительность актов локомоции у животных, получавших ФР, выше, чем у интактных крыс (Рисунок 3.5 В; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 14,241$, $p = 0,001$; тест Манна – Уитни: $U = 781,0$, $Z = -3,305$, $p = 0,001$),
- 2) общая длительность движений на месте в контрольной группе выше по сравнению с интактной (Рисунок 3.5 Д; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 31,071$, $p < 0,0001$; тест Манна – Уитни: $U = 721,5$, $Z = -3,296$, $p = 0,001$),
- 3) средняя длительность движений на месте в контрольной группе также повышена в сравнении с интактной (Рисунок 3.5 Е; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 12,027$, $p = 0,002$; тест Манна – Уитни: $U = 725,5$, $Z = -3,268$, $p = 0,001$).

Введения ЛПС в течение 3-й недели жизни, так же как и введения ИЛ-1 β , приводят к увеличению количества движений на месте по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3.6 Г; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 8,530$, $p = 0,014$; тест Манна – Уитни: $U = 876,5$, $Z = -2,794$, $p = 0,005$), при этом введения ФР по схеме «день через два» в течение 3-й недели (P15, P18, P21) не приводят к изменению локомоторной активности животных подросткового возраста в открытом поле при сравнении с интактной группой (Рисунок 3.6).

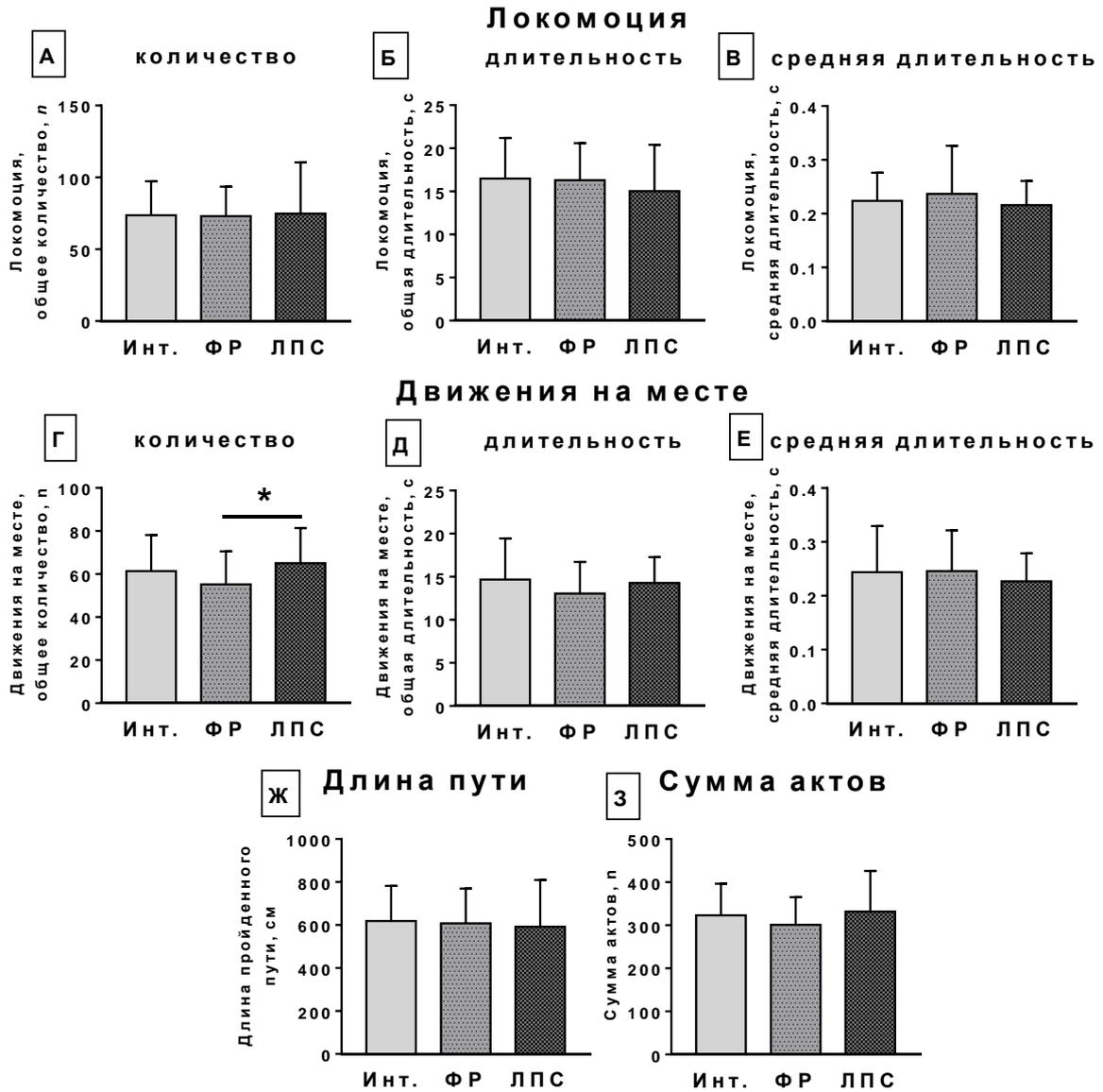


Рисунок 3.6. Влияние введения ЛПС в течение 3-й недели жизни на показатели локомоторной активности и общее количество поведенческих актов крыс подросткового возраста в открытом поле.

* – $p < 0,016$. $n = 47 - 72$.

3.4. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на обучение взрослых животных в тесте условного рефлекса активного избегания

При обучении взрослых животных в тесте УРАИ уже на 2-й день тестирования выявляется разница между группами, которым вводили ИЛ-1 β , ФР либо не вводили ничего: из первых 10 попыток животные, получавшие ИЛ-1 β , совершают в 5 раз меньше правильных побегов по сравнению с контролем (Рисунок 3.7; ANOVA Уэлча: $F(2, 30,23) = 4,703, p = 0,017$; тест Геймса – Хоуэлла ИЛ-1 β – ФР: $p = 0,029$), из вторых 10 попыток экспериментальные крысы совершают в среднем в 3 раза меньше правильных попыток, чем животные контрольной и интактной групп (Рисунок 3.7; ANOVA Уэлча: $F(2, 31,89) = 7,044, p = 0,003$; тест Геймса – Хоуэлла ИЛ-1 β – Инт.: $p = 0,005$; тест Геймса – Хоуэлла ИЛ-1 β – ФР: $p = 0,044$). Среднее суммарное количество правильных побегов во 2-й день теста у животных, которым в раннем возрасте вводили ИЛ-1 β , также ниже по сравнению с группами контроля (Рисунок 3.7; ANOVA Уэлча: $F(2, 31,38) = 7,537, p = 0,002$; тест Геймса – Хоуэлла ИЛ-1 β – Инт.: $p = 0,007$; тест Геймса – Хоуэлла ИЛ-1 β – ФР: $p = 0,019$).

На 3-й день тестирования различий между группами не выявлено ни по одному показателю (Рисунок 3.7).

В 4-й день обучения животные экспериментальной группы совершают меньшее количество правильных попыток из первых 10 и по сумме всех попыток по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3.7; правильных попыток из первых 10: ANOVA Уэлча: $F(2, 30,02) = 4,408, p = 0,021$; тест Геймса – Хоуэлла: $p = 0,021$; по сумме попыток в 4-й день: ANOVA: $F(2, 54) = 3,351, p = 0,042$; тест Тьюки: $p = 0,033$), при этом отличий от интактной группы в 4-й день обучения не выявлено (Рисунок 3.7).

В заключительный 5-й день теста животные, получавшие ИЛ-1 β в течение раннего постнатального периода развития, демонстрируют меньшее число правильных попыток из первых 10 (Рисунок 3.7; ANOVA Уэлча: $F(2, 32,67) = 7,541, p = 0,002$; тест Геймса – Хоуэлла ИЛ-1 β – Инт.: $p = 0,006$; тест Геймса – Хоуэлла ИЛ-1 β – ФР: $p = 0,008$), из вторых 10 (Рисунок 3.7; ANOVA: $F(2, 54) = 4,539, p = 0,015$; тест Тьюки ИЛ-1 β – Инт.: $p = 0,014$; тест Тьюки ИЛ-1 β – ФР: $p = 0,053$) и по сумме всех попыток (Рисунок 3.7; ANOVA: $F(2, 54) = 5,989, p = 0,004$; тест Тьюки ИЛ-1 β – Инт.: $p = 0,005$; тест Тьюки ИЛ-1 β – ФР: $p = 0,016$) по сравнению с обеими группами контроля.

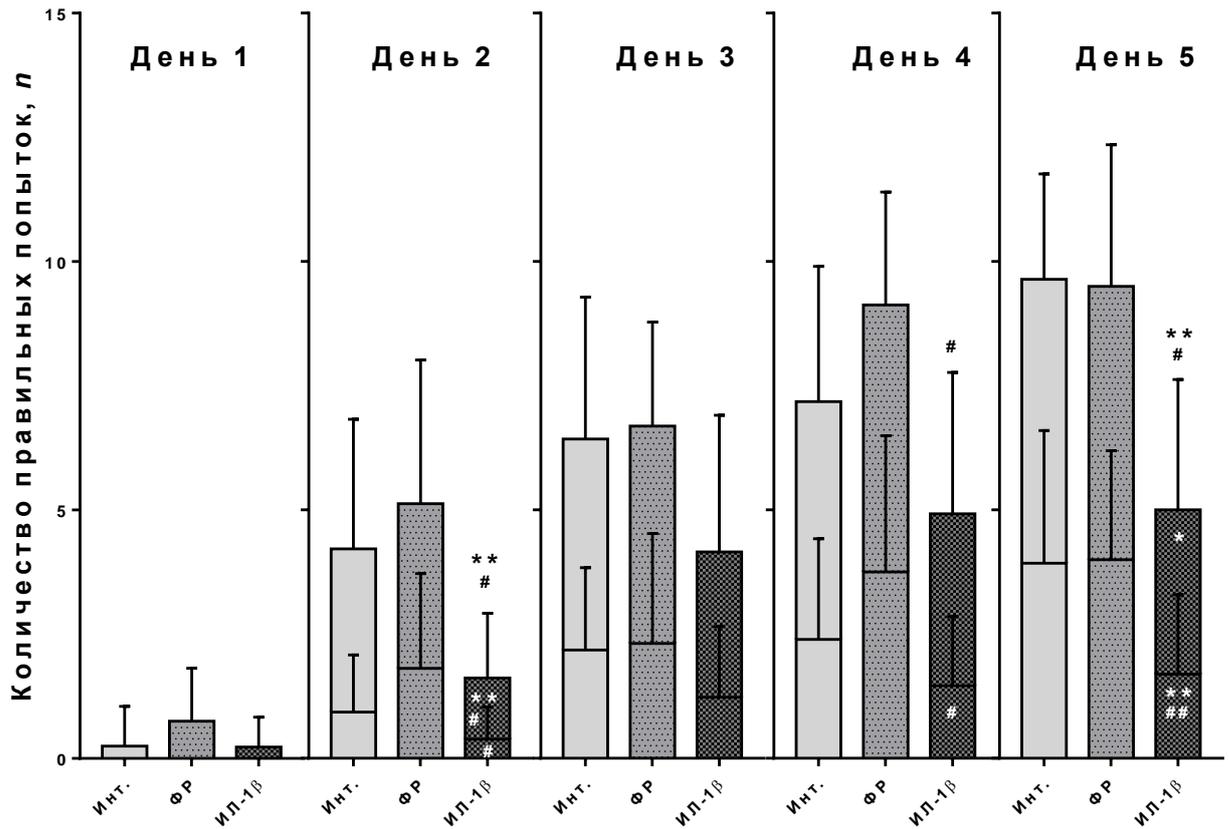


Рисунок 3.7. Влияние введений **ИЛ-1β** в течение 3-й недели жизни на обучение взрослых крыс в тесте условного рефлекса активного избегания.

Отличия от интактной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$;

отличия от контрольной группы: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

Значок достоверности различий в нижнем столбике – отличия в количестве правильных реакций из первых 10 попыток; значок достоверности различий в верхнем столбике – отличия во вторых 10 попытках; значок достоверности различий над столбиком – отличия в полном количестве попыток за день.

$n = 13 - 28$.

Животные, которым в течение 3-й недели постнатального онтогенеза вводили ЛПС, в первые 4 дня теста УРАИ не отличаются от контрольных и интактных животных по динамике обучения (Рисунок 3.8), однако в 5-й день обучения совершают меньшее количество правильных попыток из первых 10 (Рисунок 3.8; ANOVA Уэлча: $F(2, 20,64) = 7,892, p = 0,003$; тест Геймса – Хоуэлла: $p = 0,002$), из вторых 10 (Рисунок 3.8; ANOVA: $F(2, 45) = 4,661, p = 0,014$; тест Тьюки: $p = 0,011$) и по сумме всех предъявлений (Рисунок 3.8; ANOVA: $F(2, 45) = 5,017, p = 0,011$; тест Тьюки: $p = 0,008$) по сравнению с крысами интактной группы.

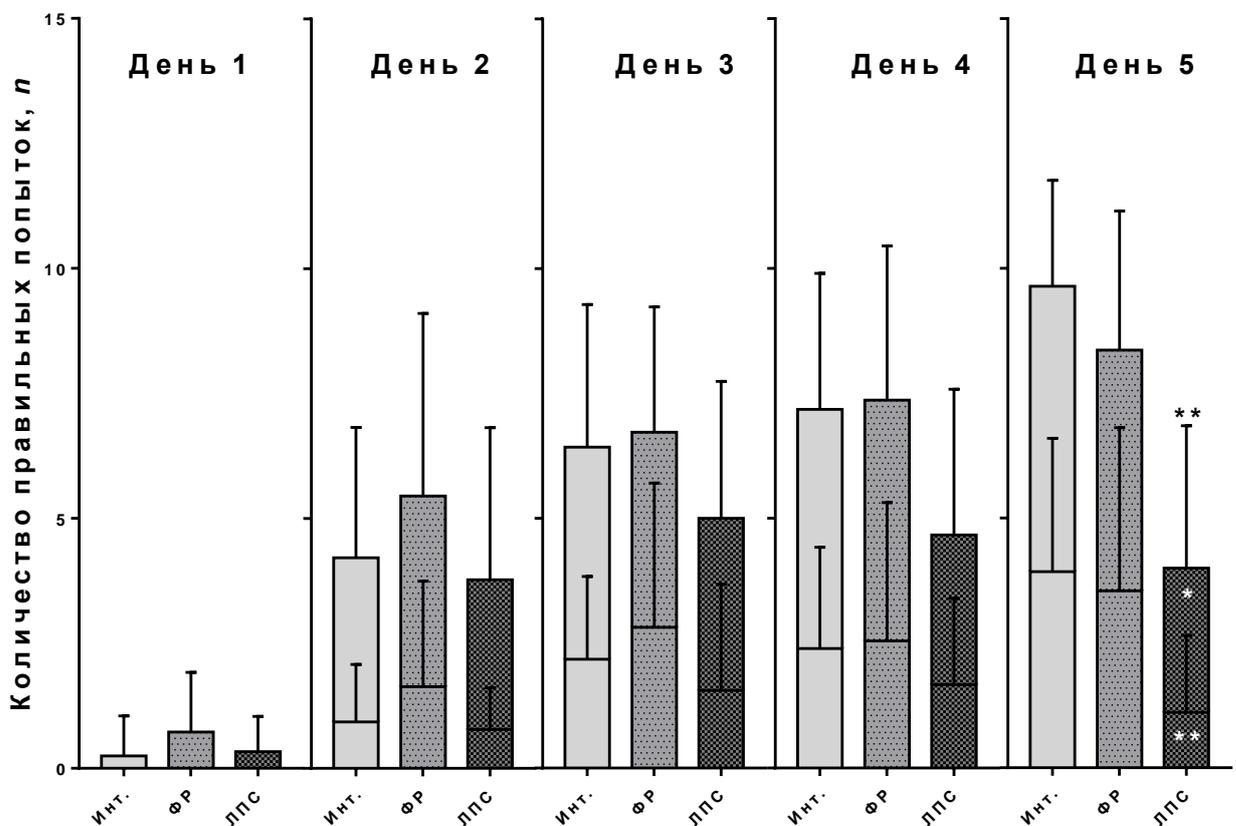


Рисунок 3.8. Влияние введений ЛПС в течение 3-й недели жизни на обучение взрослых крыс в тесте условного рефлекса активного избегания.

Отличия от интактной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Значок достоверности различий в нижнем столбике – отличия в количестве правильных реакций из первых 10 попыток; значок достоверности различий в верхнем столбике – отличия во вторых 10 попытках; значок достоверности различий над столбиком – отличия в полном количестве попыток за день.

$n = 9 - 28$.

3.5. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на обучение взрослых животных в водном лабиринте Морриса

При обучении взрослых животных поиску скрытой под водой платформы в ВЛМ экспериментальные крысы, получавшие ИЛ-1 β в раннем постнатальном онтогенезе, не отличаются по длине дистанции, проплытой до платформы, от контрольной и интактной групп ни в одной попытке первых трёх дней теста (Рисунок 3.9).

При этом дистанция до платформы, преодолеваемая экспериментальными крысами в 1-й попытке 4-го дня, длиннее таковой, проплываемой животными контрольных групп (Рисунок 3.9; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 8,512$, $p = 0,014$; тест Манна – Уитни ИЛ-1 β – Инт.: $U = 340,5$, $Z = -2,45$, $p = 0,014$; тест Манна – Уитни ИЛ-1 β – ФР: $U = 243,0$, $Z = -2,563$, $p = 0,010$).

В остальных трёх попытках 4-го дня обучения различий между группами не выявлено (Рисунок 3.9).

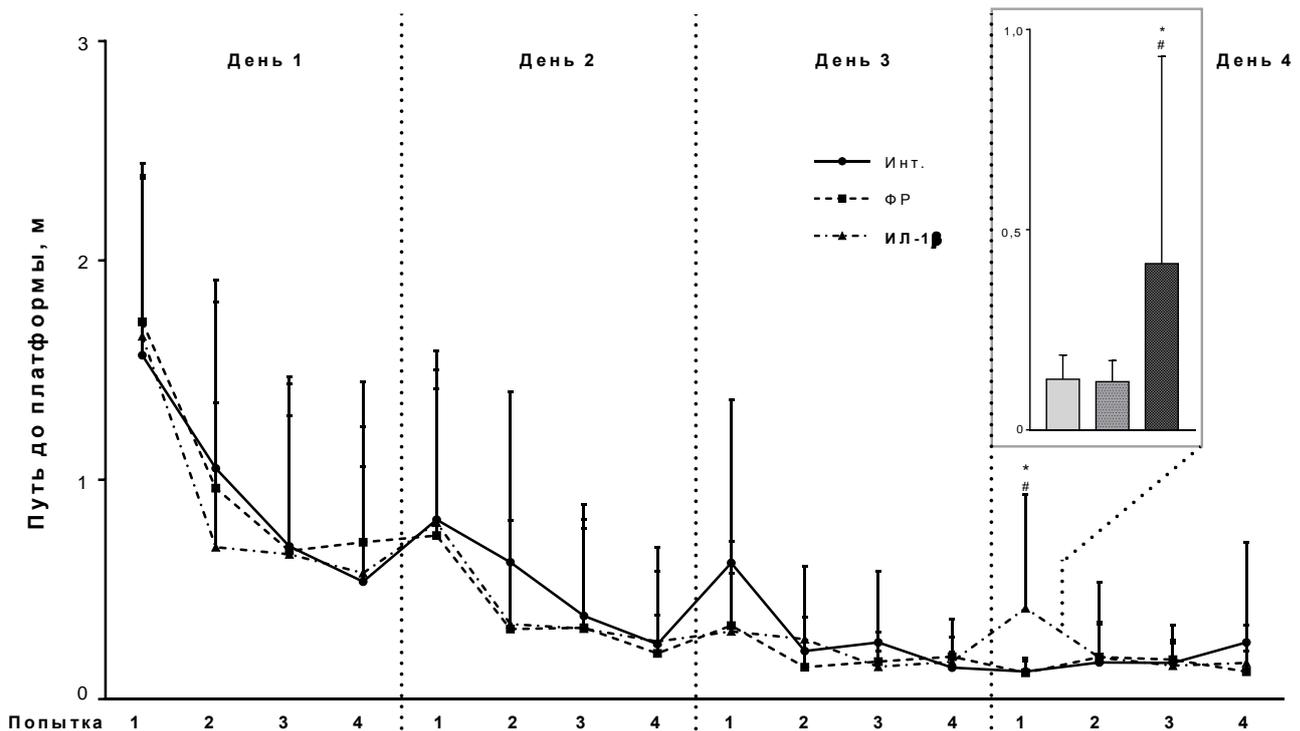


Рисунок 3.9. Влияние введений **ИЛ-1 β** в течение 3-й недели жизни на обучение взрослых крыс в водном лабиринте Морриса.

Отличия от интактной группы: * – $p < 0,016(6)$;

отличия от контрольной группы: # – $p < 0,016(6)$.

$n = 26 - 37$.

Животные, получавшие ЛПС в течение 3-й недели постнатального развития, демонстрируют такую же динамику обучения в водном лабиринте Морриса, как крысы контрольных групп (Рисунок 3.10), однако в 1-й попытке 4-го дня данные животные преодолевают более длинную дистанцию до платформы по сравнению с обеими группами контроля (Рисунок 3.10; тест Краскела – Уоллиса: $\chi^2(2) = 9,151$, $p = 0,010$; тест Манна – Уитни ИЛ-1 β – Инт.: $U = 113,0$, $Z = -2,835$, $p = 0,005$; тест Манна – Уитни ИЛ-1 β – ФР: $U = 33,0$, $Z = -2,409$, $p = 0,016$). Так же, как в случае введений интерлейкина-1 β , в остальных попытках на 4-й день тестирования различий между группами не выявлено (Рисунок 3.10).

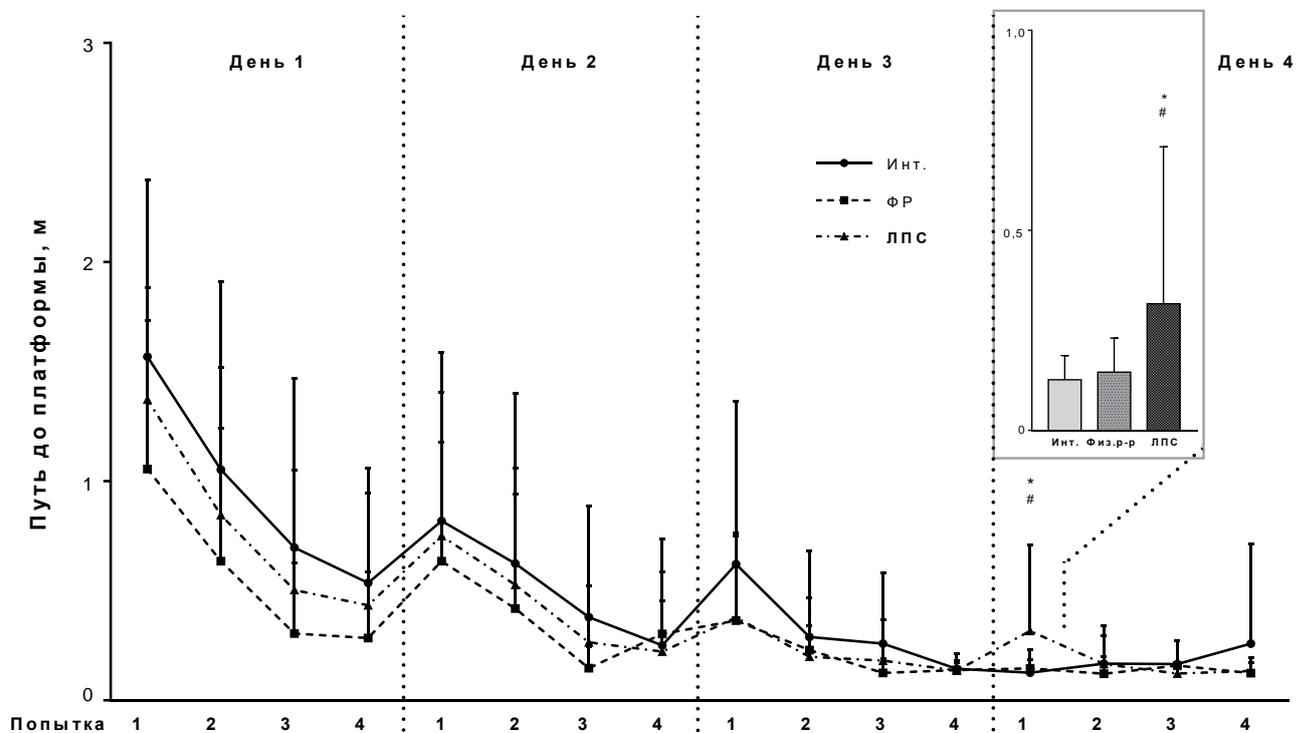


Рисунок 3.10. Влияние введений ЛПС в течение 3-й недели жизни на обучение взрослых крыс в водном лабиринте Морриса.

Отличия от интактной группы: * – $p < 0,016(6)$;

отличия от контрольной группы: # – $p < 0,016(6)$.

$n = 11 - 37$.

3.6. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на экспрессию генов *Timp1* и *Mmp9*

Введение ИЛ-1 β в течение 3-й недели жизни повышает уровень экспрессии гена *Timp1* в МПФК крысят через 2 ч после заключительного введения по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3.11 А; тест Манна – Уитни: $U = 6,5$, $p = 0,0096$). Такой же эффект оказывает введение ЛПС (Рисунок 3.12 А; тест Манна – Уитни: $U = 0,0$, $p = 0,0043$).

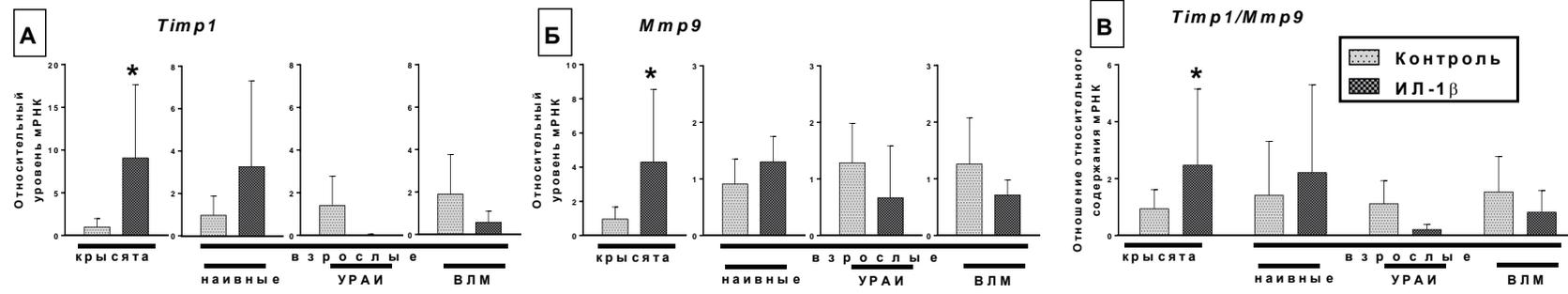
Введение ИЛ-1 β в течение 3-й недели жизни повышает отношение *Timp1/Mmp9* в МПФК крысят через 2 ч после заключительного введения при сравнении с животными, получавшими ФР (Рисунок 3.11 В; тест Манна – Уитни: $U = 9,0$, $p = 0,0289$). К такому же эффекту приводит введение ЛПС (Рисунок 3.12 В; тест Манна – Уитни: $U = 1,0$, $p = 0,0087$).

Через 2 ч после введений ИЛ-1 β повышается уровень экспрессии гена *Mmp9* в МПФК крысят по сравнению с контрольной группой (Рисунок 3.11 Б; тест Манна – Уитни: $U = 9,0$, $p = 0,0289$). При введениях ЛПС подобных изменений не обнаруживается (Рисунок 3.12 Б; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$).

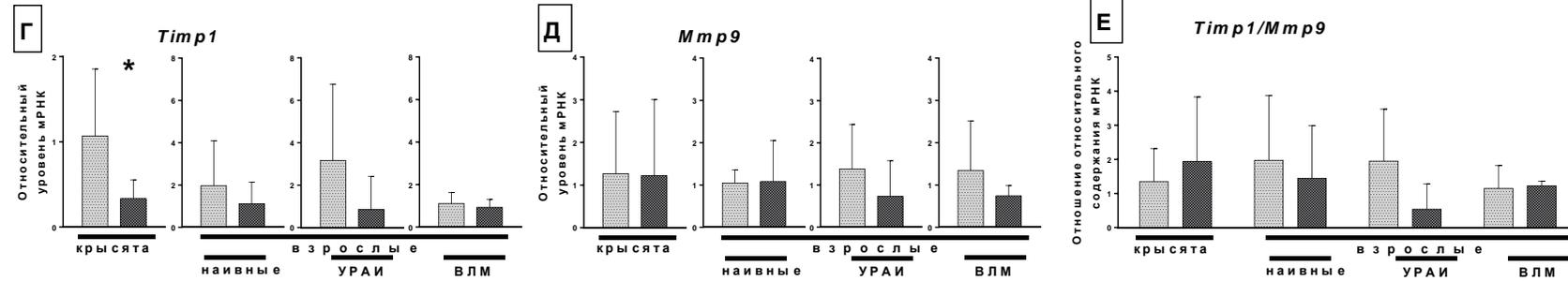
Введения интерлейкина-1 β и бактериального эндотоксина имеют разнонаправленное влияние на уровень экспрессии гена *Timp1* в ДГ крысят через 2 ч после заключительного введения: ИЛ-1 β снижает этот показатель (Рисунок 3.11 Г; тест Манна – Уитни: $U = 9,0$, $p = 0,049$), в то время как ЛПС повышает (Рисунок 3.12 Г; тест Манна – Уитни: $U = 0,0$, $p = 0,0043$). При этом введения умеренно-пирогенных доз липополисахарида в течение 3-й недели раннего постнатального периода развития оказывают долгосрочное влияние на отношение уровня экспрессии генов *Timp1* и *Mmp9* в дорзальной области гиппокампа когнитивно интактных животных (Рисунок 3.12 Е; тест Манна – Уитни: $U = 3,0$, $p = 0,0303$), однако схожего эффекта при введениях интерлейкина-1 β не обнаружено (Рисунок 3.11 Е; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$).

Введения интерлейкина-1 β и липополисахарида в течение 3-й недели постнатального периода развития также оказывают различное действие на экспрессию генов протеолитической системы в вентральной области гиппокампа крысят через 2 ч после заключительного введения: ЛПС повышает уровень экспрессии гена *Mmp9* (Рисунок 3.12 З; тест Манна – Уитни: $U = 2,0$, $p = 0,0173$), в то время как ИЛ-1 β не изменяет уровень экспрессии *Mmp9* (Рисунок 3.11 З; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$).

Медиальная префронтальная кора



Дорзальный гиппокамп



Вентральный гиппокамп

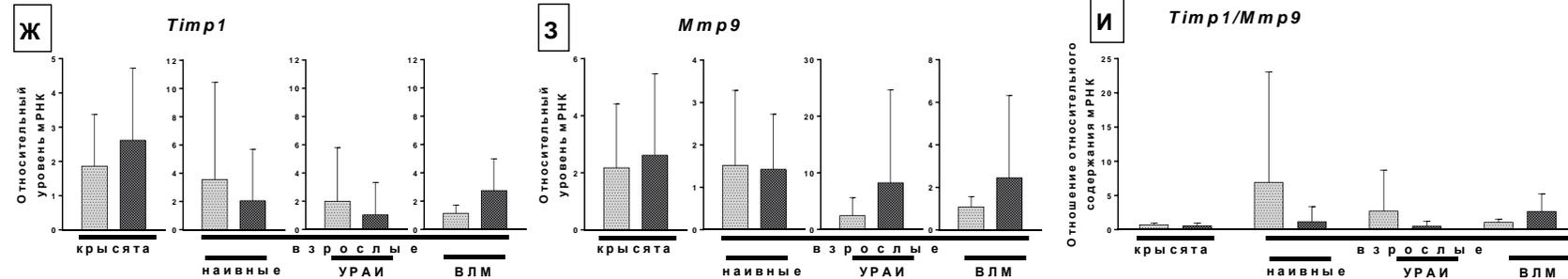


Рисунок 3.11. Влияние введения ИЛ-1β в течение 3-й недели жизни на уровень экспрессии генов *Mmp9*, *Timр1* и их отношение в структурах мозга крысят и половозрелых крыс при различной когнитивной нагрузке. * – $p < 0,05$. $n = 3 - 9$.

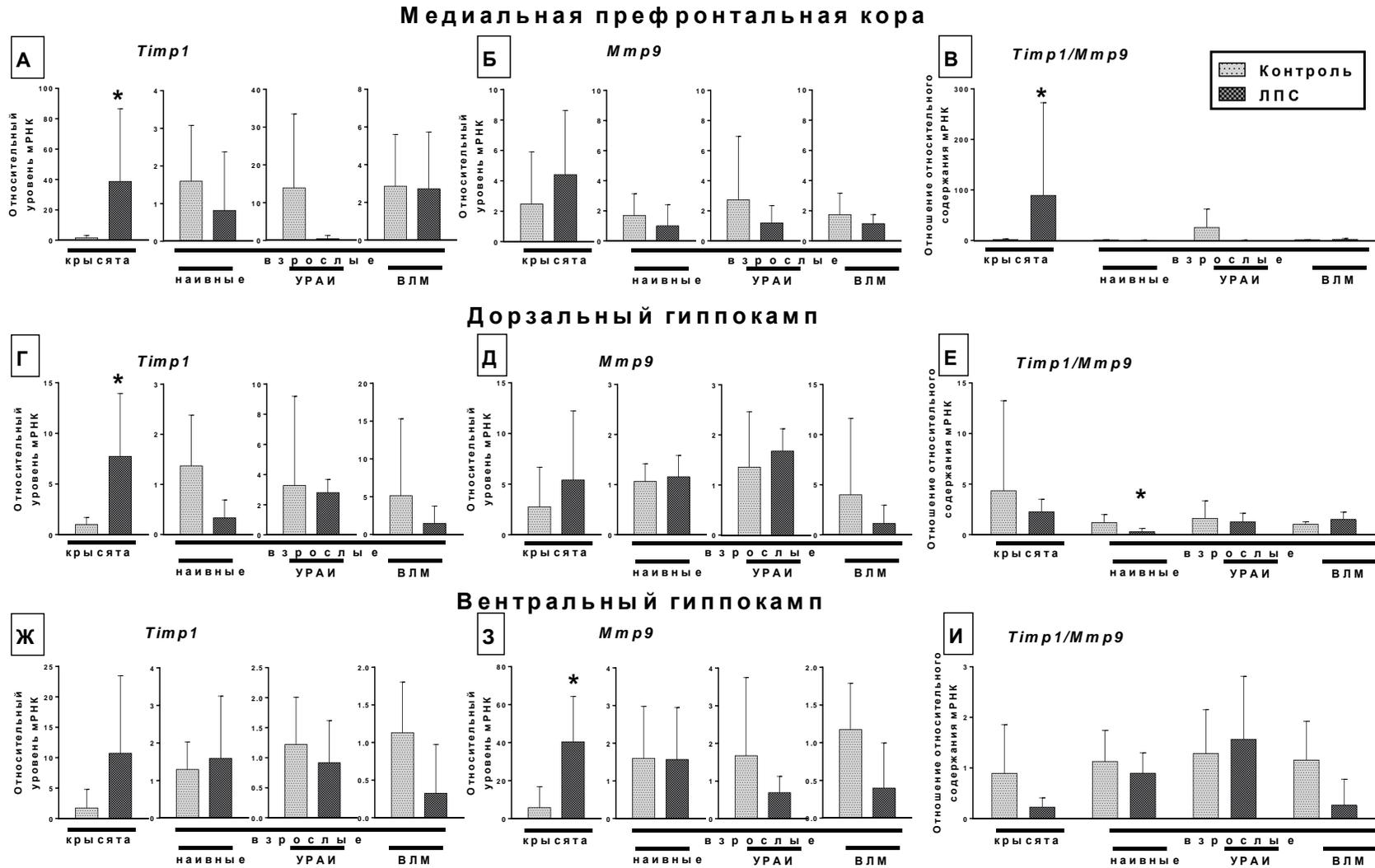


Рисунок 3.12. Влияние введения ЛПС в течение 3-й недели жизни на уровень экспрессии генов *Mtp9*, *Timp1* и их отношение в структурах мозга крысят и половозрелых крыс при различной когнитивной нагрузке. * – $p < 0,05$. $n = 4 - 6$.

3.7. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на экспрессию гена *Nrg1*

При введении ИЛ-1 β и ЛПС не выявлено изменений уровня мРНК гена *Nrg1* по сравнению с контролем в МПФК и ДГ животных ни в раннем возрасте, ни по достижении крысами половозрелости, при этом предъявление когнитивной нагрузки также не влияет на данный показатель (Рисунок 3.13 А – Г; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$).

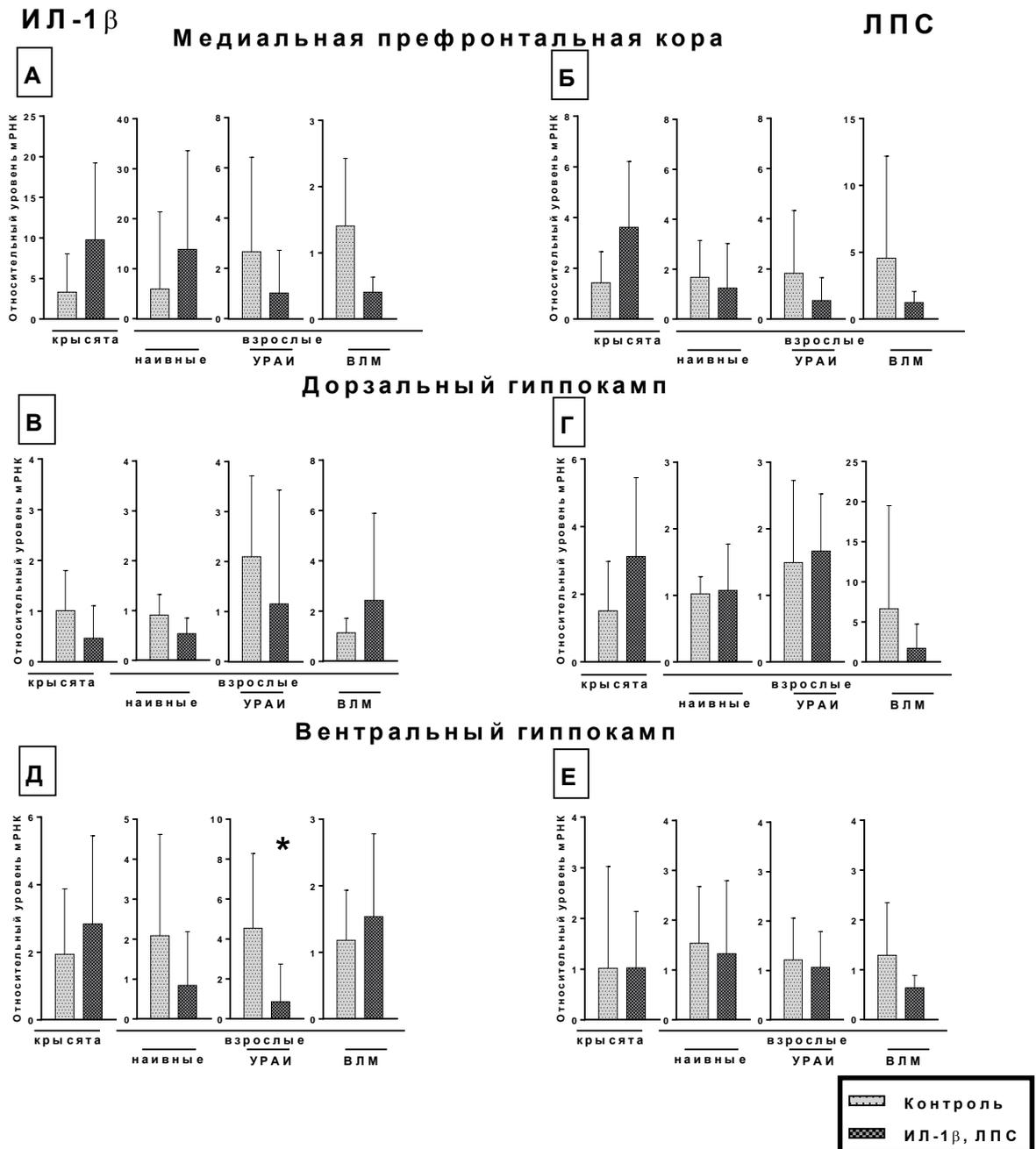


Рисунок 3.13. Влияние введений **ИЛ-1 β** (А, В, Д) и **ЛПС** (Б, Г, Е) в течение 3-й недели жизни на уровень экспрессии гена *Nrg1* в структурах мозга крысят и половозрелых крыс при различной когнитивной нагрузке. * – $p < 0,05$. $n = 3 - 9$.

Ни ИЛ-1 β , ни ЛПС не вызывают изменений уровня экспрессии гена *Nrg1* в ВГ животных непосредственно после введений, а также отставленно, во взрослом возрасте, при отсутствии когнитивной нагрузки и после обучения в ВЛМ (Рисунок 3.13 Д, Е; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$).

Введение интерлейкина-1 β в течение 3-й недели постнатального развития приводит к снижению уровня экспрессии гена *Nrg1* в вентральной области гиппокампа взрослых животных через 2 ч после заключительной попытки 5-дневного обучения в тесте УРАИ (Рисунок 3.13 Д; тест Манна – Уитни: $U = 6,0$, $p = 0,0451$). Введение липополисахарида подобного эффекта не оказывает (Рисунок 3.13 Е; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$).

3.8. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на экспрессию гена *Dtnbp1*

Уровень экспрессии гена *Dtnbp1* в МПФК крысят изменяется только после введения липополисахарида (Рисунок 3.14 Б; тест Манна – Уитни: $U = 2,0$, $p = 0,0317$), но не при введениях интерлейкина-1 β (Рисунок 3.14 А; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$). При этом во взрослом возрасте, независимо от наличия когнитивной нагрузки, ни ИЛ-1 β , ни ЛПС не приводят к изменению уровня мРНК гена *Dtnbp1* в МПФК животных по сравнению с контрольной группой, получавшей в раннем возрасте ФР (Рисунок 3.14 А, Б; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$).

В дорзальной области гиппокампа животных не выявлены эффекты ИЛ-1 β и ЛПС на уровень мРНК гена *Dtnbp1* ни в раннем возрасте, непосредственно после введений провоспалительных факторов, ни в половозрелом возрасте (Рисунок 3.14 В, Г; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$).

Введение липополисахарида в течение 3-й недели постнатального периода онтогенеза приводит к снижению уровня экспрессии гена *Dtnbp1* в вентральной области гиппокампа взрослых животных по сравнению с контрольными крысами, которым вводили ФР, через 2 ч после заключительной попытки 4-дневного обучения в водном лабиринте Морриса (Рисунок 3.14 Е; тест Манна – Уитни: $U = 1,0$, $p = 0,0317$), при этом введения интерлейкина-1 β подобного действия не оказывают (Рисунок 3.14 Д; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$).

Ни ИЛ-1 β , ни ЛПС не оказывают влияния на уровень экспрессии гена *Dtnbp1* в ВГ непосредственно после введений, а также в зрелом мозге когнитивно интактных животных и крыс, обучавшихся в тесте УРАИ (Рисунок 3.14 Д, Е; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$).

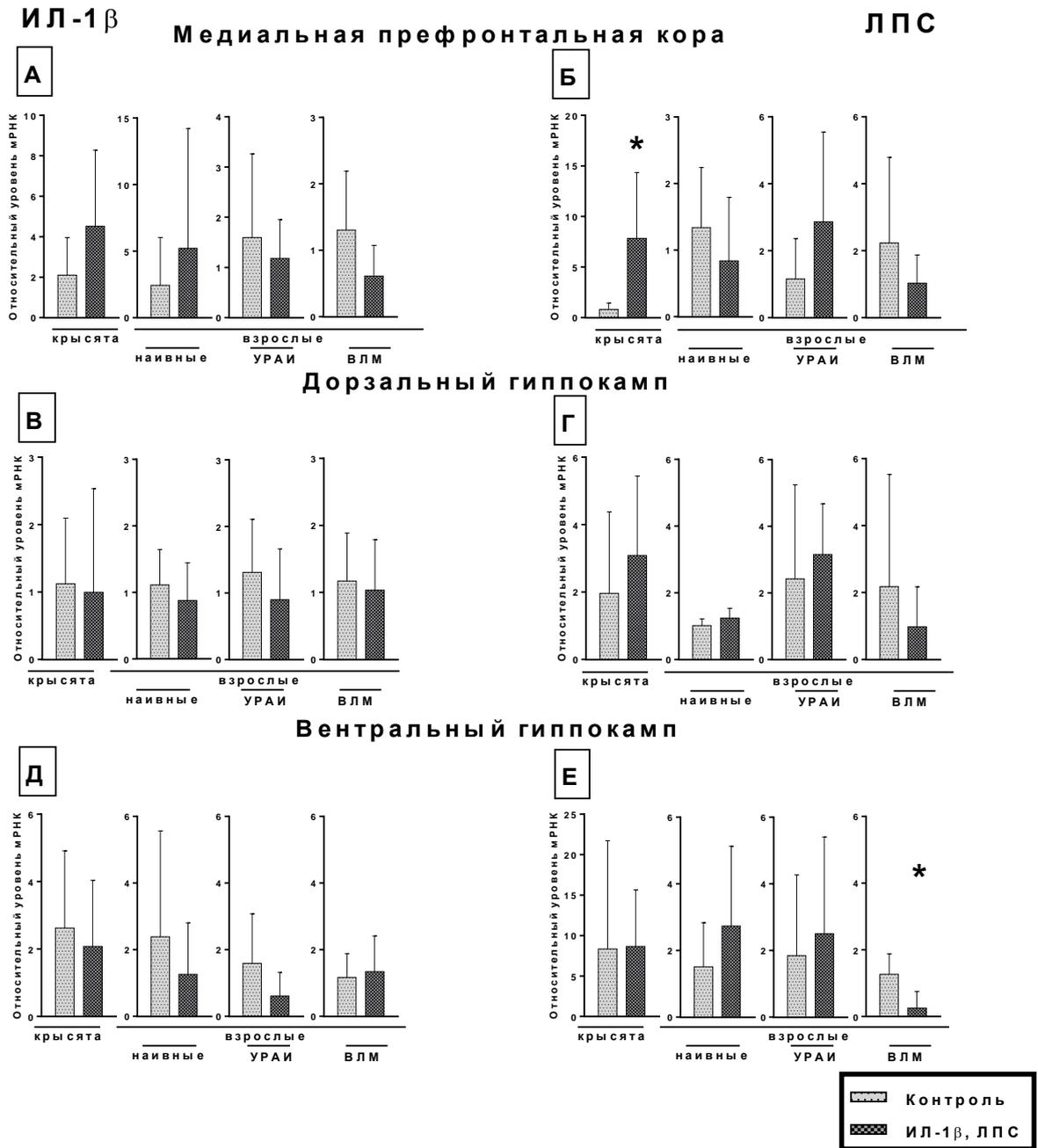


Рисунок 3.14. Влияние введений **ИЛ-1 β** (А, В, Д) и **ЛПС** (Б, Г, Е) в течение 3-й недели жизни на уровень экспрессии гена *Dtnbp1* в структурах мозга крысят и половозрелых крыс при различной когнитивной нагрузке. * – $p < 0,05$. $n = 3 - 9$.

3.9. Влияние введений ИЛ-1 β и ЛПС в раннем онтогенезе на экспрессию гена *Gap43*

Введение ИЛ-1 β в течение 3-й недели жизни снижает уровень экспрессии гена *Gap43* в ДГ крысят через 2 ч после заключительного введения (Рисунок 3.15 В; тест Манна – Уитни: $U = 4,0$, $p = 0,0134$), при этом введение ЛПС в те же сроки не влияет на этот показатель (Рисунок 3.15 Г; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$).

Введения липополисахарида в раннем периоде постнатального онтогенеза также вызывают снижение уровня экспрессии гена *Gap43* в вентральной области гиппокампа взрослых животных через 2 ч после заключительной попытки 4-дневного обучения в водном лабиринте Морриса (Рисунок 3.15 Е; тест Манна – Уитни: $U = 1,0$, $p = 0,0317$). При введениях интерлейкина-1 β подобного эффекта не выявлено (Рисунок 3.15 Д; тест Манна – Уитни: $p > 0,05$).

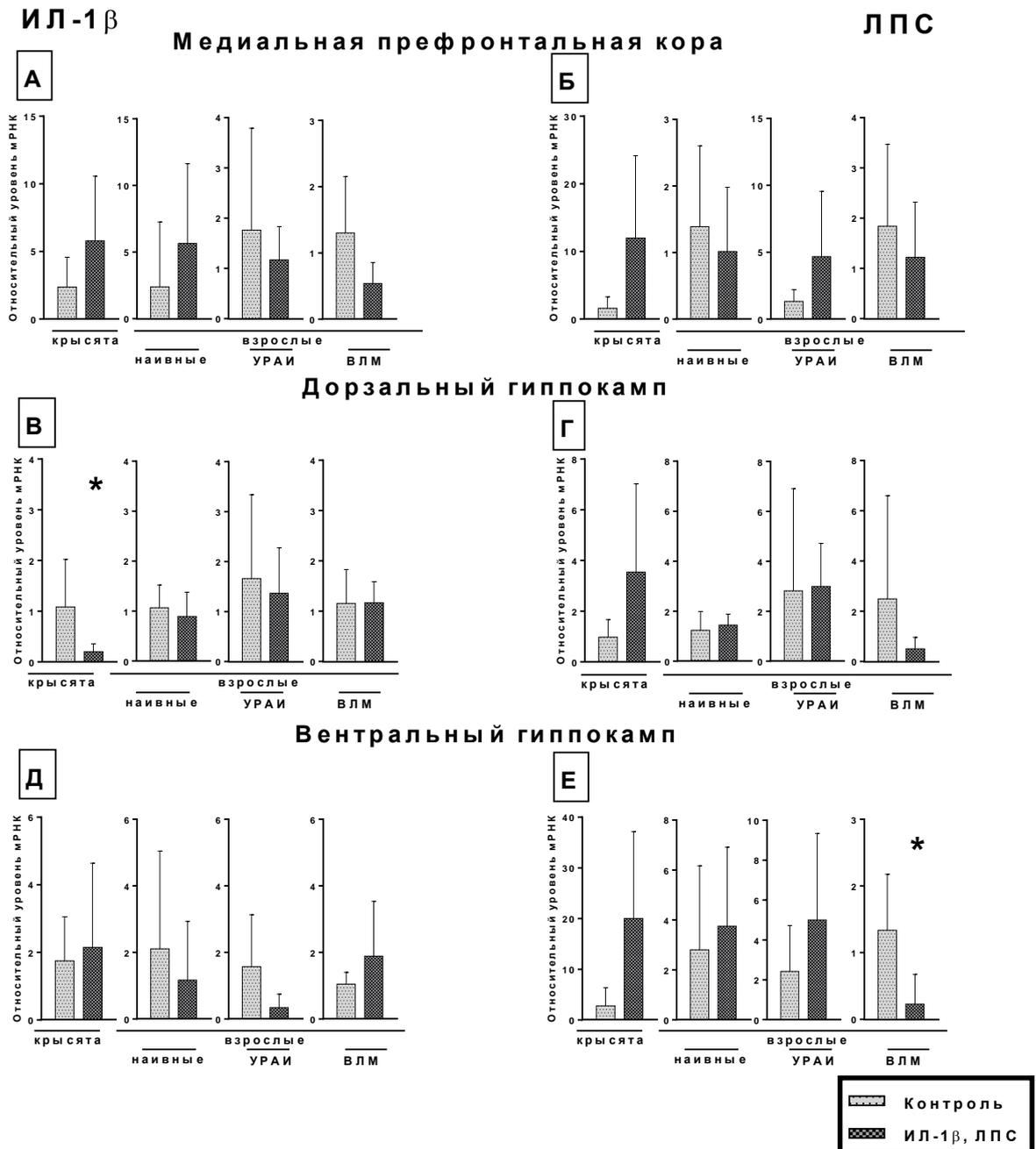


Рисунок 3.15. Влияние введений **ИЛ-1 β** (А, В, Д) и **ЛПС** (Б, Г, Е) в течение 3-й недели жизни на уровень экспрессии гена *Gap43* в структурах мозга крысят и половозрелых крыс при различной когнитивной нагрузке. * – $p < 0,05$. $n = 3 - 9$.

4. Обсуждение

В результате проведённой работы выявлено нарушение формирования когнитивных функций взрослых животных вследствие экспериментального повышения уровня провоспалительных факторов в течение критического периода раннего постнатального онтогенеза, а также изучены молекулярно-генетические механизмы, обуславливающие формирование таких нарушений.

В дисциплинах, изучающих развитие нервной системы, хорошо описано понятие критических периодов развития – этапов онтогенеза, характеризующихся повышенной пластичностью мозга и подверженностью повреждающим воздействиям. В такие периоды воздействие на нервную систему может иметь глубокие программные и организационные эффекты [414–416]. Одним из таких периодов в онтогенезе крыс является 3-я неделя постнатального развития (с 15-го по 21-й дни), который по общему уровню развития ЦНС, характеризующемуся интенсивностью процессов миелинизации и синаптогенеза, аналогичен позднему пренатальному – перинатальному периоду развития человека (Рисунок 4.1) [415].

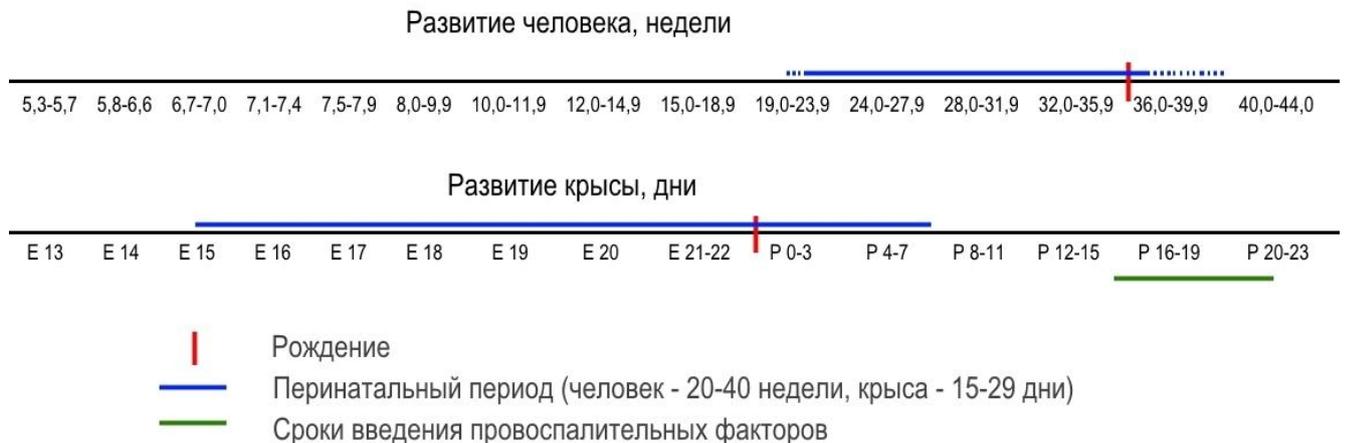


Рисунок 4.1. Соотношение периодизации раннего развития человека и крысы.

Адаптировано из [415]

Ранее в работах, проводимых в Лаборатории нейробиологии интегративных функций мозга Физиологического отдела им. И. П. Павлова, было показано, что наиболее чувствительными, стресс-реактивными к действию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО являются 1-я и 3-я недели постнатального развития ЦНС [23]. Так, выявлено, что курсовое внутрибрюшинное введение ИЛ-1 β крысам этого возраста приводит к резкому увеличению общей активности в возрасте 1,5–2 мес в тесте «Открытое поле» [417], при этом

отмечается, что нарушения поведения наблюдаются после введения не только умеренно-пирогенных, но и более низких, субпирогенных, доз цитокина. Изменения в динамике исследовательского поведения происходят как после введения ФНО, так и ИЛ-1 β [23, 417]. В настоящем исследовании были подтверждены данные эффекты в модели введения умеренно-пирогенных доз ИЛ-1 β в течение 3-й недели, а также впервые показано, что схожие нарушения локомоторной активности и исследовательского поведения, а также повышение тревожности в тесте «Открытое поле» демонстрируют крысы подросткового возраста, получавшие в течение 3-й недели жизни ЛПС в умеренно-пирогенной дозе. Таким образом, модели введения ИЛ-1 β и ЛПС в раннем возрасте имеют однонаправленные последствия на поведение животных подросткового возраста в открытом поле, хотя эффекты введений ЛПС менее выражены в сопоставлении с эффектами введений ИЛ-1 β .

Также ранее в нашей Лаборатории было показано, что введение умеренно-пирогенных доз ИЛ-1 β крысам в течение 3-й недели жизни приводит к нарушению формирования УРАИ в зрелом возрасте, причём сильнее страдает долговременная память [18]. В настоящем исследовании удалось подтвердить этот эффект. Кроме того, показано, что аналогичные введения ЛПС в умеренно-пирогенных дозах в течение 3-й недели жизни приводят к схожим, но менее выраженным по сравнению с введениями ИЛ-1 β , нарушениям в тесте УРАИ.

Известно, что при развитии ЦНС невысокие дозы, в частности, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО в раннем онтогенезе действуют как ростовые факторы и необходимы для развития ЦНС, а при чрезмерном повышении их содержания в организме наблюдаются негативные последствия [207, 315, 418, 419]. В целях изучения центральных эффектов воспаления в пре- и раннем постнатальном периодах онтогенеза обычно используются модели ранних бактериальных инфекций с использованием введений ЛПС либо бактерий *Escherichia coli* (*E. coli*) беременным самкам лабораторных грызунов или непосредственно исследуемым животным в неонатальный период развития [28]. В исследовании на мышах показано, что активация иммунного ответа матери на 17-е сутки беременности с помощью однократного введения ЛПС в дозе 0,12 мг/кг приводит к увеличению продукции ИЛ-6 в мозге плода, а также отставленным поведенческим нарушениям взрослого потомства: повышенной тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте и сниженному социальному взаимодействию [420]. Однократное введение 0,1 мг/кг ЛПС на 10-е сутки беременности вызывает снижение общей активности, потребления корма и набора массы беременными самками, а у взрослого потомства приводит к нарушению социального поведения [421]. Поведенческие изменения, вызываемые пренатальным введением ЛПС, сопровождаются нарушениями работы глутаматергической системы в гиппокампе взрослого потомства: возрастает активность глутаматных AMPA-рецепторов, приводя к повышению возбудимости постсинаптических нейронов [422], а также повышается плотность

дендритных шипиков [423]. Пренатальное введение ЛПС приводит к долговременным изменениям функционирования микроглии: Двукратное введение 0,1 мг/кг эндотоксина на 15-е и 16-е сутки беременности приводит к немедленному увеличению продукции индуцибельной NO-синтазы iNOS клетками микроглии эмбрионов [424], причём такие изменения сохраняются в раннем постнатальном периоде, приводя к увеличению плотности микроглии в гиппокампе [422] и чёрной субстанции [210], а некоторые нарушения работы микроглии сохраняются вплоть до 84-х суток постнатального развития [210]. Индуцированный воспалительный процесс в течение ранних периодов постнатального развития также приводит к отдалённым поведенческим нарушениям: двукратное введение 0,05 мг/кг ЛПС на 3-и и 5-е сутки после рождения вызывает повышение тревожности [425], а однократное введение 1 мг/кг ЛПС на 3-и сутки – нарушение когнитивных функций в зрелом возрасте [426], при этом также развивается долговременное нарушение функционирования микроглии [426, 427]. Введение *E. coli* на 4-е сутки постнатального развития мыши вызывает усиление продукции ИЛ-1 β клетками гиппокампа [428], что приводит к нарушению пространственного запоминания в водном лабиринте Морриса, а также к локомоторным нарушениям в зрелом возрасте [29, 429]. Кроме того, иммунная система животных, которым в раннем возрасте вводили *E. coli*, оказывается более предрасположенной к действию так называемого «второго удара» [428, 430] – это явление активно изучается в рамках двухударной гипотезы развития тяжёлых психоневрологических нарушений, включая депрессивное расстройство и шизофрению, где в качестве первого удара выступает активация иммунной системы на ранних периодах онтогенеза, а в качестве второго – стрессовое или воспалительное воздействие на более поздних этапах развития [431]. Такая иммунная активация, вызываемая в зрелом возрасте введением низких доз ЛПС, после неонатального воспалительного процесса, вызванного введением *E. coli*, приводит к более выраженным нарушениям памяти, при этом блокирование гиперактивации микроглии посредством соответствующих блокаторов непосредственно перед введением ЛПС в зрелом возрасте, перед «вторым ударом», предотвращало проявление когнитивного дефицита у животных, получавших инъекции *E. coli* в раннем возрасте [428, 430]. Следует отметить, что аналогичное введение *E. coli* лабораторным животным на более поздних сроках, а именно на 30-е сутки постнатального развития, не приводит к повышению чувствительности организма ко «второму удару», свидетельствуя о том, что активация иммунной системы именно на ранних сроках является критическим фактором развития отдалённого когнитивного дефицита [30, 146, 432]. Известно, что физиологические уровни ИЛ-1 β в мозге необходимы для формирования пространственной памяти [102], однако чрезмерное повышение продукции данного цитокина во взрослом мозге нарушает обучение в водном лабиринте Морриса [108]. Показано, что взрослое потомство самок, получавших 0,79 мг/кг ЛПС на 8-е, 10-е и 12-е сутки беременности,

характеризуется нарушениями пространственной памяти, однако в модели активации иммунной системы введениями *E. coli* на 4-й день постнатального развития показано, наоборот, отдалённое улучшение формирования пространственной памяти в водном лабиринте Морриса [29], которое авторы пытаются объяснить изменением уровня кортикостерона после введений *E. coli*, которое затем приводит к снижению выработки данного гормона, таким образом, снижая уровень стресса во время обучения. Следует заметить, что это предположение является вольным рассуждением, поскольку авторы не измеряли уровень кортикостерона, а руководствовались литературными данными.

В настоящем исследовании показано отдалённое нарушение формирования пространственной памяти в обеих моделях: крысы, получавшие в течение 3-й недели постнатального развития ИЛ-1 β или ЛПС, не отличаются по общей динамике обучения, характеризуемого длиной дистанции, проплытой до скрытой под водой платформы, от животных контрольных групп в первые 3 дня теста, то есть, на протяжении 12 попыток. Однако в первой попытке 4-го дня животные, получавшие ИЛ-1 β или ЛПС в раннем возрасте, проплывают более длинную дистанцию в поисках платформы, что свидетельствует о нарушениях долговременной пространственной памяти. При этом скорость плавания животных различных групп не различается.

Следует отметить, что и в ВЛМ, и в тесте УРАИ выявлены нарушения именно долговременной памяти.

Отдельно стоит подчеркнуть, что одной из основных задач исследования была оценка уровня экспрессии генов нейропластичности в процессе обучения, а не после того, как навык избегания в тесте УРАИ и поиска платформы в тесте ВЛМ уже сформирован. Поэтому использованные в настоящей работе протоколы обучения в тесте УРАИ и ВЛМ отличаются от общепризнанных и применяемых большинством исследователей: тестирование в УРАИ было завершено на 5-й день, хотя известно, что животные достигают критерия обученности (70 % правильных попыток) к 6–7-му дню, а также не было проведено тестовой попытки без платформы (так называемого “probe trial”, предназначенного для оценки сохранения пространственной памяти) в ВЛМ.

В результате работы обнаружены продолжительные эффекты введения воспалительных факторов в течение раннего периода постнатального развития на обучение взрослых животных в тесте Условного рефлекса активного избегания и водном лабиринте Морриса, которые сопровождаются изменением уровня экспрессии ряда генов, вовлечённых в регуляцию развития ЦНС и процесса нейропластичности, в структурах мозга, ответственных за реализацию когнитивных функций, – медиальной префронтальной коре и дорзальной и вентральной областях гиппокампа. Так, показано повышение уровня экспрессии гена *Timp1*, кодирующего

тканевой ингибитор металлопротеиназ, при неизменной экспрессии *Mmp9*, кодирующего матриксную металлопротеиназу, в медиальной префронтальной коре крысят через 2 ч после введений ИЛ-1 β и ЛПС. Такие изменения приводят к сдвигу баланса экспрессии этих генов, что может вызвать снижение активности матриксной металлопротеиназы-9 – важного регулятора нейрональной и синаптической пластичности в раннем возрасте [371, 433].

Известно, что белок MMP9 вовлечён в модификацию дендритных шипиков при росте дендритов на ранних этапах развития и нейрональной стимуляции во взрослом мозге [372, 434], предположительно, посредством регуляции деградации молекулы межклеточной адгезии ICAM-5 [435], интегрин- β 1-опосредованного сигналинга [436] и повышения латеральной подвижности NMDA глутаматных рецепторов [436]. В частности, показано, что инкубация с MMP9 изменяет морфологию дендритных шипиков, снижая количество зрелых грибовидных шипиков и повышая количество незрелых шипиков, имеющих форму филоподий [434]. Повышение уровня TIMP1 и снижение уровня MMP9 приводит к нарушению развития долговременной потенциации в гиппокампе.

В исследованиях на гиппокампальных культурах показано, что развитие поздней стадии ДВП связано с увеличением протеолитической активности MMP9, в то время как инактивация MMP9 приводит к нарушению этого процесса в CA3 – CA1 областях гиппокампа [437], что также было подтверждено и *in vivo* [433]. Усиление экспрессии гена *Timp1* также нарушает развитие гиппокампальной ДВП [33]. Принимая во внимание тот факт, что морфологические перестройки шипиков и развитие ДВП являются одними из основных механизмов регуляции научения и памяти, можно утверждать что дисрегуляция работы протеолитической системы TIMP1/MMP9 является одним из факторов, обуславливающих развитие когнитивных дисфункций у крыс, получавших в раннем онтогенезе ИЛ-1 β и ЛПС.

Следует подчеркнуть, что усиление экспрессии гена *Timp1*, которое при неизменной экспрессии *Mmp9* приводит к повышению отношения *Timp1/Mmp9* в МПФК крысят, – это единственный эффект ранних введений ИЛ-1 β и ЛПС на уровне экспрессии генов, однонаправленный в обоих исследованных моделях. Все остальные эффекты – различны в двух моделях. Вероятно, это связано, во-первых, с тем фактом, что ЛПС является индуктором синтеза множества провоспалительных цитокинов, и во-вторых, с различными схемами введения ИЛ-1 β и ЛПС: семикратным в первом случае и трёхкратным во втором.

После введений ЛПС в течение 3-й недели жизни направление молекулярных изменений системы TIMP1/MMP9 в дорзальной области гиппокампа было различным у крысят и взрослых животных, не подвергавшихся тестированию: уровень экспрессии *Timp1* повышался у крысят, а отношение *Timp1/Mmp9* снижалось у взрослых животных, что свидетельствует о возможном развитии компенсаторных процессов. Наличие компенсаторной реакции в зрелом возрасте

подчёркивает функциональную значимость этой протеолитической системы во взрослом мозге, установленную ранее в клинических исследованиях [393, 395]. Такие компенсаторные процессы в результате раннего воспаления были показаны и для других важных механизмов, вовлечённых в регуляцию нейропластичности: например, введение ЛПС на 5-е сутки постнатального развития повышает уровень продукции NR1-субъединицы NMDA-рецепторов с последующим снижением этого показателя во взрослом мозге [26].

В дорзальной области гиппокампа крысят, получавших ИЛ-1 β , наоборот, наблюдается снижение уровня экспрессии *Timp1*, что приводит к усилению процессов пластичности в развивающемся дорзальном гиппокампе. При этом развития компенсаторной реакции в зрелом возрасте не происходит.

В настоящем исследовании также выявлено, что в отношении функционирования протеолитической системы TIMP1/MMP9 наиболее чувствительными к действию ранних введений провоспалительных факторов оказываются медиальная префронтальная кора и дорзальная область гиппокампа, тогда как в вентральной области гиппокампа наблюдается усиление экспрессии гена *Mmp9* только непосредственно после введений ЛПС. Вероятно, это может быть связано с различной функциональной ролью данных структур: вовлечённостью МПФК и ДГ больше в процессы памяти, а ВГ – в связанные со стрессом формы обучения [438]. Кроме того, ранее было показано, что введение ЛПС в большей степени нарушает процессы нейрональной пластичности и выживания клеток в дорзальном, нежели в вентральном гиппокампе [439].

Известно, что раннее стрессовое воздействие преимущественно нарушает процессы пластичности в вентральном гиппокампе и префронтальной коре и в меньшей степени – в дорзальном гиппокампе [440, 441]. В нашем исследовании, при этом, не выявляется изменений уровня экспрессии генов системы *Timp1/Mmp9* в вентральной области гиппокампа после введений ИЛ-1 β , в то время как введения ЛПС изменяют их экспрессию во всех изучаемых областях мозга непосредственно после введения. Это позволяет предположить нарушение механизмов нейропластичности и стресс-реакции в случае введения ЛПС, в то время как при введении ИЛ-1 β происходит только нарушение нейропластичности непосредственно после действия цитокина. Тем не менее известно, что стресс-реактивность взрослых животных после введений ИЛ-1 β в течение 3-й недели постнатального развития нарушается [442], что выражается в изменённом поведении таких животных, в частности, в открытом поле после стрессирования в зрелом возрасте. В качестве механизмов таких изменений обсуждаются нарушения функционирования нейромедиаторных систем: дофамин- и серотонинергической – а также более сильное повышение продукции кортикостерона в ответ на стрессовый стимул у животных, получавших в раннем возрасте ИЛ-1 β , по сравнению с контрольными животными,

получавшими физиологический раствор. В настоящем исследовании обнаружен сниженный уровень экспрессии гена *Nrg1* в вентральной области гиппокампа животных, получавших в раннем возрасте ИЛ-1 β , по сравнению с контролем при обучении в тесте УРАИ, что также свидетельствует об отставленных нарушениях стресс-реакции животных после неонатального воспалительного воздействия.

Таким образом, показаны немедленные эффекты введений ИЛ-1 β или ЛПС в течение 3-й недели постнатального периода онтогенеза крысы на уровень экспрессии генов протеолитической системы мозга в различных областях развивающегося мозга, а также отставленное влияние введений ЛПС на работу этой системы в дорзальном отделе гиппокампа взрослых животных, не подвергавшихся когнитивной нагрузке.

После обучения в поведенческих тестах выработки условного рефлекса активного избегания и пространственного обучения в водном лабиринте Морриса не выявлено различий в уровнях экспрессии генов *Mmp9* и *Timp1* ни в одной из изучавшихся областей мозга ни после ранних введений ИЛ-1 β , ни после введений ЛПС, по сравнению с получавшим физиологический раствор контролем. В модели с введениями ЛПС возможно предполагать нормализацию экспрессии данных генов в дорзальной области гиппокампа, вызванной когнитивной нагрузкой, поскольку в ДГ взрослых когнитивно интактных животных этот показатель отличается от контроля, однако ввиду большого разброса данных и низких уровней мРНК *Mmp9* и *Timp1*, зарегистрированных в данном исследовании, следует осторожно подходить к такому заключению. Тем не менее положительный эффект когнитивной нагрузки на различные механизмы нейрональной пластичности ранее был показан в ряде исследований [443–445].

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что MMP9/TIMP1-система может быть вовлечена в регуляцию проницаемости гематоэнцефалического барьера [446]: матриксные металлопротеиназы способны разрушать плотные контакты между эндотелиальными клетками, приводя к повышению проницаемости ГЭБ [447, 448]. В нашем исследовании показано снижение уровня экспрессии гена *Timp1* в дорзальном гиппокампе крысят после введений ИЛ-1 β . Вероятно, это может приводить к нарушению развития ещё несформированного ГЭБ матриксными металлопротеиназами, таким образом, приводя к более выраженным поведенческим и когнитивным нарушениям взрослых животных, получавших ИЛ-1 β , в сопоставлении с моделью ЛПС.

Также одним из механизмов этого явления может быть подавление экспрессии гена *Gap43* в дорзальном гиппокампе крысят после введений ИЛ-1 β , чего не наблюдается при введениях ЛПС. Известно, что пресинаптический белок нейромодулин (GAP43), кодируемый данным геном, играет важную роль в регуляции дифференцировки и миграции нейронов, а

также роста аксонов и формирования синапсов в развивающейся ЦНС [449, 450]. Нарушения его работы вызывают аномальное разрастание нейронных отростков и снижение синаптогенеза [451], в долгосрочной перспективе приводящее к нарушениям различных форм гиппокамп-зависимого обучения [452], а также повышенной стресс-реактивности [453], что может объяснять, в частности, гораздо более выраженные нарушения формирования условного рефлекса активного избегания в модели введения ИЛ-1 β , по сравнению с моделью ЛПС.

Кроме того, в настоящей работе показано снижение уровня экспрессии гена *Nrg1* в вентральной области гиппокампа взрослых животных, получавших ИЛ-1 β в раннем возрасте, по сравнению с контролем, получавшим ФР, в процессе выработки условного рефлекса активного избегания. Белок нейрегулин NRG1, кодируемый данным геном, является ростовым фактором, функция которого может нарушаться при развитии воспаления в ЦНС [327]. Данный механизм также может обуславливать более выраженные нарушения обучения взрослых животных в тесте УРАИ в модели с введениями ИЛ-1 β по сравнению с моделью с введениями ЛПС, поскольку вентральный отдел гиппокампа ответственен за связанные со стрессом формы обучения, к которым относится и УРАИ [438]. Ранее было показано, что нейрегулин вовлечён в нарушения развития мозга, вызываемые ранним воспалением, а введение данного белка предложено в качестве возможного терапевтического подхода [347]. Накоплены данные, свидетельствующие о том, что данный белок и его рецепторы влияют на рост и созревание олигодендроцитов [347, 454, 455]. Показано, что введения нейрегулина могут иметь противовоспалительный и антиоксидантный эффект [454], что подчёркивает терапевтическую значимость данного белка для предотвращения негативных эффектов раннего воспалительного процесса на развивающийся мозг [455]. Показано, например, что введения данного белка улучшают показатели памяти животных в модели болезни Альцгеймера [456].

Заключение

В ходе проведённого исследования выявлено, что курсовые (моделирующие многократные / хронические патологические процессы) введения провоспалительных факторов: интерлейкина-1 β и липополисахарида – в умеренно-пирогенной дозе в течение 3-й недели постнатального онтогенеза, одного из критических периодов развития крысы, схожего с перинатальным периодом онтогенеза человека по уровню развития ЦНС, вызывают схожие между собой отсроченные поведенческие нарушения. Так, для животных подросткового возраста, получавших в раннем возрасте инъекции ИЛ-1 β либо ЛПС, характерны снижение исследовательского и усиление тревожноподобных форм поведения при обследовании нового пространства, для половозрелых – нарушение обучения в водном лабиринте Мориса и формирования условного рефлекса активного избегания с преимущественным нарушением процессов долговременной, но не кратковременной памяти. Несмотря на различную степень выраженности, можно говорить об однонаправленности поведенческих нарушений, выявляемых у животных, получавших в раннем возрасте ИЛ-1 β и ЛПС, однако того же нельзя сказать о характере выявляемых нарушений экспрессии исследованных в данной работе генов (Таблица 5.1).

Таблица 5.1. Сводная таблица результатов молекулярных исследований (стрелка показывает направление изменения уровня мРНК генов в структурах мозга животных, получавших ИЛ-1 β и ЛПС, по сравнению с контролем)

Область мозга	Провоспалительный фактор	Непосредственно после введений			Отдалённый эффект без когнитивной нагрузки			Отдалённый эффект после УРАИ			Отдалённый эффект после ВЛМ		
		<i>Timp1</i>	<i>Mmp9</i>	<i>Timp1/Mmp9</i>	<i>Timp1</i>	<i>Mmp9</i>	<i>Timp1/Mmp9</i>	<i>Timp1</i>	<i>Mmp9</i>	<i>Timp1/Mmp9</i>	<i>Timp1</i>	<i>Mmp9</i>	<i>Timp1/Mmp9</i>
МПФК	ИЛ-1 β	↑		↑									
	ЛПС	↑		↑									
ДГ	ИЛ-1 β	↓											
	ЛПС	↑					↓						
ВГ	ИЛ-1 β												
	ЛПС		↑										
Область мозга	Провоспалительный фактор	Непосредственно после введений			Отдалённый эффект без когнитивной нагрузки			Отдалённый эффект после УРАИ			Отдалённый эффект после ВЛМ		
		<i>Dtnbp1</i>	<i>Gap43</i>	<i>Nrg1</i>	<i>Dtnbp1</i>	<i>Gap43</i>	<i>Nrg1</i>	<i>Dtnbp1</i>	<i>Gap43</i>	<i>Nrg1</i>	<i>Dtnbp1</i>	<i>Gap43</i>	<i>Nrg1</i>
МПФК	ИЛ-1 β												
	ЛПС	↑											
ДГ	ИЛ-1 β		↓										
	ЛПС												
ВГ	ИЛ-1 β									↓			
	ЛПС									↓	↓	↓	

Однонаправленные изменения уровня мРНК для животных, получавших ИЛ-1 β и ЛПС, выявляются только в раннем возрасте, непосредственно после введений, в отношении уровня гена *Timp1*, кодирующего тканевой ингибитор металлопротеиназ, и отношения *Timp1/Mmp9* в медиальной префронтальной коре. Данный молекулярный механизм представляется наиболее вероятным общим звеном развития поведенческих нарушений, вызываемых введениями ИЛ-1 β и ЛПС, а различия в степени их выраженности для двух использованных моделей объясняются следующими фактами:

- 1) в работе использовались разные дозы провоспалительных факторов, подобранные исключительно исходя из их умеренно-пирогенного эффекта, при этом не изучалось и не учитывалось влияние на продукцию провоспалительных цитокинов в крови и мозге, а также на работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- 2) применялись различные схемы курсового введения ИЛ-1 β и ЛПС: цитокин вводили каждый день на протяжении недели, а эндотоксин – 3 раза по схеме «день через два», учитывая наличия молекулярно-клеточного механизма развития толерантности организма к ЛПС;
- 3) клеточные эффекты ИЛ-1 β и ЛПС опосредуются различными рецепторами (IL-1R1 и TLR4, соответственно), которые могут быть распределены на клетках мозга по-разному;
- 4) несмотря на то что основным молекулярным эффектом обоих провоспалительных факторов на иммунные, нервные и глиальные клетки является усиление продукции провоспалительных цитокинов, существуют также и различные эффекты цитокина и эндотоксина: так, только IL-1R1-, но не TLR4-активируемый каскад приводит к увеличению экспрессии одного из основных генов нейропластичности *Creb1* в нейронах, поэтому более выраженные нарушения когнитивных функций взрослых животных, получавших в раннем возрасте ИЛ-1 β , при сопоставлении с моделью с введениями ЛПС, возможно, объясняются и наличием компенсаторной реакции в отношении экспрессии гена *Creb1*, однако данное предположение требует проверки.

Таким образом, в результате работы описаны нераскрытые ранее молекулярно-клеточные механизмы, возможно, лежащие в основе развития поведенческого дефицита в зрелом возрасте в результате действия провоспалительных факторов в раннем периоде постнатального онтогенеза. Выявлены молекулярные мишени, в частности, компоненты внеклеточной протеолитической системы головного мозга MMP9 и TIMP1, воздействуя на которые возможно скорректировать негативное влияние повышенного уровня воспалительных факторов в организме и действующих в перинатальный период развития ЦНС, с целью предотвращения формирования когнитивных нарушений.

Выводы

1. Введение интерлейкина-1 β и липополисахарида в течение 3-й недели постнатального онтогенеза нарушает исследовательское поведение, повышает тревожность и общую локомоторную активность животных подросткового возраста (42–47 дней).
2. Введение провоспалительных агентов в течение 3-й недели постнатального онтогенеза нарушает способность животных к формированию условного рефлекса активного избегания; введение интерлейкина-1 β вызывает также нарушение пространственной памяти.
3. Хроническое введение провоспалительных агентов в течение 3-й недели постнатального онтогенеза, вызывающее умеренно-пирогенный ответ, приводит к фактор-специфическим изменениям экспрессии генов нейропластичности:
 - a) введение интерлейкина-1 β повышает уровень экспрессии гена *Timp1* и отношение уровня экспрессии генов *Timp1* и *Mmp9* в медиальной префронтальной коре, при этом снижается уровень экспрессии генов *Timp1* и *Gap43* в дорзальной области гиппокампа;
 - b) введение липополисахарида повышает уровень экспрессии гена *Timp1* и отношение уровня экспрессии генов *Timp1* и *Mmp9*, а также гена *Dtnbp1* в медиальной префронтальной коре, повышает уровень экспрессии гена *Timp1* в дорзальной области гиппокампа и *Mmp9* в вентральной области гиппокампа.
4. Введение провоспалительных агентов в течение 3-й недели постнатального онтогенеза вызывает фактор-специфическое отставленное изменение экспрессии генов нейропластичности, зависящее от когнитивной нагрузки:
 - a) введение интерлейкина-1 β снижает уровень экспрессии гена *Nrg1* в вентральной области гиппокампа через 2 ч после обучения в тесте УРАИ и не оказывает влияния на экспрессию исследованных генов в медиальной префронтальной коре и дорзальном отделе гиппокампа;
 - b) введение липополисахарида снижает отношение уровня экспрессии генов *Timp1* и *Mmp9* в дорзальной области гиппокампа наивных животных, а также генов *Dtnbp1* и *Gap43* в вентральной области гиппокампа через 2 ч после обучения в водном лабиринте Морриса.

Список иллюстраций и таблиц

<i>Рисунок 1.1. Канонические внутриклеточные сигнальные пути, активируемые ЛПС</i>	19
<i>Рисунок 1.2. Канонический и сфингомиелиновый внутриклеточные сигнальные пути, активируемые ИЛ-1β</i>	28
<i>Рисунок 2.1. План работы (блок-схема)</i>	45
<i>Рисунок 2.2. Схема экспериментальной установки «Открытое поле»</i>	47
<i>Рисунок 2.3. Схема экспериментальной установки для формирования условного рефлекса активного избегания</i>	48
<i>Рисунок 2.4. Схема водного лабиринта Морриса</i>	49
<i>Рисунок 2.5. Схема извлечения структур мозга</i>	52
<i>Рисунок 2.6. Данные предварительных ПЦР, показывающие, что эффективность всех применяемых в работе праймеров близка к 100 %</i>	54
<i>Рисунок 3.1. Влияние введений ИЛ-1β в течение 3-й недели жизни на показатели тревожно-подобного поведения крыс подросткового возраста в открытом поле</i>	57
<i>Рисунок 3.2. Влияние введений ЛПС в течение 3-й недели жизни на показатели тревожно-подобного поведения крыс подросткового возраста в открытом поле</i>	59
<i>Рисунок 3.3. Влияние введений ИЛ-1β в течение 3-й недели жизни на показатели исследовательского поведения крыс подросткового возраста в открытом поле</i>	60
<i>Рисунок 3.4. Влияние введений ЛПС в течение 3-й недели жизни на показатели исследовательского поведения крыс подросткового возраста в открытом поле</i>	61
<i>Рисунок 3.5. Влияние введений ИЛ-1β в течение 3-й недели жизни на показатели локомоторной активности и общее количество поведенческих актов крыс подросткового возраста в открытом поле</i>	62
<i>Рисунок 3.6. Влияние введений ЛПС в течение 3-й недели жизни на показатели локомоторной активности и общее количество поведенческих актов крыс подросткового возраста в открытом поле</i>	64
<i>Рисунок 3.7. Влияние введений ИЛ-1β в течение 3-й недели жизни на обучение взрослых крыс в тесте условного рефлекса активного избегания</i>	66
<i>Рисунок 3.8. Влияние введений ЛПС в течение 3-й недели жизни на обучение взрослых крыс в тесте условного рефлекса активного избегания</i>	67

<i>Рисунок 3.9. Влияние введений ИЛ-1β в течение 3-й недели жизни на обучение взрослых крыс в водном лабиринте Морриса</i>	<i>68</i>
<i>Рисунок 3.10. Влияние введений ЛПС в течение 3-й недели жизни на обучение взрослых крыс в водном лабиринте Морриса</i>	<i>69</i>
<i>Рисунок 3.11. Влияние введений ИЛ-1β в течение 3-й недели жизни на уровень экспрессии генов Mmp9, Timp1 и их отношение в структурах мозга крысят и половозрелых крыс при различной когнитивной нагрузке</i>	<i>71</i>
<i>Рисунок 3.12. Влияние введений ЛПС в течение 3-й недели жизни на уровень экспрессии генов Mmp9, Timp1 и их отношение в структурах мозга крысят и половозрелых крыс при различной когнитивной нагрузке</i>	<i>72</i>
<i>Рисунок 3.13. Влияние введений ИЛ-1β и ЛПС в течение 3-й недели жизни на уровень экспрессии гена Nrg1 в структурах мозга крысят и половозрелых крыс при различной когнитивной нагрузке</i>	<i>73</i>
<i>Рисунок 3.14. Влияние введений ИЛ-1β и ЛПС в течение 3-й недели жизни на уровень экспрессии гена Dtnbp1 в структурах мозга крысят и половозрелых крыс при различной когнитивной нагрузке</i>	<i>75</i>
<i>Рисунок 3.15. Влияние введений ИЛ-1β и ЛПС в течение 3-й недели жизни на уровень экспрессии гена Gap43 в структурах мозга крысят и половозрелых крыс при различной когнитивной нагрузке</i>	<i>76</i>
<i>Рисунок 4.1. Соотношение периодизации раннего развития человека и крысы</i>	<i>77</i>
<i>Таблица 1.1. Представители семейства IL-1F и их основные иммунологические свойства ...</i>	<i>24</i>
<i>Таблица 1.2. Основные свойства рецепторов цитокинов семейства IL-1F</i>	<i>26</i>
<i>Таблица 1.3. Общая информация о строении рассматриваемых генов (локусе, длине, количестве экзонов), мРНК (длине цепи, кодирующей последовательности) и белков (количестве аминокислот) у крыс и людей с указанием степени гомологии генов и белков.....</i>	<i>40</i>
<i>Таблица 5.1. Сводная таблица результатов молекулярных исследований</i>	<i>85</i>

Список сокращений

а/к	аминокислота	
БС	безусловный стимул	
ВГ	вентральная область гиппокампа	
ВЛМ	водный лабиринт Морриса	
ГГНС	гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система	
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер	
ДВП	долговременная потенция	
ДГ	дорзальная область гиппокампа	
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота	
ИЛ	интерлейкин	
ЛПС	липополисахарид	
МПФК	медиальная префронтальная кора	
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота	
п.н.	пары нуклеотидов	
УРАИ	условный рефлекс активного избегания	
УРПИ	условный рефлекс пассивного избегания	
УС	условный стимул	
ФНО	фактор некроза опухоли	
ФР	физиологический раствор	
ЦВО	циркумвентрикулярные органы	
ЦНС	центральная нервная система	
ANOVA	analysis of variance	дисперсионный анализ
BDNF	brain-derived neurotrophic factor	мозговой нейротрофический фактор
cAMP	3'-5'-cyclic adenosine monophosphate	3'-5'-циклический аденозинмонофосфат

CDS	coding DNA sequence	кодирующая последовательность ДНК
c-Fos	cellular oncogene fos	клеточный онкоген fos
CREB	cAMP response element binding protein	белок, связывающий cAMP чувствительный элемент
DTNBP1	dystrobrevin-binding protein-1, dysbindin	дистробревин-связывающий белок-1, дисбиндин
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	кишечная палочка <i>Escherichia coli</i>
GAP43	growth-associated protein-43, neuromodulin	связанный с ростом белок-43, нейромодулин
IFN	interferon	интерферон
Ig	immunoglobulin	иммуноглобулин
IGIF	IFN- γ inducing factor	интерферон- γ -индуцирующий фактор
I κ B	NF- κ B inhibitor	ингибитор NF- κ B
IL-18BP	IL-18-binding protein	ИЛ-18-связывающий белок
IL-1F	interleukin-1 family	семейство интерлейкина-1
IL-1R	IL-1 receptor	рецептор к ИЛ-1
IL-1RAcP	IL-1R accessory protein	дополнительный белок IL-1R
IL-1Rrp	IL-1R related protein	белок, взаимосвязанный с IL-1R
IRAK	IL-1R associated kinase	киназа, ассоциированная с IL-1R
LAF	leukocyte activating factor	лейкоцит-активирующий фактор
MAPK	mitogen-activated protein kinase	митоген-активируемая протеинкиназа
MMPs	matrix metalloproteinases	металлопротеиназы матрикса
MyD88	myeloid differentiation primary response protein 88	белок 88 kDa первичного ответа миелоидной дифференциации
NF-HEV	nuclear factor from high endothelial venules	ядерный фактор из высоких эндотелиальных венул
NF- κ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	ядерный фактор энхансера к-лёгкой цепи активированных В-клеток

NGF	nerve growth factor	фактор роста нервов
NIK	NF- κ B inducing kinase	NF- κ B индуцирующая киназа
NMDA	<i>n</i> -methyl- <i>d</i> -aspartic acid	<i>n</i> -метил- <i>d</i> -аспарат
NRG1	neuregulin-1	нейрегулин-1
nSMase	neutral sphingomyelinase	нейтральная сфингомиелиназа
SIGIRR	single Ig IL-1-related receptor	ИЛ-1-связанный рецептор с одним Ig-подобным доменом
TAB	TAK-binding protein	ТАК-связывающий белок
TAK	TGF- β activated kinase	TGF- β -активируемая киназа
TGF	transforming growth factor	трансформирующий фактор роста
TIGIRR	three Ig IL-1-related receptor	ИЛ-1-связанный рецептор с тремя Ig-подобными доменами
TIMPs	tissue inhibitors of metalloproteinases	тканевые ингибиторы металлопротеиназ
TLR	toll-like receptor	toll-подобный рецептор
TollIP	toll-interacting protein	toll-взаимодействующий белок
TRAF	TNF receptor associated factor	фактор, ассоциированный с рецептором к ФНО

Благодарности

Автор работы выражает признательность за всестороннюю помощь в проведении исследования и глубоком анализе результатов своему научному руководителю Виктору Матвеевичу Клименко и консультантам Ольге Евгеньевне Зубаревой, Сергею Георгиевичу Цикунову, Марине Николаевне Карпенко. Автор благодарит Александра Митрофановича Ищенко (Гос. НИИ ОЧБ, Санкт-Петербург) за предоставленный для работы интерлейкин-1 β .

Автор выражает благодарность коллективу Физиологического отдела им. И.П. Павлова Института экспериментальной медицины за многократное всеобъемлющее обсуждение диссертационной работы автора на заседаниях Отдела «Павловские среды».

Данная диссертация состоялась как завершённый научный труд благодаря вкладу коллег и друзей автора: Александра Павловича Шварца, Глеба Владимировича Безнина, Екатерины Андреевны Вениаминовой, Глеба Дмитриевича Хорунжего, Наталии Андреевны Марковой, Киры Андреевны Ивановой, Владимира Станиславовича Шавва, Захара Викторовича Жидкова, Марата Игоревича Айрапетова, Дарьи Владимировны Крицкой, Ольги Николаевны Мальцевой, Дарьи Викторовны Безгачёвой.

Также автор отмечает вклад зарубежных коллег: Татьяны Валерьевны Стрекаловой, Гарри Штайнбуша (Университет Маастрихта, Нидерланды), Клауса-Питера Леша (Университетская клиника Вюрцбурга, Германия), а также всех сотрудников лаборатории профессора Леша за обсуждение работы автора и помощь в более глубоком осмыслении результатов на финальных этапах подготовки текста диссертации.

Самых тёплых и светлых слов благодарности будет недостаточно, чтобы в полной мере вознаградить родных и близких, кто продолжал верить и поддерживать автора на всём протяжении пути к диссертации. Это родители диссертанта, которых у автора четверо: Ольга Павловна и Владимир Николаевич Ермолины и Николай Николаевич и Нина Сергеевна Трофимовы. Также, это старший брат автора, Владимир Николаевич, со своей семьёй: женой Ириной Александровной и сыном Алексеем Владимировичем.

С почтением автор вспоминает университетские годы и благодарит преподавателей факультета Естествознания Костромского государственного университета и Биолого-почвенного факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Совершенно особо и отдельно автор хотел бы отметить и поблагодарить своего школьного учителя биологии Владимира Валерьевича Кошмана, который зажёг в авторе любовь к наукам о живом.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ), проекты № 08-04-01335 и № 16-34-00316 мол_а.

Список использованной литературы

1. Tohmi M. The cellular and behavioral consequences of interleukin-1 alpha penetration through the blood-brain barrier of neonatal rats: a critical period for efficacy. / Tohmi M., Tsuda N., Zheng Y., Mizuno M., Sotoyama H., Shibuya M., Kawamura M., Kakita A., Takahashi H., Nawa H. // *Neuroscience* – 2007. – Т. 150 – № 1 – С.234–50.
2. Fatemi A. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. / Fatemi A., Wilson M.A., Johnston M. V // *Clinics in perinatology* – 2009. – Т. 36 – № 4 – С.835–58, vii.
3. Yamasu K. Secretion of tumor necrosis factor during fetal and neonatal development of the mouse: ontogenic inflammation. / Yamasu K., Onoe H., Soma G., Oshima H., Mizuno D. // *Journal of biological response modifiers* – 1989. – Т. 8 – № 6 – С.644–55.
4. Cai Z. Cytokine induction in fetal rat brains and brain injury in neonatal rats after maternal lipopolysaccharide administration. / Cai Z., Pan Z.L., Pang Y., Evans O.B., Rhodes P.G. // *Pediatric research* – 2000. – Т. 47 – № 1 – С.64–72.
5. Szaflarski J. Cerebral hypoxia-ischemia stimulates cytokine gene expression in perinatal rats. / Szaflarski J., Burtrum D., Silverstein F.S. // *Stroke* – 1995. – Т. 26 – № 6 – С.1093–100.
6. Hagberg H. Enhanced expression of interleukin (IL)-1 and IL-6 messenger RNA and bioactive protein after hypoxia-ischemia in neonatal rats. / Hagberg H., Gilland E., Bona E., Hanson L.A., Nahin-Zoric M., Blennow M., Holst M., McRae A., Söder O. // *Pediatric research* – 1996. – Т. 40 – № 4 – С.603–9.
7. Онуфриев М.В. Неонатальный провоспалительный стресс вызывает накопление кортикостерона и интерлейкина-6 в гиппокампе ювенильных крыс: потенциальный механизм нарушения синаптической пластичности. / Онуфриев М.В., Фрейман С.В., Перегуд Д.И., Кудряшова И.В., Тишкина А.О., Степаничев М.Ю., Гуляева Н.В. // *Биохимия* – 2017. – Т. 82 – № 3 – С.410–417.
8. Graciarena M. Prenatal inflammation impairs adult neurogenesis and memory related behavior through persistent hippocampal TGFβ1 downregulation. / Graciarena M., Depino A.M., Pitossi F.J. // *Brain, behavior, and immunity* – 2010. – Т. 24 – № 8 – С.1301–9.
9. Walker F.R. Endotoxin exposure in early life alters the development of anxiety-like behaviour in the Fischer 344 rat. / Walker F.R., March J., Hodgson D.M. // *Behavioural brain research* – 2004. – Т. 154 – № 1 – С.63–9.
10. Romero E. Ontogeny of sensorimotor gating and immune impairment induced by prenatal immune challenge in rats: implications for the etiopathology of schizophrenia. / Romero E., Guaza C., Castellano B., Borrell J. // *Molecular psychiatry* – 2010. – Т. 15 – № 4 – С.372–83.

11. Monte A.S. Two-hit model of schizophrenia induced by neonatal immune activation and peripubertal stress in rats: Study of sex differences and brain oxidative alterations. / Monte A.S., Mello B.S.F., Borella V.C.M., Silva Araujo T. da, Silva F.E.R. da, Sousa F.C.F. de, Oliveira A.C.P. de, Gama C.S., Seeman M. V, Vasconcelos S.M.M., Lucena D.F. De, Macêdo D. // Behavioural brain research – 2017. – Т. 331 – С.30–37.
12. Tishkina A. Neonatal proinflammatory challenge in male Wistar rats: Effects on behavior, synaptic plasticity, and adrenocortical stress response. / Tishkina A., Stepanichev M., Kudryashova I., Freiman S., Onufriev M., Lazareva N., Gulyaeva N. // Behavioural brain research – 2016. – Т. 304 – С.1–10.
13. Гуляева Н.В. Молекулярные механизмы нейропластичности: расширяющаяся вселенная. / Гуляева Н.В. // Биохимия – 2017. – Т. 82 – № 3 – С.365–371.
14. Watanabe Y. Neonatal impact of leukemia inhibitory factor on neurobehavioral development in rats. / Watanabe Y., Hashimoto S., Kakita A., Takahashi H., Ko J., Mizuno M., Someya T., Patterson P.H., Nawa H. // Neuroscience research – 2004. – Т. 48 – № 3 – С.345–53.
15. Balasingam V. Reactive astrogliosis in the neonatal mouse brain and its modulation by cytokines. / Balasingam V., Tejada-Berges T., Wright E., Bouckova R., Yong V.W. // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience – 1994. – Т. 14 – № 2 – С.846–56.
16. Samuelsson A.-M. Prenatal exposure to interleukin-6 results in inflammatory neurodegeneration in hippocampus with NMDA/GABA(A) dysregulation and impaired spatial learning. / Samuelsson A.-M., Jennische E., Hansson H.-A., Holmång A. // American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology – 2006. – Т. 290 – № 5 – С.R1345-56.
17. Fan L.W. Interleukin-1beta-induced brain injury and neurobehavioral dysfunctions in juvenile rats can be attenuated by alpha-phenyl-n-tert-butyl-nitron. / Fan L.W., Tien L.T., Zheng B., Pang Y., Rhodes P.G., Cai Z. // Neuroscience – 2010. – Т. 168 – № 1 – С.240–52.
18. Зубарева О.Е. Нарушение условнорефлекторной деятельности взрослых крыс после введения интерлейкина-1бета раннем постнатальном онтогенезе. / Зубарева О.Е., Щербакова К.П., Калеменив С.В., Симбирцев А.С., Клименко В.М. // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова – 2011. – Т. 61 – № 6 – С.736–741.
19. Barrientos R.M. Time course of hippocampal IL-1 beta and memory consolidation impairments in aging rats following peripheral infection. / Barrientos R.M., Frank M.G., Hein A.M., Higgins E.A., Watkins L.R., Rudy J.W., Maier S.F. // Brain, behavior, and immunity – 2009. – Т. 23 – № 1 – С.46–54.

20. Terrando N. The impact of IL-1 modulation on the development of lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction. / Terrando N., Rei Fidalgo A., Vizcaychipi M., Cibelli M., Ma D., Monaco C., Feldmann M., Maze M. // *Critical care (London, England)* – 2010. – Т. 14 – № 3 – С. R88.
21. Rachal Pugh C. The immune system and memory consolidation: a role for the cytokine IL-1beta. / Rachal Pugh C., Fleshner M., Watkins L.R., Maier S.F., Rudy J.W. // *Neuroscience and biobehavioral reviews* – 2001. – Т. 25 – № 1 – С. 29–41.
22. Bluthé R.M. Synergy between tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in the induction of sickness behavior in mice. / Bluthé R.M., Pawlowski M., Suarez S., Parnet P., Pittman Q., Kelley K.W., Dantzer R. // *Psychoneuroendocrinology* – 1994. – Т. 19 – № 2 – С. 197–207.
23. Зубарева О.Е. Влияние провоспалительных цитокинов на становление поведения в раннем постнатальном онтогенезе. / Зубарева О.Е., Елисеева А.П., Симбирцев А.С., Клименко В.М. // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова* – 2005. – Т. 91 – № 4 – С. 374–384.
24. Choy K.H.C. The effect of “two hit” neonatal and young-adult stress on dopaminergic modulation of prepulse inhibition and dopamine receptor density. / Choy K.H.C., Visser Y.P. de, Buuse M. van den // *British journal of pharmacology* – 2009. – Т. 156 – № 2 – С. 388–96.
25. Schwarz A.P. Prefrontal mRNA expression of long and short isoforms of D2 dopamine receptor: Possible role in delayed learning deficit caused by early life interleukin-1 β treatment. / Schwarz A.P., Trofimov A.N., Zubareva O.E., Liudyno V.I., Kosheverova V. V., Ischenko A.M., Klimenko V.M. // *Behavioural brain research* – 2017. – Т. 333 – С. 118–122.
26. Harré E.-M. Neonatal inflammation produces selective behavioural deficits and alters N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNA in the adult rat brain. / Harré E.-M., Galic M.A., Mouihate A., Noorbakhsh F., Pittman Q.J. // *The European journal of neuroscience* – 2008. – Т. 27 – № 3 – С. 644–53.
27. Mosser C.-A. Microglia in CNS development: Shaping the brain for the future / Mosser C.-A., Baptista S., Arnoux I., Audinat E. // *Progress in Neurobiology* – 2017. – Т. 149–150 – С. 1–20.
28. Paolicelli R.C. Function and Dysfunction of Microglia during Brain Development: Consequences for Synapses and Neural Circuits. / Paolicelli R.C., Ferretti M.T. // *Frontiers in synaptic neuroscience* – 2017. – Т. 9 – С. 9.
29. Williamson L.L. Neonatal infection modulates behavioral flexibility and hippocampal

- activation on a Morris Water Maze task / Williamson L.L., Bilbo S.D. // *Physiology & Behavior* – 2014. – T. 129 – C.152–159.
30. Bilbo S.D. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. / Bilbo S.D., Schwarz J.M. // *Frontiers in behavioral neuroscience* – 2009. – T. 3 – № August – C.14.
31. Tronson N.C. (Putative) sex differences in neuroimmune modulation of memory. / Tronson N.C., Collette K.M. // *Journal of neuroscience research* – 2017. – T. 95 – № 1–2 – C.472–486.
32. Jourquin J. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) modulates neuronal death, axonal plasticity, and learning and memory. / Jourquin J., Tremblay E., Bernard A., Charton G., Chaillan F.A., Marchetti E., Roman F.S., Soloway P.D., Dive V., Yiotakis A., Khrestchatisky M., Rivera S. // *The European journal of neuroscience* – 2005. – T. 22 – № 10 – C.2569–78.
33. Okulski P. TIMP-1 abolishes MMP-9-dependent long-lasting long-term potentiation in the prefrontal cortex. / Okulski P., Jay T.M., Jaworski J., Duniec K., Dzwonek J., Konopacki F.A., Wilczynski G.M., Sánchez-Capelo A., Mallet J., Kaczmarek L. // *Biological psychiatry* – 2007. – T. 62 – № 4 – C.359–62.
34. Rybakowski J.K. Matrix metalloproteinase-9 gene and bipolar mood disorder. / Rybakowski J.K., Skibinska M., Leszczynska-Rodziewicz A., Kaczmarek L., Hauser J. // *Neuromolecular medicine* – 2009. – T. 11 – № 2 – C.128–32.
35. Zhao M. Fibroblast growth factor receptor-1 is required for long-term potentiation, memory consolidation, and neurogenesis. / Zhao M., Li D., Shimazu K., Zhou Y.-X., Lu B., Deng C.-X. // *Biological psychiatry* – 2007. – T. 62 – № 5 – C.381–90.
36. Terwisscha van Scheltinga A.F. Fibroblast growth factors in neurodevelopment and psychopathology / Terwisscha van Scheltinga A.F., Bakker S.C., Kahn R.S., Kas M.J. // *Neuroscientist* – 2013. – T. 19 – № 5 – C.479–494.
37. Wedenoja J. Replication of association between working memory and Reelin, a potential modifier gene in schizophrenia. / Wedenoja J., Tuulio-Henriksson A., Suvisaari J., Loukola A., Paunio T., Partonen T., Varilo T., Lönnqvist J., Peltonen L. // *Biological psychiatry* – 2010. – T. 67 – № 10 – C.983–91.
38. Talbot K. *Dysbindin-1 and Its Protein Family* / под ред. A. Lajtha, D. Javitt, J. Kantrowitz. Boston, MA: Springer US, 2009. – 107–241c.
39. Berretta S. Extracellular matrix abnormalities in schizophrenia. / Berretta S. // *Neuropharmacology* – 2012. – T. 62 – № 3 – C.1584–97.
40. Grasselli G. Impaired sprouting and axonal atrophy in cerebellar climbing fibres following in

- vivo silencing of the growth-associated protein GAP-43. / Grasselli G., Mandolesi G., Strata P., Cesare P. // *PloS one* – 2011. – T. 6 – № 6 – C.e20791.
41. Vafadari B. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. / Vafadari B., Salamian A., Kaczmarek L. // *Journal of neurochemistry* – 2016. – T. 139 Suppl – C.91–114.
42. Mei L. Neuregulin-ERBB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases. / Mei L., Nave K.-A. // *Neuron* – 2014. – T. 83 – № 1 – C.27–49.
43. Jentsch J.D. Dysbindin modulates prefrontal cortical glutamatergic circuits and working memory function in mice. / Jentsch J.D., Trantham-Davidson H., Jairl C., Tinsley M., Cannon T.D., Lavin A. // *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* – 2009. – T. 34 – № 12 – C.2601–8.
44. Holahan M. GAP-43 in synaptic plasticity: molecular perspectives / Holahan M. // *Research and Reports in Biochemistry* – 2015. – T. 5 – C.137–146.
45. Poon D.C.-H. Cytokines: how important are they in mediating sickness? / Poon D.C.-H., Ho Y.-S., Chiu K., Chang R.C.-C. // *Neuroscience and biobehavioral reviews* – 2013. – T. 37 – № 1 – C.1–10.
46. Yirmiya R. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. / Yirmiya R., Goshen I. // *Brain, behavior, and immunity* – 2011. – T. 25 – № 2 – C.181–213.
47. Donzis E.J. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. / Donzis E.J., Tronson N.C. // *Neurobiology of learning and memory* – 2014. – T. 115 – C.68–77.
48. Bluthé R.M. Role of interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha in lipopolysaccharide-induced sickness behaviour: a study with interleukin-1 type I receptor-deficient mice. / Bluthé R.M., Layé S., Michaud B., Combe C., Dantzer R., Parnet P. // *The European journal of neuroscience* – 2000. – T. 12 – № 12 – C.4447–56.
49. Dantzer R. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. / Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., Kelley K.W. // *Nature reviews. Neuroscience* – 2008. – T. 9 – № 1 – C.46–56.
50. Kent S. Sickness behavior as a new target for drug development. / Kent S., Bluthé R.M., Kelley K.W., Dantzer R. // *Trends in pharmacological sciences* – 1992. – T. 13 – № 1 – C.24–8.
51. Palin K. Tumor necrosis factor-alpha-induced sickness behavior is impaired by central administration of an inhibitor of c-jun N-terminal kinase. / Palin K., McCusker R.H., Strle K., Moos F., Dantzer R., Kelley K.W. // *Psychopharmacology* – 2008. – T. 197 – № 4 –

C.629–35.

52. Stefferl A. The role of TNF-alpha in fever: opposing actions of human and murine TNF-alpha and interactions with IL-beta in the rat. / Stefferl A., Hopkins S.J., Rothwell N.J., Luheshi G.N. // *British journal of pharmacology* – 1996. – Т. 118 – № 8 – С.1919–24.
53. Клименко В.М. Роль внутримозговых рецепторов интерлейкина-1 в модуляции гомеостатических реакций организма. / Клименко В.М., Зубарева О.Е., Краснова И.Н. // *Нейрохимия* – 1995. – Т. 12 – № 2 – С.16–22.
54. Клименко В.М. Действие интерлейкина-1бета на локомоторную активность и пространственную ориентацию крыс. / Клименко В.М., Зубарева О.Е., Барабанова С.В. // *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова* – 1997. – Т. 47 – № 4 – С.760–761.
55. Клименко В.М. Нейробиология цитокинов: поведение и адаптивные реакции. / Клименко В.М., Зубарева О.Е. // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова* – 1999. – Т. 85 – № 9 – С.1244–1254.
56. Bluthé R.M. Effects of interleukin-1 receptor antagonist on the behavioral effects of lipopolysaccharide in rat. / Bluthé R.M., Dantzer R., Kelley K.W. // *Brain research* – 1992. – Т. 573 – № 2 – С.318–20.
57. Huang Y. Exaggerated sickness behavior and brain proinflammatory cytokine expression in aged mice in response to intracerebroventricular lipopolysaccharide. / Huang Y., Henry C.J., Dantzer R., Johnson R.W., Godbout J.P. // *Neurobiology of aging* – 2008. – Т. 29 – № 11 – С.1744–53.
58. Henry C.J. Minocycline attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammation, sickness behavior, and anhedonia. / Henry C.J., Huang Y., Wynne A., Hanke M., Himler J., Bailey M.T., Sheridan J.F., Godbout J.P. // *Journal of neuroinflammation* – 2008. – Т. 5 – С.15.
59. Зубарева О.Е. Нейрохимические механизмы физиологических эффектов бактериального эндотоксина у крыс. / Зубарева О.Е., Абдурасулова И.Н., Краснова И.Н., Клименко В.М. // *Нейрохимия* – 1997. – Т. 14 – № 4 – С.362–368.
60. Layé S. Endogenous brain IL-1 mediates LPS-induced anorexia and hypothalamic cytokine expression. / Layé S., Gheusi G., Cremona S., Combe C., Kelley K., Dantzer R., Parnet P. // *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* – 2000. – Т. 279 – № 1 – С.R93-8.
61. Бельшев С.Ю. Септическая энцефалопатия: неспецифический синдром или важное звено патогенеза системной воспалительной реакции? / Бельшев С.Ю., Давыдова Н.С., Левит А.Л. // *Медицина неотложных состояний* – 2009. – Т. 2 – № 27 – С.194–

- 197.
62. Harden L.M. Interleukin-6 and leptin mediate lipopolysaccharide-induced fever and sickness behavior. / Harden L.M., Plessis I. du, Poole S., Laburn H.P. // *Physiology & behavior* – 2006. – T. 89 – № 2 – C.146–55.
 63. Bluthé R.M. Role of IL-6 in cytokine-induced sickness behavior: a study with IL-6 deficient mice. / Bluthé R.M., Michaud B., Poli V., Dantzer R. // *Physiology & behavior* – 2000. – T. 70 – № 3–4 – C.367–73.
 64. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. / Dantzer R. // *Immunology and allergy clinics of North America* – 2009. – T. 29 – № 2 – C.247–64.
 65. Yarlagadda A. The blood brain barrier and the role of cytokines in neuropsychiatry. / Yarlagadda A., Alfson E., Clayton A.H. // *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))* – 2009. – T. 6 – № 11 – C.18–22.
 66. Pan W. Cytokine signaling modulates blood-brain barrier function. / Pan W., Stone K.P., Hsuchou H., Manda V.K., Zhang Y., Kastin A.J. // *Current pharmaceutical design* – 2011. – T. 17 – № 33 – C.3729–40.
 67. Banks W.A. The blood-brain barrier in neuroimmunology: Tales of separation and assimilation. / Banks W.A. // *Brain, behavior, and immunity* – 2015. – T. 44 – № August – C.1–8.
 68. Teeling J.L. *Immune to Brain Communication in Health, Age and Disease: Implications for Understanding Age-Related Neurodegeneration* Cham: Springer International Publishing, 2017. – 125–139c.
 69. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. / Dantzer R. // *Annals of the New York Academy of Sciences* – 2001. – T. 933 – C.222–34.
 70. Schiltz J.C. Distinct brain vascular cell types manifest inducible cyclooxygenase expression as a function of the strength and nature of immune insults. / Schiltz J.C., Sawchenko P.E. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* – 2002. – T. 22 – № 13 – C.5606–18.
 71. Luca L. *DeNeurobiology of Body Fluid Homeostasis* / L. De Luca, J. Menani, A. Johnson – CRC Press, 2013.
 72. Ferguson A. V. Electrophysiology of the circumventricular organs. / Ferguson A. V., Bains J.S. // *Frontiers in neuroendocrinology* – 1996. – T. 17 – № 4 – C.440–75.
 73. Vitkovic L. Cytokine signals propagate through the brain. / Vitkovic L., Konsman J.P., Bockaert J., Dantzer R., Homburger V., Jacque C. // *Molecular psychiatry* – 2000. – T. 5 – № 6 – C.604–15.
 74. Gutierrez E.G. Blood-borne interleukin-1 receptor antagonist crosses the blood-brain barrier.

- / Gutierrez E.G., Banks W.A., Kastin A.J. // *Journal of neuroimmunology* – 1994. – T. 55 – № 2 – C.153–60.
75. Banks W.A. Intravenous human interleukin-1alpha impairs memory processing in mice: dependence on blood-brain barrier transport into posterior division of the septum. / Banks W.A., Farr S.A., Scola M.E. La, Morley J.E. // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* – 2001. – T. 299 – № 2 – C.536–41.
76. Banks W.A. Blood-borne interleukin-1 alpha is transported across the endothelial blood-spinal cord barrier of mice. / Banks W.A., Kastin A.J., Ehrensing C.A. // *The Journal of physiology* – 1994. – T. 479 (Pt 2 – C.257–64.
77. Banks W.A. Human interleukin (IL) 1 alpha, murine IL-1 alpha and murine IL-1 beta are transported from blood to brain in the mouse by a shared saturable mechanism. / Banks W.A., Ortiz L., Plotkin S.R., Kastin A.J. // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* – 1991. – T. 259 – № 3 – C.988–96.
78. Osburg B. Effect of endotoxin on expression of TNF receptors and transport of TNF-alpha at the blood-brain barrier of the rat. / Osburg B., Peiser C., Dömling D., Schomburg L., Ko Y.T., Voigt K., Bickel U. // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* – 2002. – T. 283 – № 5 – C.E899-908.
79. An Y. Interleukin-1 exerts distinct actions on different cell types of the brain in vitro. / An Y., Chen Q., Quan N. // *Journal of inflammation research* – 2011. – T. 2011 – № 4 – C.11–20.
80. Fabry Z. Production of the cytokines interleukin 1 and 6 by murine brain microvessel endothelium and smooth muscle pericytes. / Fabry Z., Fitzsimmons K.M., Herlein J.A., Moninger T.O., Dobbs M.B., Hart M.N. // *Journal of neuroimmunology* – 1993. – T. 47 – № 1 – C.23–34.
81. Thornton P. Interleukin-1 drives cerebrovascular inflammation via MAP kinase-independent pathways. / Thornton P., McColl B.W., Cooper L., Rothwell N.J., Allan S.M. // *Current neurovascular research* – 2010. – T. 7 – № 4 – C.330–40.
82. Cao C. Pyrogenic cytokines injected into the rat cerebral ventricle induce cyclooxygenase-2 in brain endothelial cells and also upregulate their receptors. / Cao C., Matsumura K., Shirakawa N., Maeda M., Jikihara I., Kobayashi S., Watanabe Y. // *The European journal of neuroscience* – 2001. – T. 13 – № 9 – C.1781–90.
83. Konsman J.P. Rat brain vascular distribution of interleukin-1 type-1 receptor immunoreactivity: relationship to patterns of inducible cyclooxygenase expression by peripheral inflammatory stimuli. / Konsman J.P., Vignes S., Mackerlova L., Bristow A., Blomqvist A. // *The Journal of comparative neurology* – 2004. – T. 472 – № 1 – C.113–29.

84. Lazarus M. The differential role of prostaglandin E2 receptors EP3 and EP4 in regulation of fever. / Lazarus M. // *Molecular nutrition & food research* – 2006. – T. 50 – № 4–5 – C.451–5.
85. Konsman J.P. The vagus nerve mediates behavioural depression, but not fever, in response to peripheral immune signals; a functional anatomical analysis. / Konsman J.P., Luheshi G.N., Bluthé R.M., Dantzer R. // *The European journal of neuroscience* – 2000. – T. 12 – № 12 – C.4434–46.
86. Wan W. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain. / Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. // *Brain research bulletin* – 1994. – T. 34 – № 1 – C.7–14.
87. Layé S. Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1 beta mRNA in mice brain in response to peripheral LPS. / Layé S., Bluthé R.M., Kent S., Combe C., Médina C., Parnet P., Kelley K., Dantzer R. // *The American journal of physiology* – 1995. – T. 268 – № 5 Pt 2 – C.R1327-31.
88. Bluthé R.M. Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. / Bluthé R.M., Walter V., Parnet P., Layé S., Lestage J., Verrier D., Poole S., Stenning B.E., Kelley K.W., Dantzer R. // *Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie* – 1994. – T. 317 – № 6 – C.499–503.
89. Hansen M.K. Vagotomy blocks the induction of interleukin-1beta (IL-1beta) mRNA in the brain of rats in response to systemic IL-1beta. / Hansen M.K., Taishi P., Chen Z., Krueger J.M. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* – 1998. – T. 18 – № 6 – C.2247–53.
90. Ek M. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta: role of endogenous prostaglandins. / Ek M., Kurosawa M., Lundeberg T., Ericsson A. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* – 1998. – T. 18 – № 22 – C.9471–9.
91. Hosoi T. Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1beta expression in the brain and activates HPA axis. / Hosoi T., Okuma Y., Nomura Y. // *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* – 2000. – T. 279 – № 1 – C.R141-7.
92. Bluthé R.M. Vagotomy attenuates behavioural effects of interleukin-1 injected peripherally but not centrally. / Bluthé R.M., Michaud B., Kelley K.W., Dantzer R. // *Neuroreport* – 1996. – T. 7 – № 9 – C.1485–8.
93. Bluthé R.M. Vagotomy blocks behavioural effects of interleukin-1 injected via the intraperitoneal route but not via other systemic routes. / Bluthé R.M., Michaud B., Kelley

- K.W., Dantzer R. // *Neuroreport* – 1996. – T. 7 – № 15–17 – C.2823–7.
94. Romanovsky A.A. The vagus nerve in the thermoregulatory response to systemic inflammation. / Romanovsky A.A., Simons C.T., Székely M., Kulchitsky V.A. // *The American journal of physiology* – 1997. – T. 273 – № 1 Pt 2 – C.R407-13.
95. Hansen M.K. The contribution of the vagus nerve in interleukin-1beta-induced fever is dependent on dose. / Hansen M.K., O'Connor K.A., Goehler L.E., Watkins L.R., Maier S.F. // *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* – 2001. – T. 280 – № 4 – C.R929-34.
96. McAfoose J. Evidence for a cytokine model of cognitive function. / McAfoose J., Baune B.T. // *Neuroscience and biobehavioral reviews* – 2009. – T. 33 – № 3 – C.355–66.
97. Balschun D. Hippocampal interleukin-1 beta gene expression during long-term potentiation decays with age. / Balschun D., Randolph A., Pitossi F., Schneider H., Rey A. del, Besedovsky H.O. // *Annals of the New York Academy of Sciences* – 2003. – T. 992 – C.1–8.
98. Rey A. del A cytokine network involving brain-borne IL-1 β , IL-1ra, IL-18, IL-6, and TNF α operates during long-term potentiation and learning. / Rey A. del, Balschun D., Wetzel W., Randolph A., Besedovsky H.O. // *Brain, behavior, and immunity* – 2013. – T. 33 – C.15–23.
99. Schneider H. A neuromodulatory role of interleukin-1beta in the hippocampus. / Schneider H., Pitossi F., Balschun D., Wagner A., Rey A. del, Besedovsky H.O. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 1998. – T. 95 – № 13 – C.7778–83.
100. Goshen I. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. / Goshen I., Kreisel T., Ounallah-Saad H., Renbaum P., Zalstein Y., Ben-Hur T., Levy-Lahad E., Yirmiya R. // *Psychoneuroendocrinology* – 2007. – T. 32 – № 8–10 – C.1106–15.
101. Song C. Interleukin 1 beta enhances conditioned fear memory in rats: possible involvement of glucocorticoids. / Song C., Phillips A.G., Leonard B. // *The European journal of neuroscience* – 2003. – T. 18 – № 7 – C.1739–43.
102. Yirmiya R. Brain interleukin-1 is involved in spatial memory and passive avoidance conditioning. / Yirmiya R., Winocur G., Goshen I. // *Neurobiology of learning and memory* – 2002. – T. 78 – № 2 – C.379–89.
103. Depino A.M. Learning modulation by endogenous hippocampal IL-1: blockade of endogenous IL-1 facilitates memory formation. / Depino A.M., Alonso M., Ferrari C., Rey A. del, Anthony D., Besedovsky H., Medina J.H., Pitossi F. // *Hippocampus* – 2004. – T. 14 – № 4 – C.526–35.

104. Spulber S. Impaired long term memory consolidation in transgenic mice overexpressing the human soluble form of IL-1ra in the brain. / Spulber S., Mateos L., Oprica M., Cedazo-Minguez A., Bartfai T., Winblad B., Schultzberg M. // *Journal of neuroimmunology* – 2009. – T. 208 – № 1–2 – C.46–53.
105. Ross F.M. A dual role for interleukin-1 in LTP in mouse hippocampal slices. / Ross F.M., Allan S.M., Rothwell N.J., Verkhratsky A. // *Journal of neuroimmunology* – 2003. – T. 144 – № 1–2 – C.61–7.
106. Gonzalez P.V. Memory impairment induced by IL-1beta is reversed by alpha-MSH through central melanocortin-4 receptors. / Gonzalez P.V., Schiöth H.B., Lasaga M., Scimonelli T.N. // *Brain, behavior, and immunity* – 2009. – T. 23 – № 6 – C.817–22.
107. Machado I. α -Melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) reverses impairment of memory reconsolidation induced by interleukin-1 beta (IL-1 beta) hippocampal infusions. / Machado I., González P., Schiöth H.B., Lasaga M., Scimonelli T.N. // *Peptides* – 2010. – T. 31 – № 11 – C.2141–4.
108. Moore A.H. Sustained expression of interleukin-1beta in mouse hippocampus impairs spatial memory. / Moore A.H., Wu M., Shaftel S.S., Graham K.A., O'Banion M.K. // *Neuroscience* – 2009. – T. 164 – № 4 – C.1484–95.
109. Hein A.M. Sustained hippocampal IL-1beta overexpression impairs contextual and spatial memory in transgenic mice. / Hein A.M., Stasko M.R., Matousek S.B., Scott-McKean J.J., Maier S.F., Olschowka J.A., Costa A.C.S., O'Banion M.K. // *Brain, behavior, and immunity* – 2010. – T. 24 – № 2 – C.243–53.
110. Loscher C.E. Interleukin-1 receptor antagonist exerts agonist activity in the hippocampus independent of the interleukin-1 type I receptor. / Loscher C.E., Mills K.H.G., Lynch M.A. // *Journal of neuroimmunology* – 2003. – T. 137 – № 1–2 – C.117–24.
111. Vereker E. The inhibitory effect of interleukin-1beta on long-term potentiation is coupled with increased activity of stress-activated protein kinases. / Vereker E., O'Donnell E., Lynch M.A. // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* – 2000. – T. 20 – № 18 – C.6811–9.
112. Avital A. Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. / Avital A., Goshen I., Kamsler A., Segal M., Iverfeldt K., Richter-Levin G., Yirmiya R. // *Hippocampus* – 2003. – T. 13 – № 7 – C.826–34.
113. Goshen I. Environmental enrichment restores memory functioning in mice with impaired IL-1 signaling via reinstatement of long-term potentiation and spine size enlargement. / Goshen I., Avital A., Kreisel T., Licht T., Segal M., Yirmiya R. // *The Journal of*

- neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience – 2009. – T. 29 – № 11 – C.3395–403.
114. Belarbi K. TNF- α protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation. / Belarbi K., Jopson T., Tweedie D., Arellano C., Luo W., Greig N.H., Rosi S. // *Journal of neuroinflammation* – 2012. – T. 9 – C.23.
115. Braidia D. Cognitive function in young and adult IL (interleukin)-6 deficient mice. / Braidia D., Sacerdote P., Panerai A.E., Bianchi M., Aloisi A.M., Iosue S., Sala M. // *Behavioural brain research* – 2004. – T. 153 – № 2 – C.423–9.
116. Heyser C.J. Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin 6 in the brain. / Heyser C.J., Masliah E., Samimi A., Campbell I.L., Gold L.H. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 1997. – T. 94 – № 4 – C.1500–5.
117. Wei H. Brain IL-6 elevation causes neuronal circuitry imbalances and mediates autism-like behaviors. / Wei H., Chadman K.K., McCloskey D.P., Sheikh A.M., Malik M., Brown W.T., Li X. // *Biochimica et biophysica acta* – 2012. – T. 1822 – № 6 – C.831–42.
118. Li A.J. Interleukin-6 inhibits long-term potentiation in rat hippocampal slices. / Li A.J., Katafuchi T., Oda S., Hori T., Oomura Y. // *Brain research* – 1997. – T. 748 – № 1–2 – C.30–8.
119. Tancredi V. The inhibitory effects of interleukin-6 on synaptic plasticity in the rat hippocampus are associated with an inhibition of mitogen-activated protein kinase ERK. / Tancredi V., D'Antuono M., Cafè C., Giovedì S., Buè M.C., D'Arcangelo G., Onofri F., Benfenati F. // *Journal of neurochemistry* – 2000. – T. 75 – № 2 – C.634–43.
120. Fiore M. Learning performances, brain NGF distribution and NPY levels in transgenic mice expressing TNF-alpha. / Fiore M., Angelucci F., Alleva E., Branchi I., Probert L., Aloe L. // *Behavioural brain research* – 2000. – T. 112 – № 1–2 – C.165–75.
121. Butler M.P. Dissection of tumor-necrosis factor-alpha inhibition of long-term potentiation (LTP) reveals a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism which maps to early-but not late-phase LTP. / Butler M.P., O'Connor J.J., Moynagh P.N. // *Neuroscience* – 2004. – T. 124 – № 2 – C.319–26.
122. Cunningham A.J. Interleukin-1 beta (IL-1 beta) and tumour necrosis factor (TNF) inhibit long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vitro. / Cunningham A.J., Murray C.A., O'Neill L.A., Lynch M.A., O'Connor J.J. // *Neuroscience letters* – 1996. – T. 203 – № 1 – C.17–20.
123. Tancredi V. Tumor necrosis factor alters synaptic transmission in rat hippocampal slices. /

- Tancredi V., D'Arcangelo G., Grassi F., Tarroni P., Palmieri G., Santoni A., Eusebi F. // *Neuroscience letters* – 1992. – T. 146 – № 2 – C.176–8.
124. Paredes D. Role of TNF α Induced Inflammation in Delay Eyeblink Conditioning in Young and Aged Rats. / Paredes D., Acosta S., Gemma C., Bickford P.C. // *Aging and disease* – 2010. – T. 1 – № 3 – C.191–198.
125. Cartford M.C. Eighteen-month-old Fischer 344 rats fed a spinach-enriched diet show improved delay classical eyeblink conditioning and reduced expression of tumor necrosis factor alpha (TNF α) and TNF β in the cerebellum. / Cartford M.C., Gemma C., Bickford P.C. // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* – 2002. – T. 22 – № 14 – C.5813–6.
126. Elderkin-Thompson V. Interleukin-6 and memory functions of encoding and recall in healthy and depressed elderly adults. / Elderkin-Thompson V., Irwin M.R., Hellemann G., Kumar A. // *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* – 2012. – T. 20 – № 9 – C.753–63.
127. Balschun D. Interleukin-6: a cytokine to forget. / Balschun D., Wetzel W., Rey A. Del, Pitossi F., Schneider H., Zuschratter W., Besedovsky H.O. // *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* – 2004. – T. 18 – № 14 – C.1788–90.
128. Jankowsky J.L. Cytokine responses to LTP induction in the rat hippocampus: a comparison of in vitro and in vivo techniques. / Jankowsky J.L., Derrick B.E., Patterson P.H. // *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* – 2000. – T. 7 – № 6 – C.400–12.
129. Baune B.T. Cognitive dysfunction in mice deficient for TNF- and its receptors. / Baune B.T., Wiede F., Braun A., Golledge J., Arolt V., Koerner H. // *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* – 2008. – T. 147B – № 7 – C.1056–64.
130. Camara M. Lou TNF- α and its receptors modulate complex behaviours and neurotrophins in transgenic mice. / Camara M. Lou, Corrigan F., Jaehne E.J., Jawahar M.C., Anscorb H., Koerner H., Baune B.T. // *Psychoneuroendocrinology* – 2013. – T. 38 – № 12 – C.3102–14.
131. Naude P.J.W. Analysis of cognition, motor performance and anxiety in young and aged tumor necrosis factor alpha receptor 1 and 2 deficient mice. / Naude P.J.W., Dobos N., Meer D. van der, Mulder C., Pawironadi K.G.D., Boer J.A. den, Zee E.A. van der, Luiten P.G.M., Eisel U.L.M. // *Behavioural brain research* – 2014. – T. 258 – C.43–51.
132. McGaugh J.L. Memory--a century of consolidation. / McGaugh J.L. // *Science (New York, N.Y.)* – 2000. – T. 287 – № 5451 – C.248–51.

133. Schwabe L. Memory formation under stress: quantity and quality. / Schwabe L., Wolf O.T., Oitzl M.S. // *Neuroscience and biobehavioral reviews* – 2010. – T. 34 – № 4 – C.584–91.
134. Bliss T. V Reduction of long-term potentiation in the dentate gyrus of the rat following selective depletion of monoamines. / Bliss T. V, Goddard G. V, Riives M. // *The Journal of physiology* – 1983. – T. 334 – № JAN – C.475–91.
135. Brezun J.M. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. / Brezun J.M., Daszuta A. // *Neuroscience* – 1999. – T. 89 – № 4 – C.999–1002.
136. Halassa M.M. Integrated brain circuits: astrocytic networks modulate neuronal activity and behavior. / Halassa M.M., Haydon P.G. // *Annual review of physiology* – 2010. – T. 72 – C.335–55.
137. Henneberger C. Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. / Henneberger C., Papouin T., Oliet S.H.R., Rusakov D. a // *Nature* – 2010. – T. 463 – № 7278 – C.232–6.
138. Volterra A. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. / Volterra A., Meldolesi J. // *Nature reviews. Neuroscience* – 2005. – T. 6 – № 8 – C.626–40.
139. Guzowski J.F. Experience-dependent gene expression in the rat hippocampus after spatial learning: a comparison of the immediate-early genes Arc, c-fos, and zif268. / Guzowski J.F., Setlow B., Wagner E.K., McGaugh J.L. // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* – 2001. – T. 21 – № 14 – C.5089–98.
140. Ron-Harel N. Age-dependent spatial memory loss can be partially restored by immune activation. / Ron-Harel N., Segev Y., Lewitus G.M., Cardon M., Ziv Y., Netanel D., Jacob-Hirsch J., Amariglio N., Rechavi G., Domany E., Schwartz M. // *Rejuvenation research* – 2008. – T. 11 – № 5 – C.903–13.
141. Viviani B. Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. / Viviani B., Bartesaghi S., Gardoni F., Vezzani A., Behrens M.M., Bartfai T., Binaglia M., Corsini E., Luca M. Di, Galli C.L., Marinovich M. // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* – 2003. – T. 23 – № 25 – C.8692–700.
142. Yang S. Interleukin-1beta enhances NMDA receptor-mediated current but inhibits excitatory synaptic transmission. / Yang S., Liu Z.-W., Wen L., Qiao H.-F., Zhou W.-X., Zhang Y.-X. // *Brain research* – 2005. – T. 1034 – № 1–2 – C.172–9.
143. Wang Y.Y. Epigenetics as a new therapeutic target for postoperative cognitive dysfunction. / Wang Y.Y., Chen Z., Zhao Y., Shi R., Wang Y.Y., Xu J., Wu A., Johns R.A., Yue Y. //

- Medical hypotheses – 2013. – T. 80 – № 3 – C.249–51.
144. Valero J. Long-term effects of an acute and systemic administration of LPS on adult neurogenesis and spatial memory. / Valero J., Mastrella G., Neiva I., Sánchez S., Malva J.O. // *Frontiers in neuroscience* – 2014. – T. 8 – № 8 APR – C.83.
 145. Rudenko A. Epigenetic modifications in the nervous system and their impact upon cognitive impairments. / Rudenko A., Tsai L.-H. // *Neuropharmacology* – 2014. – T. 80 – C.70–82.
 146. Bilbo S.D. The immune system and developmental programming of brain and behavior. / Bilbo S.D., Schwarz J.M. // *Frontiers in neuroendocrinology* – 2012. – T. 33 – № 3 – C.267–86.
 147. Beutler B. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. / Beutler B., Rietschel E.T. // *Nature reviews. Immunology* – 2003. – T. 3 – № 2 – C.169–76.
 148. Raetz C.R.H. Lipopolysaccharide endotoxins. / Raetz C.R.H., Whitfield C. // *Annual review of biochemistry* – 2002. – T. 71 – № 1 – C.635–700.
 149. Miller S.I. LPS, TLR4 and infectious disease diversity / Miller S.I., Ernst R.K., Bader M.W. // *Nat Rev Microbiol* – 2005. – T. 3 – № 1 – C.36–46.
 150. Lu Y.-C. LPS/TLR4 signal transduction pathway. / Lu Y.-C., Yeh W.-C., Ohashi P.S. // *Cytokine* – 2008. – T. 42 – № 2 – C.145–51.
 151. Holst O. Structure of the Lipopolysaccharide Core Region / под ред. Y.A. Knirel, M.A. Valvano. Vienna: Springer Vienna, 2011. – 21–39c.
 152. Caroff M. Structure of bacterial lipopolysaccharides / Caroff M., Karibian D. // *Carbohydrate Research* – 2003. – T. 338 – № 23 – C.2431–2447.
 153. Beveridge T.J. Structures of gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. / Beveridge T.J. // *Journal of bacteriology* – 1999. – T. 181 – № 16 – C.4725–33.
 154. Gioannini T.L. Regulation of interactions of Gram-negative bacterial endotoxins with mammalian cells. / Gioannini T.L., Weiss J.P. // *Immunologic research* – 2007. – T. 39 – № 1–3 – C.249–60.
 155. Miyake K. Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors. / Miyake K. // *Seminars in immunology* – 2007. – T. 19 – № 1 – C.3–10.
 156. Tobias P.S. Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum. / Tobias P.S., Soldau K., Ulevitch R.J. // *The Journal of experimental medicine* – 1986. – T. 164 – № 3 – C.777–93.
 157. Wright S.D. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein opsonizes LPS-bearing particles for recognition by a novel receptor on macrophages. / Wright S.D., Tobias P.S., Ulevitch R.J., Ramos R.A. // *The Journal of experimental medicine* – 1989. – T. 170 – № 4 – C.1231–41.

158. Wright S.D. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. / Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S., Ulevitch R.J., Mathison J.C. // *Science (New York, N.Y.)* – 1990. – T. 249 – № 4975 – C.1431–3.
159. O’Neill L.A.J. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. / O’Neill L.A.J., Bowie A.G. // *Nature reviews. Immunology* – 2007. – T. 7 – № 5 – C.353–64.
160. Lord K.A. Nucleotide sequence and expression of a cDNA encoding MyD88, a novel myeloid differentiation primary response gene induced by IL6. / Lord K.A., Hoffman-Liebermann B., Liebermann D.A. // *Oncogene* – 1990. – T. 5 – № 7 – C.1095–7.
161. Muzio M. IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling. / Muzio M., Ni J., Feng P., Dixit V.M. // *Science (New York, N.Y.)* – 1997. – T. 278 – № 5343 – C.1612–5.
162. Adachi O. Targeted disruption of the MyD88 gene results in loss of IL-1- and IL-18-mediated function. / Adachi O., Kawai T., Takeda K., Matsumoto M., Tsutsui H., Sakagami M., Nakanishi K., Akira S. // *Immunity* – 1998. – T. 9 – № 1 – C.143–50.
163. Kawai T. Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin. / Kawai T., Adachi O., Ogawa T., Takeda K., Akira S. // *Immunity* – 1999. – T. 11 – № 1 – C.115–22.
164. Kagan J.C. Phosphoinositide-mediated adaptor recruitment controls Toll-like receptor signaling. / Kagan J.C., Medzhitov R. // *Cell* – 2006. – T. 125 – № 5 – C.943–55.
165. Yamamoto M. Essential role for TIRAP in activation of the signalling cascade shared by TLR2 and TLR4. / Yamamoto M., Sato S., Hemmi H., Sanjo H., Uematsu S., Kaisho T., Hoshino K., Takeuchi O., Kobayashi M., Fujita T., Takeda K., Akira S. // *Nature* – 2002. – T. 420 – № 6913 – C.324–9.
166. Horng T. The adaptor molecule TIRAP provides signalling specificity for Toll-like receptors. / Horng T., Barton G.M., Flavell R.A., Medzhitov R. // *Nature* – 2002. – T. 420 – № 6913 – C.329–33.
167. Yamamoto M. TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. / Yamamoto M., Sato S., Hemmi H., Uematsu S., Hoshino K., Kaisho T., Takeuchi O., Takeda K., Akira S. // *Nature immunology* – 2003. – T. 4 – № 11 – C.1144–50.
168. Hoebe K. Identification of Lps2 as a key transducer of MyD88-independent TIR signalling. / Hoebe K., Du X., Georgel P., Janssen E., Tabeta K., Kim S.O., Goode J., Lin P., Mann N., Mudd S., Crozat K., Sovath S., Han J., Beutler B. // *Nature* – 2003. – T. 424 – № 6950 – C.743–8.
169. Kawasaki T. Toll-like receptor signaling pathways. / Kawasaki T., Kawai T. // *Frontiers in*

- immunology – 2014. – T. 5 – № SEP – C.461.
170. Peng J. SARM inhibits both TRIF- and MyD88-mediated AP-1 activation. / Peng J., Yuan Q., Lin B., Panneerselvam P., Wang X., Luan X.L., Lim S.K., Leung B.P., Ho B., Ding J.L. // *European journal of immunology* – 2010. – T. 40 – № 6 – C.1738–47.
171. Suzuki N. Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4. / Suzuki N., Suzuki S., Duncan G.S., Millar D.G., Wada T., Mirtsos C., Takada H., Wakeham A., Itie A., Li S., Penninger J.M., Wesche H., Ohashi P.S., Mak T.W., Yeh W.-C. // *Nature* – 2002. – T. 416 – № 6882 – C.750–6.
172. Lye E. The role of interleukin 1 receptor-associated kinase-4 (IRAK-4) kinase activity in IRAK-4-mediated signaling. / Lye E., Mirtsos C., Suzuki N., Suzuki S., Yeh W.-C. // *The Journal of biological chemistry* – 2004. – T. 279 – № 39 – C.40653–8.
173. Swantek J.L. IL-1 receptor-associated kinase modulates host responsiveness to endotoxin. / Swantek J.L., Tsen M.F., Cobb M.H., Thomas J.A. // *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* – 2000. – T. 164 – № 8 – C.4301–6.
174. Keating S.E. IRAK-2 participates in multiple toll-like receptor signaling pathways to NFkappaB via activation of TRAF6 ubiquitination. / Keating S.E., Maloney G.M., Moran E.M., Bowie A.G. // *The Journal of biological chemistry* – 2007. – T. 282 – № 46 – C.33435–43.
175. Lomaga M.A. TRAF6 deficiency results in osteopetrosis and defective interleukin-1, CD40, and LPS signaling. / Lomaga M.A., Yeh W.C., Sarosi I., Duncan G.S., Furlonger C., Ho A., Morony S., Capparelli C., Van G., Kaufman S., Heiden A. van der, Itie A., Wakeham A., Khoo W., Sasaki T., Cao Z., Penninger J.M., Paige C.J., Lacey D.L., Dunstan C.R., Boyle W.J., Goeddel D. V, Mak T.W. // *Genes & development* – 1999. – T. 13 – № 8 – C.1015–24.
176. Gohda J. Cutting edge: TNFR-associated factor (TRAF) 6 is essential for MyD88-dependent pathway but not toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor-inducing IFN-beta (TRIF)-dependent pathway in TLR signaling. / Gohda J., Matsumura T., Inoue J. // *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* – 2004. – T. 173 – № 5 – C.2913–7.
177. Sato S. Essential function for the kinase TAK1 in innate and adaptive immune responses. / Sato S., Sanjo H., Takeda K., Ninomiya-Tsuji J., Yamamoto M., Kawai T., Matsumoto K., Takeuchi O., Akira S. // *Nature immunology* – 2005. – T. 6 – № 11 – C.1087–95.
178. Chang L. Mammalian MAP kinase signalling cascades. / Chang L., Karin M. // *Nature* – 2001. – T. 410 – № 6824 – C.37–40.
179. Covert M.W. Achieving stability of lipopolysaccharide-induced NF-kappaB activation. / Covert M.W., Leung T.H., Gaston J.E., Baltimore D. // *Science (New York, N.Y.)* – 2005.

- T. 309 – № 5742 – C.1854–7.
180. Meylan E. RIP1 is an essential mediator of Toll-like receptor 3-induced NF-kappa B activation. / Meylan E., Burns K., Hofmann K., Blancheteau V., Martinon F., Kelliher M., Tschopp J. // *Nature immunology* – 2004. – T. 5 – № 5 – C.503–7.
 181. Cusson-Hermance N. Rip1 mediates the Trif-dependent toll-like receptor 3- and 4-induced NF- κ B activation but does not contribute to interferon regulatory factor 3 activation. / Cusson-Hermance N., Khurana S., Lee T.H., Fitzgerald K.A., Kelliher M.A. // *The Journal of biological chemistry* – 2005. – T. 280 – № 44 – C.36560–6.
 182. Oganessian G. Critical role of TRAF3 in the Toll-like receptor-dependent and -independent antiviral response. / Oganessian G., Saha S.K., Guo B., He J.Q., Shahangian A., Zarnegar B., Perry A., Cheng G. // *Nature* – 2006. – T. 439 – № 7073 – C.208–11.
 183. Guo B. Modulation of the interferon antiviral response by the TBK1/IKKi adaptor protein TANK. / Guo B., Cheng G. // *The Journal of biological chemistry* – 2007. – T. 282 – № 16 – C.11817–26.
 184. Fitzgerald K.A. IKKepsilon and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway. / Fitzgerald K.A., McWhirter S.M., Faia K.L., Rowe D.C., Latz E., Golenbock D.T., Coyle A.J., Liao S.-M., Maniatis T. // *Nature immunology* – 2003. – T. 4 – № 5 – C.491–6.
 185. Hemmi H. The roles of two IkappaB kinase-related kinases in lipopolysaccharide and double stranded RNA signaling and viral infection. / Hemmi H., Takeuchi O., Sato S., Yamamoto M., Kaisho T., Sanjo H., Kawai T., Hoshino K., Takeda K., Akira S. // *The Journal of experimental medicine* – 2004. – T. 199 – № 12 – C.1641–50.
 186. Moynagh P.N. TLR signalling and activation of IRFs: revisiting old friends from the NF-kappaB pathway. / Moynagh P.N. // *Trends in immunology* – 2005. – T. 26 – № 9 – C.469–76.
 187. Honda K. IRFs: master regulators of signalling by Toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. / Honda K., Taniguchi T. // *Nature reviews. Immunology* – 2006. – T. 6 – № 9 – C.644–58.
 188. Lee J.Y. The regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase by Src-family tyrosine kinases mediated through MyD88-independent signaling pathways of Toll-like receptor 4. / Lee J.Y., Lowell C.A., Lemay D.G., Youn H.S., Rhee S.H., Sohn K.H., Jang B., Ye J., Chung J.H., Hwang D.H. // *Biochemical pharmacology* – 2005. – T. 70 – № 8 – C.1231–40.
 189. López-Collazo E. Pathophysiology of endotoxin tolerance: mechanisms and clinical consequences. / López-Collazo E., Fresno C. del // *Critical care (London, England)* – 2013.

- T. 17 – № 6 – C.242.
190. Cavaillon J.-M. Bench-to-bedside review: endotoxin tolerance as a model of leukocyte reprogramming in sepsis. / Cavaillon J.-M., Adib-Conquy M. // *Critical care* (London, England) – 2006. – T. 10 – № 5 – C.233.
 191. Xiong Y. Induction of endotoxin tolerance in vivo inhibits activation of IRAK4 and increases negative regulators IRAK-M, SHIP-1, and A20. / Xiong Y., Medvedev A.E. // *Journal of leukocyte biology* – 2011. – T. 90 – № 6 – C.1141–8.
 192. Biswas S.K. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. / Biswas S.K., Lopez-Collazo E. // *Trends in immunology* – 2009. – T. 30 – № 10 – C.475–87.
 193. Wiersinga W.J. Immunosuppression associated with interleukin-1R-associated-kinase-M upregulation predicts mortality in Gram-negative sepsis (melioidosis). / Wiersinga W.J., van't Veer C., Pangaart P.S. van den, Dondorp A.M., Day N.P., Peacock S.J., Poll T. van der // *Critical care medicine* – 2009. – T. 37 – № 2 – C.569–76.
 194. 't Veer C. van Induction of IRAK-M is associated with lipopolysaccharide tolerance in a human endotoxemia model. / 't Veer C. van, Pangaart P.S. van den, Zoelen M.A.D. van, Kruif M. de, Birjmohun R.S., Stroes E.S., Vos A.F. de, Poll T. van der // *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) – 2007. – T. 179 – № 10 – C.7110–20.
 195. Kobayashi K. IRAK-M is a negative regulator of Toll-like receptor signaling. / Kobayashi K., Hernandez L.D., Galán J.E., Janeway C.A., Medzhitov R., Flavell R.A. // *Cell* – 2002. – T. 110 – № 2 – C.191–202.
 196. Janssens S. Functional diversity and regulation of different interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK) family members. / Janssens S., Beyaert R. // *Molecular cell* – 2003. – T. 11 – № 2 – C.293–302.
 197. Mendoza-Barberá E. Contribution of globular death domains and unstructured linkers to MyD88-IRAK-4 heterodimer formation: an explanation for the antagonistic activity of MyD88s. / Mendoza-Barberá E., Corral-Rodríguez M.A., Soares-Schanoski A., Velarde M., Macieira S., Messerschmidt A., López-Collazo E., Fuentes-Prior P. // *Biochemical and biophysical research communications* – 2009. – T. 380 – № 1 – C.183–7.
 198. López-Collazo E. Pathophysiology of interleukin-1 receptor-associated kinase-M: implications in refractory state. / López-Collazo E., Fuentes-Prior P., Arnalich F., Fresno C. del // *Current opinion in infectious diseases* – 2006. – T. 19 – № 3 – C.237–44.
 199. Weberpals M. NOS2 gene deficiency protects from sepsis-induced long-term cognitive deficits. / Weberpals M., Hermes M., Hermann S., Kummer M.P., Terwel D., Semmler A., Berger M., Schäfers M., Heneka M.T. // *The Journal of neuroscience : the official journal*

- of the Society for Neuroscience – 2009. – T. 29 – № 45 – C.14177–84.
200. Vasconcelos A.R. Intermittent fasting attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment. / Vasconcelos A.R., Yshii L.M., Viel T.A., Buck H.S., Mattson M.P., Scavone C., Kawamoto E.M. // *Journal of neuroinflammation* – 2014. – T. 11 – № 1 – C.85.
 201. Banks W.A. Minimal penetration of lipopolysaccharide across the murine blood-brain barrier. / Banks W.A., Robinson S.M. // *Brain, behavior, and immunity* – 2010. – T. 24 – № 1 – C.102–9.
 202. Tang S.-C. Pivotal role for neuronal Toll-like receptors in ischemic brain injury and functional deficits. / Tang S.-C., Arumugam T. V, Xu X., Cheng A., Mughal M.R., Jo D.G., Lathia J.D., Siler D.A., Chigurupati S., Ouyang X., Magnus T., Camandola S., Mattson M.P. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 2007. – T. 104 – № 34 – C.13798–803.
 203. Rolls A. Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis. / Rolls A., Shechter R., London A., Ziv Y., Ronen A., Levy R., Schwartz M. // *Nature cell biology* – 2007. – T. 9 – № 9 – C.1081–8.
 204. Okun E. Evidence for a developmental role for TLR4 in learning and memory. / Okun E., Barak B., Saada-Madar R., Rothman S.M., Griffioen K.J., Roberts N., Castro K., Mughal M.R., Pita M.A., Stranahan A.M., Arumugam T. V, Mattson M.P. // *PloS one* – 2012. – T. 7 – № 10 – C.e47522.
 205. Walter S. Role of the toll-like receptor 4 in neuroinflammation in Alzheimer's disease. / Walter S., Letiembre M., Liu Y., Heine H., Penke B., Hao W., Bode B., Manietta N., Walter J., Schulz-Schuffer W., Fassbender K. // *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* – 2007. – T. 20 – № 6 – C.947–56.
 206. Tang S.-C. Toll-like receptor-4 mediates neuronal apoptosis induced by amyloid beta-peptide and the membrane lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. / Tang S.-C., Lathia J.D., Selvaraj P.K., Jo D.-G., Mughal M.R., Cheng A., Siler D.A., Markesbery W.R., Arumugam T. V, Mattson M.P. // *Experimental neurology* – 2008. – T. 213 – № 1 – C.114–21.
 207. Boksa P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models. / Boksa P. // *Brain, behavior, and immunity* – 2010. – T. 24 – № 6 – C.881–97.
 208. Dutta G. The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery. / Dutta G., Zhang P., Liu B. // *Fundamental & clinical pharmacology* –

2008. – T. 22 – № 5 – C.453–64.
209. Feleder C. Neonatal intrahippocampal immune challenge alters dopamine modulation of prefrontal cortical interneurons in adult rats. / Feleder C., Tseng K.Y., Calhoon G.G., O'Donnell P. // *Biological psychiatry* – 2010. – T. 67 – № 4 – C.386–92.
210. Ling Z. Progressive dopamine neuron loss following supra-nigral lipopolysaccharide (LPS) infusion into rats exposed to LPS prenatally. / Ling Z., Zhu Y., Tong C. wai, Snyder J.A., Lipton J.W., Carvey P.M. // *Experimental neurology* – 2006. – T. 199 – № 2 – C.499–512.
211. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. / Dinarello C.A. // *Immunological reviews* – 2018. – T. 281 – № 1 – C.8–27.
212. Taylor S.L. Genomic organization of the interleukin-1 locus. / Taylor S.L., Renshaw B.R., Garka K.E., Smith D.E., Sims J.E. // *Genomics* – 2002. – T. 79 – № 5 – C.726–33.
213. Nicklin M.J.H. A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster. / Nicklin M.J.H., Barton J.L., Nguyen M., FitzGerald M.G., Duff G.W., Kornman K. // *Genomics* – 2002. – T. 79 – № 5 – C.718–25.
214. Dinarello C.A. The IL-1 family and inflammatory diseases. / Dinarello C.A. // *Clinical and experimental rheumatology* – 2002. – T. 20 – № 5 Suppl 27 – C.S1-13.
215. Sims J.E. The IL-1 family: regulators of immunity. / Sims J.E., Smith D.E. // *Nature reviews. Immunology* – 2010. – T. 10 – № 2 – C.89–102.
216. Kurt-Jones E.A. Identification of a membrane-associated interleukin 1 in macrophages. / Kurt-Jones E.A., Beller D.I., Mizel S.B., Unanue E.R. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 1985. – T. 82 – № 4 – C.1204–8.
217. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease. / Dinarello C.A. // *Blood* – 1996. – T. 87 – № 6 – C.2095–147.
218. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. / Dinarello C.A. // *Annual review of immunology* – 2009. – T. 27 – C.519–50.
219. Werman A. The precursor form of IL-1alpha is an intracrine proinflammatory activator of transcription. / Werman A., Werman-Venkert R., White R., Lee J.-K., Werman B., Krelin Y., Voronov E., Dinarello C.A., Apte R.N. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 2004. – T. 101 – № 8 – C.2434–9.
220. Buryskova M. Intracellular interleukin-1alpha functionally interacts with histone acetyltransferase complexes. / Buryskova M., Pospisek M., Grothey A., Simmet T., Burysek L. // *The Journal of biological chemistry* – 2004. – T. 279 – № 6 – C.4017–26.
221. Greenfeder S.A. Molecular cloning and characterization of a second subunit of the interleukin 1 receptor complex. / Greenfeder S.A., Nunes P., Kwee L., Labow M., Chizzonite R.A., Ju G. // *The Journal of biological chemistry* – 1995. – T. 270 – № 23 –

- C.13757–65.
222. Colotta F. Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. / Colotta F., Re F., Muzio M., Bertini R., Polentarutti N., Sironi M., Giri J.G., Dower S.K., Sims J.E., Mantovani A. // *Science (New York, N.Y.)* – 1993. – T. 261 – № 5120 – C.472–5.
 223. Gu Y. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme. / Gu Y., Kuida K., Tsutsui H., Ku G., Hsiao K., Fleming M. a, Hayashi N., Higashino K., Okamura H., Nakanishi K., Kurimoto M., Tanimoto T., Flavell R. a, Sato V., Harding M.W., Livingston D.J., Su M.S. // *Science (New York, N.Y.)* – 1997. – T. 275 – № 5297 – C.206–9.
 224. Liang D. Imbalance of interleukin 18 and interleukin 18 binding protein in patients with lupus nephritis. / Liang D., Ma W., Yao C., Liu H., Chen X. // *Cellular & molecular immunology* – 2006. – T. 3 – № 4 – C.303–6.
 225. Baekkevold E.S. Molecular characterization of NF-HEV, a nuclear factor preferentially expressed in human high endothelial venules. / Baekkevold E.S., Roussigné M., Yamanaka T., Johansen F.-E., Jahnsen F.L., Amalric F., Brandtzaeg P., Erard M., Haraldsen G., Girard J.-P. // *The American journal of pathology* – 2003. – T. 163 – № 1 – C.69–79.
 226. Schmitz J. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. / Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K., Zurawski G., Moshrefi M., Qin J., Li X., Gorman D.M., Bazan J.F., Kastelein R.A. // *Immunity* – 2005. – T. 23 – № 5 – C.479–90.
 227. Roussel L. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A-H2B acidic pocket. / Roussel L., Erard M., Cayrol C., Girard J.-P. // *EMBO reports* – 2008. – T. 9 – № 10 – C.1006–12.
 228. Sims J.E. IL-1 and IL-18 receptors, and their extended family. / Sims J.E. // *Current opinion in immunology* – 2002. – T. 14 – № 1 – C.117–22.
 229. Dunn E. Annotating genes with potential roles in the immune system: six new members of the IL-1 family. / Dunn E., Sims J.E., Nicklin M.J., O'Neill L.A. // *Trends in immunology* – 2001. – T. 22 – № 10 – C.533–6.
 230. Orlando S. Role of metalloproteases in the release of the IL-1 type II decoy receptor. / Orlando S., Sironi M., Bianchi G., Drummond A.H., Boraschi D., Yabes D., Mantovani A. // *The Journal of biological chemistry* – 1997. – T. 272 – № 50 – C.31764–9.
 231. Jensen L.E. IL-1 signaling cascade in liver cells and the involvement of a soluble form of the IL-1 receptor accessory protein. / Jensen L.E., Muzio M., Mantovani A., Whitehead

- A.S. // *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) – 2000. – T. 164 – № 10 – C.5277–86.
232. Xu D. Selective expression of a stable cell surface molecule on type 2 but not type 1 helper T cells. / Xu D., Chan W.L., Leung B.P., Huang F. p, Wheeler R., Piedrafita D., Robinson J.H., Liew F.Y. // *The Journal of experimental medicine* – 1998. – T. 187 – № 5 – C.787–94.
233. Kumar S. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family. / Kumar S., McDonnell P.C., Lehr R., Tierney L., Tzimas M.N., Griswold D.E., Capper E.A., Tal-Singer R., Wells G.I., Doyle M.L., Young P.R. // *The Journal of biological chemistry* – 2000. – T. 275 – № 14 – C.10308–14.
234. Kim S.H. Functional reconstitution and regulation of IL-18 activity by the IL-18R beta chain. / Kim S.H., Reznikov L.L., Stuyt R.J., Selzman C.H., Fantuzzi G., Hoshino T., Young H. a., Dinarello C. a. // *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950) – 2001. – T. 166 – № 1 – C.148–54.
235. Carrié A. A new member of the IL-1 receptor family highly expressed in hippocampus and involved in X-linked mental retardation. / Carrié A., Jun L., Bienvenu T., Vinet M.C., McDonnell N., Couvert P., Zemni R., Cardona A., Buggenhout G. Van, Frints S., Hamel B., Moraine C., Ropers H.H., Strom T., Howell G.R., Whittaker A., Ross M.T., Kahn A., Fryns J.P., Beldjord C., Marynen P., Chelly J. // *Nature genetics* – 1999. – T. 23 – № 1 – C.25–31.
236. Thomassen E. Identification and characterization of SIGIRR, a molecule representing a novel subtype of the IL-1R superfamily. / Thomassen E., Renshaw B.R., Sims J.E. // *Cytokine* – 1999. – T. 11 – № 6 – C.389–99.
237. Garlanda C. Intestinal inflammation in mice deficient in Tir8, an inhibitory member of the IL-1 receptor family. / Garlanda C., Riva F., Polentarutti N., Buracchi C., Sironi M., Bortoli M. De, Muzio M., Bergottini R., Scanziani E., Vecchi A., Hirsch E., Mantovani A. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 2004. – T. 101 – № 10 – C.3522–6.
238. Qin J. SIGIRR inhibits interleukin-1 receptor- and toll-like receptor 4-mediated signaling through different mechanisms. / Qin J., Qian Y., Yao J., Grace C., Li X. // *The Journal of biological chemistry* – 2005. – T. 280 – № 26 – C.25233–41.
239. Burns K. Tollip, a new component of the IL-1RI pathway, links IRAK to the IL-1 receptor. / Burns K., Clatworthy J., Martin L., Martinon F., Plumpton C., Maschera B., Lewis A., Ray K., Tschopp J., Volpe F. // *Nature cell biology* – 2000. – T. 2 – № 6 – C.346–51.
240. Ninomiya-Tsuji J. The kinase TAK1 can activate the NIK-I kappaB as well as the MAP

- kinase cascade in the IL-1 signalling pathway. / Ninomiya-Tsuji J., Kishimoto K., Hiyama A., Inoue J., Cao Z., Matsumoto K. // *Nature* – 1999. – T. 398 – № 6724 – C.252–6.
241. Li X. IL-1-induced NF κ B and c-Jun N-terminal kinase (JNK) activation diverge at IL-1 receptor-associated kinase (IRAK). / Li X., Commane M., Jiang Z., Stark G.R. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 2001. – T. 98 – № 8 – C.4461–5.
242. Davis C.N. IL-1 β induces a MyD88-dependent and ceramide-mediated activation of Src in anterior hypothalamic neurons. / Davis C.N., Tabarean I., Gaidarova S., Behrens M.M., Bartfai T. // *Journal of neurochemistry* – 2006. – T. 98 – № 5 – C.1379–89.
243. Salter M.W. Src kinases: a hub for NMDA receptor regulation. / Salter M.W., Kalia L. V // *Nature reviews. Neuroscience* – 2004. – T. 5 – № 4 – C.317–28.
244. Viviani B. Interleukin-1 β released by gp120 drives neural death through tyrosine phosphorylation and trafficking of NMDA receptors. / Viviani B., Gardoni F., Bartesaghi S., Corsini E., Facchi A., Galli C.L., Luca M. Di, Marinovich M. // *The Journal of biological chemistry* – 2006. – T. 281 – № 40 – C.30212–22.
245. Parker L.C. IL-1 β signalling in glial cells in wildtype and IL-1RI deficient mice. / Parker L.C., Luheshi G.N., Rothwell N.J., Pinteaux E. // *British journal of pharmacology* – 2002. – T. 136 – № 2 – C.312–20.
246. Tsakiri N. Interleukin-1-induced interleukin-6 synthesis is mediated by the neutral sphingomyelinase/Src kinase pathway in neurones. / Tsakiri N., Kimber I., Rothwell N.J., Pinteaux E. // *British journal of pharmacology* – 2008. – T. 153 – № 4 – C.775–83.
247. Vitkovic L. “Inflammatory” cytokines: neuromodulators in normal brain? / Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. // *Journal of neurochemistry* – 2000. – T. 74 – № 2 – C.457–71.
248. Allan S.M. Interleukin-1 and neuronal injury. / Allan S.M., Tyrrell P.J., Rothwell N.J. // *Nature reviews. Immunology* – 2005. – T. 5 – № 8 – C.629–40.
249. Yamasaki Y. Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats. / Yamasaki Y., Matsuura N., Shozuhara H., Onodera H., Itoyama Y., Kogure K. // *Stroke; a journal of cerebral circulation* – 1995. – T. 26 – № 4 – C.676–80; discussion 681.
250. Pearson V.L. Excitotoxic brain damage in the rat induces interleukin-1 β protein in microglia and astrocytes: correlation with the progression of cell death. / Pearson V.L., Rothwell N.J., Toulmond S. // *Glia* – 1999. – T. 25 – № 4 – C.311–23.
251. Clausen F. Neutralization of interleukin-1 β modifies the inflammatory response and improves histological and cognitive outcome following traumatic brain injury in mice. / Clausen F., Hånell A., Björk M., Hillered L., Mir A.K., Gram H., Marklund N. // *The European journal of neuroscience* – 2009. – T. 30 – № 3 – C.385–96.

252. Zhang W. Inflammatory activation of human brain endothelial cells by hypoxic astrocytes in vitro is mediated by IL-1beta. / Zhang W., Smith C., Howlett C., Stanimirovic D. // *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* – 2000. – T. 20 – № 6 – C.967–78.
253. Gabellec M.M. Expression of interleukin-1 genes and interleukin-1 receptors in the mouse brain after hippocampal injury. / Gabellec M.M., Crumeyrolle-Arias M., Saux F. Le, Auriou N., Jacque C., Haour F. // *Neuroscience research* – 1999. – T. 33 – № 4 – C.251–60.
254. Ericsson A. Type 1 interleukin-1 receptor in the rat brain: distribution, regulation, and relationship to sites of IL-1-induced cellular activation. / Ericsson A., Liu C., Hart R.P., Sawchenko P.E. // *The Journal of comparative neurology* – 1995. – T. 361 – № 4 – C.681–98.
255. Parnet P. Expression of type I and type II interleukin-1 receptors in mouse brain. / Parnet P., Amindari S., Wu C., Brunke-Reese D., Goujon E., Weyhenmeyer J.A., Dantzer R., Kelley K.W. // *Brain research. Molecular brain research* – 1994. – T. 27 – № 1 – C.63–70.
256. Wong M.L. Localization of interleukin 1 type I receptor mRNA in rat brain. / Wong M.L., Licinio J. // *Neuroimmunomodulation* – 1994. – T. 1 – № 2 – C.110–5.
257. Blasi F. Constitutive expression of interleukin-1beta (IL-1beta) in rat oligodendrocytes. / Blasi F., Riccio M., Brogi A., Strazza M., Taddei M.L., Romagnoli S., Luddi A., D'Angelo R., Santi S., Costantino-Ceccarini E., Melli M. // *Biological chemistry* – 1999. – T. 380 – № 2 – C.259–64.
258. Ban E.M. Interleukin-1 binding sites on astrocytes. / Ban E.M., Sarliève L.L., Haour F.G. // *Neuroscience* – 1993. – T. 52 – № 3 – C.725–33.
259. Lee Y.B. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. / Lee Y.B., Nagai A., Kim S.U. // *Journal of neuroscience research* – 2002. – T. 69 – № 1 – C.94–103.
260. Pinteaux E. Expression of interleukin-1 receptors and their role in interleukin-1 actions in murine microglial cells. / Pinteaux E., Parker L.C., Rothwell N.J., Luheshi G.N. // *Journal of neurochemistry* – 2002. – T. 83 – № 4 – C.754–63.
261. Pousset F. IL-10 and IL-4 regulate type-I and type-II IL-1 receptors expression on IL-1 beta-activated mouse primary astrocytes. / Pousset F., Cremona S., Dantzer R., Kelley K.W., Parnet P. // *Journal of neurochemistry* – 2001. – T. 79 – № 4 – C.726–36.
262. Boraschi D. Endothelial cells express the interleukin-1 receptor type I. / Boraschi D., Rambaldi A., Sica A., Ghiara P., Colotta F., Wang J.M., Rossi M. de, Zoia C., Remuzzi G., Bussolino F. // *Blood* – 1991. – T. 78 – № 5 – C.1262–7.
263. Juric D.M. Interleukin-1 beta, but not IL-1 alpha, mediates nerve growth factor secretion

- from rat astrocytes via type I IL-1 receptor. / Juric D.M., Carman-Krzan M. // *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience* – 2001. – T. 19 – № 7 – C.675–83.
264. Wang X.-F. Expression and localization of p80 interleukin-1 receptor protein in the rat spinal cord. / Wang X.-F., Yin L., Hu J.-G., Huang L.-D., Yu P.-P., Jiang X.-Y., Xu X.-M., Lu P.-H. // *Journal of molecular neuroscience : MN* – 2006. – T. 29 – № 1 – C.45–53.
265. French R.A. Expression and localization of p80 and p68 interleukin-1 receptor proteins in the brain of adult mice. / French R.A., VanHoy R.W., Chizzonite R., Zachary J.F., Dantzer R., Parnet P., Bluthé R.M., Kelley K.W. // *Journal of neuroimmunology* – 1999. – T. 93 – № 1–2 – C.194–202.
266. Konsman J.P. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. / Konsman J.P., Parnet P., Dantzer R. // *Trends in neurosciences* – 2002. – T. 25 – № 3 – C.154–9.
267. Skinner R.A. Transport of interleukin-1 across cerebrovascular endothelial cells. / Skinner R.A., Gibson R.M., Rothwell N.J., Pinteaux E., Penny J.I. // *British journal of pharmacology* – 2009. – T. 156 – № 7 – C.1115–23.
268. McLay R.N. Passage of interleukin-1-beta across the blood-brain barrier is reduced in aged mice: a possible mechanism for diminished fever in aging. / McLay R.N., Kastin A.J., Zadina J.E. // *Neuroimmunomodulation* – 2000. – T. 8 – № 3 – C.148–53.
269. Quan N. Time course and localization patterns of interleukin-1beta messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide. / Quan N., Whiteside M., Herkenham M. // *Neuroscience* – 1998. – T. 83 – № 1 – C.281–93.
270. Watkins L.R. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. / Watkins L.R., Goehler L.E., Relton J.K., Tartaglia N., Silbert L., Martin D., Maier S.F. // *Neuroscience letters* – 1995. – T. 183 – № 1–2 – C.27–31.
271. Wiczorek M. Physiological and behavioral responses to interleukin-1beta and LPS in vagotomized mice. / Wiczorek M., Swiergiel A.H., Pournajafi-Nazarloo H., Dunn A.J. // *Physiology & behavior* – 2005. – T. 85 – № 4 – C.500–11.
272. Bai Y. Cultured sympathetic neurons express functional interleukin-1 receptors / Bai Y., Hart R.P. // *Journal of Neuroimmunology* – 1998. – T. 91 – № 1–2 – C.43–54.
273. Ohashi K. Sympathetic nervous responses during cytokine-induced fever in conscious rabbits. / Ohashi K., Saigusa T. // *Pflugers Archiv : European journal of physiology* – 1997. – T. 433 – № 6 – C.691–8.

274. Conti B. Cytokines and fever. / Conti B., Tabarean I., Andrei C., Bartfai T. // *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* – 2004. – T. 9 – C.1433–49.
275. Dunn A.J. Cytokine activation of the HPA axis. / Dunn A.J. // *Annals of the New York Academy of Sciences* – 2000. – T. 917 – № 1 – C.608–17.
276. Dunn A.J. Systemic interleukin-1 administration stimulates hypothalamic norepinephrine metabolism paralleling the increased plasma corticosterone. / Dunn A.J. // *Life sciences* – 1988. – T. 43 – № 5 – C.429–35.
277. Larson S.J. Acute administration of interleukin-1beta disrupts motor learning. / Larson S.J., Hartle K.D., Ivanco T.L. // *Behavioral neuroscience* – 2007. – T. 121 – № 6 – C.1415–20.
278. Dunn A.J. The role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in the neurochemical and neuroendocrine responses to endotoxin. / Dunn A.J. // *Brain research bulletin* – 1992. – T. 29 – № 6 – C.807–12.
279. Dunn A.J. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. / Dunn A.J. // *Clinical neuroscience research* – 2006. – T. 6 – № 1–2 – C.52–68.
280. Richard E.M. Plasma transcortin influences endocrine and behavioral stress responses in mice. / Richard E.M., Helbling J.-C., Tridon C., Desmedt A., Minni A.M., Cador M., Pourtau L., Konsman J.-P., Mormède P., Moisan M.-P. // *Endocrinology* – 2010. – T. 151 – № 2 – C.649–59.
281. Netea M.G. Circulating cytokines as mediators of fever. / Netea M.G., Kullberg B.J., Meer J.W. Van der // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* – 2000. – T. 31 Suppl 5 – C.S178-84.
282. Dunn A. Nitric-Oxide Synthase Inhibitors Prevent the Cerebral Tryptophan and Serotonergic Responses to Endotoxin and Interleukin-1 / Dunn A. // *Neuroscience Research Communications* – 1993. – T. 13 – № 3 – C.149–156.
283. Zalcman S. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. / Zalcman S., Green-Johnson J.M., Murray L., Nance D.M., Dyck D., Anisman H., Greenberg A.H. // *Brain research* – 1994. – T. 643 – № 1–2 – C.40–9.
284. Imeri L. How (and why) the immune system makes us sleep. / Imeri L., Opp M.R. // *Nature reviews. Neuroscience* – 2009. – T. 10 – № 3 – C.199–210.
285. Rada P. Interleukin-1 beta decreases acetylcholine measured by microdialysis in the hippocampus of freely moving rats. / Rada P., Mark G.P., Vitek M.P., Mangano R.M., Blume A.J., Beer B., Hoebel B.G. // *Brain research* – 1991. – T. 550 – № 2 – C.287–90.
286. Benedito M.A. Rapid eye movement sleep deprivation induces an increase in acetylcholinesterase activity in discrete rat brain regions. / Benedito M.A., Camarini R. // *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas*

- medicas e biologicas – 2001. – T. 34 – № 1 – C.103–9.
287. Obal F. Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. / Obal F., Krueger J.M. // *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* – 2003. – T. 8 – № 3 – C.d520-50.
288. McCarley R.W. Neurobiology of REM and NREM sleep. / McCarley R.W. // *Sleep medicine* – 2007. – T. 8 – № 4 – C.302–30.
289. Bliss T. V A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. / Bliss T. V, Collingridge G.L. // *Nature* – 1993. – T. 361 – № 6407 – C.31–9.
290. Malenka R.C. LTP and LTD: an embarrassment of riches. / Malenka R.C., Bear M.F. // *Neuron* – 2004. – T. 44 – № 1 – C.5–21.
291. Barnes C.A. Involvement of LTP in memory: are we “searching under the street light”? / Barnes C.A. // *Neuron* – 1995. – T. 15 – № 4 – C.751–4.
292. Maren S. Properties and mechanisms of long-term synaptic plasticity in the mammalian brain: relationships to learning and memory. / Maren S., Baudry M. // *Neurobiology of learning and memory* – 1995. – T. 63 – № 1 – C.1–18.
293. Mayford M. The 3'-untranslated region of CaMKII alpha is a cis-acting signal for the localization and translation of mRNA in dendrites. / Mayford M., Baranes D., Podsypanina K., Kandel E.R. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 1996. – T. 93 – № 23 – C.13250–5.
294. Labrousse V.F. Impaired interleukin-1beta and c-Fos expression in the hippocampus is associated with a spatial memory deficit in P2X(7) receptor-deficient mice. / Labrousse V.F., Costes L., Aubert A., Darnaudéry M., Ferreira G., Amédée T., Layé S. // *PloS one* – 2009. – T. 4 – № 6 – C.e6006.
295. Brennan F.X. Low doses of interleukin-1beta improve the leverpress avoidance performance of Sprague-Dawley rats. / Brennan F.X., Beck K.D., Servatius R.J. // *Neurobiology of learning and memory* – 2003. – T. 80 – № 2 – C.168–71.
296. Brennan F.X. Proinflammatory cytokines differentially affect leverpress avoidance acquisition in rats. / Brennan F.X., Beck K.D., Servatius R.J. // *Behavioural brain research* – 2004. – T. 153 – № 2 – C.351–5.
297. Gibertini M. Cytokines and cognitive behavior. / Gibertini M. // *Neuroimmunomodulation* – 1998. – T. 5 – № 3–4 – C.160–5.
298. Goshen I. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses. / Goshen I., Yirmiya R. // *Frontiers in neuroendocrinology* – 2009. – T. 30 – № 1 – C.30–45.
299. Pedersen L.M. Spinal cord long-term potentiation (LTP) is associated with increased dorsal horn gene expression of IL-1beta, GDNF and iNOS. / Pedersen L.M., Jacobsen L.M., Mollerup S., Gjerstad J. // *European journal of pain (London, England)* – 2010. – T. 14 –

№ 3 – C.255–60.

300. Schmid A.W. The effects of IL-1 receptor antagonist on beta amyloid mediated depression of LTP in the rat CA1 in vivo. / Schmid A.W., Lynch M.A., Herron C.E. // *Hippocampus* – 2009. – T. 19 – № 7 – C.670–6.
301. Coogan A.N. Interleukin-1beta inhibits a tetraethylammonium-induced synaptic potentiation in the rat dentate gyrus in vitro. / Coogan A.N., O'Connor J.J. // *European journal of pharmacology* – 1999. – T. 374 – № 2 – C.197–206.
302. Oitzl M.S. Interleukin-1 beta, but not interleukin-6, impairs spatial navigation learning. / Oitzl M.S., Oers H. van, Schöbitz B., Kloet E.R. de // *Brain research* – 1993. – T. 613 – № 1 – C.160–3.
303. Gibertini M. Spatial learning impairment in mice infected with *Legionella pneumophila* or administered exogenous interleukin-1-beta. / Gibertini M., Newton C., Friedman H., Klein T.W. // *Brain, behavior, and immunity* – 1995. – T. 9 – № 2 – C.113–28.
304. Song C. Omega-3 fatty acid ethyl-eicosapentaenoate, but not soybean oil, attenuates memory impairment induced by central IL-1beta administration. / Song C., Horrobin D. // *Journal of lipid research* – 2004. – T. 45 – № 6 – C.1112–21.
305. Barrientos R.M. Memory for context is impaired by a post context exposure injection of interleukin-1 beta into dorsal hippocampus. / Barrientos R.M., Higgins E.A., Sprunger D.B., Watkins L.R., Rudy J.W., Maier S.F. // *Behavioural brain research* – 2002. – T. 134 – № 1–2 – C.291–8.
306. Barrientos R.M. BDNF mRNA expression in rat hippocampus following contextual learning is blocked by intrahippocampal IL-1beta administration. / Barrientos R.M., Sprunger D.B., Campeau S., Watkins L.R., Rudy J.W., Maier S.F. // *Journal of neuroimmunology* – 2004. – T. 155 – № 1–2 – C.119–26.
307. Gibertini M. *Legionella pneumophila*-induced visual learning impairment reversed by anti-interleukin-1 beta. / Gibertini M., Newton C., Klein T.W., Friedman H. // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* – 1995. – T. 210 – № 1 – C.7–11.
308. Nguyen K.T. Exposure to acute stress induces brain interleukin-1beta protein in the rat. / Nguyen K.T., Deak T., Owens S.M., Kohno T., Fleshner M., Watkins L.R., Maier S.F. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* – 1998. – T. 18 – № 6 – C.2239–46.
309. Pugh C.R. Selective effects of peripheral lipopolysaccharide administration on contextual and auditory-cue fear conditioning. / Pugh C.R., Kumagawa K., Fleshner M., Watkins L.R., Maier S.F., Rudy J.W. // *Brain, behavior, and immunity* – 1998. – T. 12 – № 3 –

- C.212–29.
310. Pugh C.R. Human immunodeficiency virus-1 coat protein gp120 impairs contextual fear conditioning: a potential role in AIDS related learning and memory impairments. / Pugh C.R., Johnson J.D., Martin D., Rudy J.W., Maier S.F., Watkins L.R. // *Brain research* – 2000. – T. 861 – № 1 – C.8–15.
 311. Sanderson K.L. Interleukin-1 receptor antagonist attenuates regional neuronal cell death and cognitive dysfunction after experimental brain injury. / Sanderson K.L., Raghupathi R., Saatman K.E., Martin D., Miller G., McIntosh T.K. // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* – 1999. – T. 19 – № 10 – C.1118–25.
 312. Katsuki H. Interleukin-1 beta inhibits long-term potentiation in the CA3 region of mouse hippocampal slices. / Katsuki H., Nakai S., Hirai Y., Akaji K., Kiso Y., Satoh M. // *European journal of pharmacology* – 1990. – T. 181 – № 3 – C.323–6.
 313. Bellinger F.P. Interleukin 1 beta inhibits synaptic strength and long-term potentiation in the rat CA1 hippocampus. / Bellinger F.P., Madamba S., Siggins G.R. // *Brain research* – 1993. – T. 628 – № 1–2 – C.227–34.
 314. Ikegaya Y. Interleukin-1beta abrogates long-term depression of hippocampal CA1 synaptic transmission. / Ikegaya Y., Delcroix I., Iwakura Y., Matsuki N., Nishiyama N. // *Synapse (New York, N.Y.)* – 2003. – T. 47 – № 1 – C.54–7.
 315. Giulian D. Interleukin-1 is an astroglial growth factor in the developing brain. / Giulian D., Young D.G., Woodward J., Brown D.C., Lachman L.B. // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* – 1988. – T. 8 – № 2 – C.709–14.
 316. Giulian D. The impact of microglia-derived cytokines upon gliosis in the CNS. / Giulian D., Li J., Li X., George J., Rutecki P.A. // *Developmental neuroscience* – 1994. – T. 16 – № 3–4 – C.128–36.
 317. Merrill J.E. Tumor Necrosis Factor Alpha, Interleukin 1 and Related Cytokines in Brain Development: Normal and Pathological / Merrill J.E. // *Developmental Neuroscience* – 1992. – T. 14 – № 1 – C.1–10.
 318. Bitanhirwe B.K.Y. Late prenatal immune activation in mice leads to behavioral and neurochemical abnormalities relevant to the negative symptoms of schizophrenia. / Bitanhirwe B.K.Y., Peleg-Raibstein D., Mouttet F., Feldon J., Meyer U. // *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* – 2010. – T. 35 – № 12 – C.2462–78.
 319. Oh-Nishi A. Maternal immune activation by polyriboinosinic-polyribocytidilic acid injection produces synaptic dysfunction but not neuronal loss in the hippocampus of

- juvenile rat offspring. / Oh-Nishi A., Obayashi S., Sugihara I., Minamimoto T., Suhara T. // *Brain research* – 2010. – T. 1363 – C.170–9.
320. Ito H.T. Maternal immune activation alters nonspatial information processing in the hippocampus of the adult offspring. / Ito H.T., Smith S.E.P., Hsiao E., Patterson P.H. // *Brain, behavior, and immunity* – 2010. – T. 24 – № 6 – C.930–41.
321. York E.M. Microglial modulation of neuronal activity in the healthy brain. / York E.M., Bernier L.-P., MacVicar B.A. // *Developmental neurobiology* – 2017.
322. Bilbo S.D. Early-life infection leads to altered BDNF and IL-1beta mRNA expression in rat hippocampus following learning in adulthood. / Bilbo S.D., Barrientos R.M., Eads A.S., Northcutt A., Watkins L.R., Rudy J.W., Maier S.F. // *Brain, behavior, and immunity* – 2008. – T. 22 – № 4 – C.451–5.
323. Dammann O. Do white cells matter in white matter damage? / Dammann O., Durum S., Leviton A. // *Trends in neurosciences* – 2001. – T. 24 – № 6 – C.320–4.
324. Khwaja O. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. / Khwaja O., Volpe J.J. // *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* – 2008. – T. 93 – № 2 – C.F153-61.
325. Leviton A. The adaptive immune response in neonatal cerebral white matter damage. / Leviton A., Dammann O., Durum S.K. // *Annals of neurology* – 2005. – T. 58 – № 6 – C.821–8.
326. Okazaki K. Elevation of cytokine concentrations in asphyxiated neonates. / Okazaki K., Nishida A., Kato M., Kozawa K., Uga N., Kimura H. // *Biology of the neonate* – 2006. – T. 89 – № 3 – C.183–9.
327. Ofek-Shlomai N. Inflammatory injury to the neonatal brain - what can we do? / Ofek-Shlomai N., Berger I. // *Frontiers in pediatrics* – 2014. – T. 2 – C.30.
328. Shinwell E.S. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. / Shinwell E.S., Karplus M., Reich D., Weintraub Z., Blazer S., Bader D., Yurman S., Dolfin T., Kogan A., Dollberg S., Arbel E., Goldberg M., Gur I., Naor N., Sirota L., Mogilner S., Zaritsky A., Barak M., Gottfried E. // *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* – 2000. – T. 83 – № 3 – C.F177-81.
329. Benders M.J.N.L. Brain development of the preterm neonate after neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease. / Benders M.J.N.L., Groenendaal F., Bel F. van, Ha Vinh R., Dubois J., Lazeyras F., Warfield S.K., Hüppi P.S., Vries L.S. de // *Pediatric research* – 2009. – T. 66 – № 5 – C.555–9.
330. Stoll B.J. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. / Stoll B.J., Hansen N.I., Adams-Chapman I., Fanaroff

- A.A., Hintz S.R., Vohr B., Higgins R.D., National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network // *JAMA* – 2004. – T. 292 – № 19 – C.2357–65.
331. Lechpammer M. Minocycline treatment following hypoxic/ischaemic injury attenuates white matter injury in a rodent model of periventricular leucomalacia. / Lechpammer M., Manning S.M., Samonte F., Nelligan J., Sabo E., Talos D.M., Volpe J.J., Jensen F.E. // *Neuropathology and applied neurobiology* – 2008. – T. 34 – № 4 – C.379–93.
332. Filipovic R. Neuroprotective role of minocycline in co-cultures of human fetal neurons and microglia. / Filipovic R., Zecevic N. // *Experimental neurology* – 2008. – T. 211 – № 1 – C.41–51.
333. Görk A.S. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. / Görk A.S., Ehrenkranz R.A., Bracken M.B. // *The Cochrane database of systematic reviews* – 2008. – № 1 – C.CD006071.
334. Miller S.P. Prolonged indomethacin exposure is associated with decreased white matter injury detected with magnetic resonance imaging in premature newborns at 24 to 28 weeks' gestation at birth. / Miller S.P., Mayer E.E., Clyman R.I., Glidden D. V., Hamrick S.E.G., Barkovich A.J. // *Pediatrics* – 2006. – T. 117 – № 5 – C.1626–31.
335. Girard S. Postnatal administration of IL-1Ra exerts neuroprotective effects following perinatal inflammation and/or hypoxic-ischemic injuries. / Girard S., Sébire H., Brochu M.-E., Briota S., Sarret P., Sébire G. // *Brain, behavior, and immunity* – 2012. – T. 26 – № 8 – C.1331–9.
336. Nold M.F. Interleukin-1 receptor antagonist prevents murine bronchopulmonary dysplasia induced by perinatal inflammation and hyperoxia. / Nold M.F., Mangan N.E., Rudloff I., Cho S.X., Shariatian N., Samarasinghe T.D., Skuza E.M., Pedersen J., Veldman A., Berger P.J., Nold-Petry C.A. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 2013. – T. 110 – № 35 – C.14384–9.
337. Mohamad O. Erythropoietin reduces neuronal cell death and hyperalgesia induced by peripheral inflammatory pain in neonatal rats. / Mohamad O., Chen D., Zhang L., Hofmann C., Wei L., Yu S.P. // *Molecular pain* – 2011. – T. 7 – C.51.
338. Liu W. Neuroprotective potential of erythropoietin and its derivative carbamylated erythropoietin in periventricular leukomalacia. / Liu W., Shen Y., Plane J.M., Pleasure D.E., Deng W. // *Experimental neurology* – 2011. – T. 230 – № 2 – C.227–39.
339. Schmidt B. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. / Schmidt B., Roberts R.S., Davis P., Doyle L.W., Barrington K.J., Ohlsson A., Solimano A., Tin W., Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group // *The New England journal of medicine* –

2007. – T. 357 – № 19 – C.1893–902.
340. Back S.A. Protective effects of caffeine on chronic hypoxia-induced perinatal white matter injury. / Back S.A., Craig A., Luo N.L., Ren J., Akundi R.S., Ribeiro I., Rivkees S.A. // *Annals of neurology* – 2006. – T. 60 – № 6 – C.696–705.
341. Davis P.G. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. / Davis P.G., Schmidt B., Roberts R.S., Doyle L.W., Asztalos E., Haslam R., Sinha S., Tin W., Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group // *The Journal of pediatrics* – 2010. – T. 156 – № 3 – C.382–7.
342. Gerstner B. 17beta-estradiol protects against hypoxic/ischemic white matter damage in the neonatal rat brain. / Gerstner B., Lee J., DeSilva T.M., Jensen F.E., Volpe J.J., Rosenberg P.A. // *Journal of neuroscience research* – 2009. – T. 87 – № 9 – C.2078–86.
343. Sizonenko S. V Neuroprotective effects of the N-terminal tripeptide of IGF-1, glycine-proline-glutamate, in the immature rat brain after hypoxic-ischemic injury. / Sizonenko S. V, Sirimanne E.S., Williams C.E., Gluckman P.D. // *Brain research* – 2001. – T. 922 – № 1 – C.42–50.
344. Wood T.L. Delayed IGF-1 administration rescues oligodendrocyte progenitors from glutamate-induced cell death and hypoxic-ischemic brain damage. / Wood T.L., Loladze V., Altieri S., Gangoli N., Levison S.W., Brywe K.G., Mallard C., Hagberg H. // *Developmental neuroscience* – 2007. – T. 29 – № 4–5 – C.302–10.
345. Pang Y. IGF-1 can either protect against or increase LPS-induced damage in the developing rat brain. / Pang Y., Zheng B., Campbell L.R., Fan L.-W., Cai Z., Rhodes P.G. // *Pediatric research* – 2010. – T. 67 – № 6 – C.579–84.
346. Villapol S. Melatonin promotes myelination by decreasing white matter inflammation after neonatal stroke. / Villapol S., Fau S., Renolleau S., Biran V., Charriaut-Marlangue C., Baud O. // *Pediatric research* – 2011. – T. 69 – № 1 – C.51–5.
347. Dammann O. Neuregulin-1: a potential endogenous protector in perinatal brain white matter damage. / Dammann O., Bueter W., Leviton A., Gressens P., Dammann C.E.L. // *Neonatology* – 2008. – T. 93 – № 3 – C.182–7.
348. Nijboer C.H.A. Strong neuroprotection by inhibition of NF-kappaB after neonatal hypoxia-ischemia involves apoptotic mechanisms but is independent of cytokines. / Nijboer C.H.A., Heijnen C.J., Groenendaal F., May M.J., Bel F. van, Kavelaars A. // *Stroke* – 2008. – T. 39 – № 7 – C.2129–37.
349. Chalak L.F. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. / Chalak L.F., Sánchez P.J., Adams-Huet B., Laptook A.R., Heyne R.J., Rosenfeld C.R. // *The Journal of pediatrics* – 2014. –

- T. 164 – № 3 – C.468–74.e1.
350. Jacobs S.E. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. / Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., Tarnow-Mordi W.O., Inder T.E., Davis P.G. // *The Cochrane database of systematic reviews* – 2013. – № 1 – C.CD003311.
351. FAHEY J. Clinical Management of Intra-Amniotic Infection and Chorioamnionitis: A Review of the Literature / FAHEY J. // *Journal of Midwifery & Women's Health* – 2008. – T. 53 – № 3 – C.227–235.
352. Khokha R. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. / Khokha R., Murthy A., Weiss A. // *Nature reviews. Immunology* – 2013. – T. 13 – № 9 – C.649–65.
353. McQuibban G.A. Inflammation dampened by gelatinase A cleavage of monocyte chemoattractant protein-3. / McQuibban G.A., Gong J.H., Tam E.M., McCulloch C.A., Clark-Lewis I., Overall C.M. // *Science (New York, N.Y.)* – 2000. – T. 289 – № 5482 – C.1202–6.
354. Steen P.E. Van den Neutrophil gelatinase B potentiates interleukin-8 tenfold by aminoterminal processing, whereas it degrades CTAP-III, PF-4, and GRO-alpha and leaves RANTES and MCP-2 intact. / Steen P.E. Van den, Proost P., Wuyts A., Damme J. Van, Opdenakker G. // *Blood* – 2000. – T. 96 – № 8 – C.2673–81.
355. Galko M.J. Function of an axonal chemoattractant modulated by metalloprotease activity. / Galko M.J., Tessier-Lavigne M. // *Science (New York, N.Y.)* – 2000. – T. 289 – № 5483 – C.1365–7.
356. Milward E.A. The matrix metalloproteinases and CNS plasticity: an overview. / Milward E.A., Fitzsimmons C., Szklarczyk A., Conant K. // *Journal of neuroimmunology* – 2007. – T. 187 – № 1–2 – C.9–19.
357. Kähäri V.M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumour growth and invasion. / Kähäri V.M., Saarialho-Kere U. // *Annals of medicine* – 1999. – T. 31 – № 1 – C.34–45.
358. Wright J.W. Contributions of matrix metalloproteinases to neural plasticity, habituation, associative learning and drug addiction. / Wright J.W., Harding J.W. // *Neural plasticity* – 2009. – T. 2009 – C.579382.
359. Agrawal S.M. MMPs in the central nervous system: where the good guys go bad. / Agrawal S.M., Lau L., Yong V.W. // *Seminars in cell & developmental biology* – 2008. – T. 19 – № 1 – C.42–51.
360. Rosenberg G.A. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. / Rosenberg G.A. // *The Lancet. Neurology* – 2009. – T. 8 – № 2 – C.205–16.
361. Yong V.W. Elevation of matrix metalloproteinases (MMPs) in multiple sclerosis and

- impact of immunomodulators. / Yong V.W., Zabad R.K., Agrawal S., Goncalves Dasilva A., Metz L.M. // *Journal of the neurological sciences* – 2007. – T. 259 – № 1–2 – C.79–84.
362. Yang E. V Stress-related modulation of matrix metalloproteinase expression. / Yang E. V, Bane C.M., MacCallum R.C., Kiecolt-Glaser J.K., Malarkey W.B., Glaser R. // *Journal of neuroimmunology* – 2002. – T. 133 – № 1–2 – C.144–50.
363. Kaczmarek L. Matrix metalloproteinases in the adult brain physiology: a link between c-Fos, AP-1 and remodeling of neuronal connections? / Kaczmarek L., Lapinska-Dzwonek J., Szymczak S. // *The EMBO journal* – 2002. – T. 21 – № 24 – C.6643–8.
364. Dziembowska M. MMP9: a novel function in synaptic plasticity. / Dziembowska M., Włodarczyk J. // *The international journal of biochemistry & cell biology* – 2012. – T. 44 – № 5 – C.709–13.
365. Rivera S. Metzincin proteases and their inhibitors: foes or friends in nervous system physiology? / Rivera S., Khrestchatisky M., Kaczmarek L., Rosenberg G.A., Jaworski D.M. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* – 2010. – T. 30 – № 46 – C.15337–57.
366. Gawlak M. High resolution in situ zymography reveals matrix metalloproteinase activity at glutamatergic synapses / Gawlak M., Górkiewicz T., Gorlewicz A., Konopacki F.A., Kaczmarek L., Wilczynski G.M. // *Neuroscience* – 2009. – T. 158 – № 1 – C.167–176.
367. Wilczynski G.M. Important role of matrix metalloproteinase 9 in epileptogenesis. / Wilczynski G.M., Konopacki F.A., Wilczek E., Lasiecka Z., Gorlewicz A., Michaluk P., Wawrzyniak M., Malinowska M., Okulski P., Kolodziej L.R., Konopka W., Duniec K., Mioduszevska B., Nikolaev E., Walczak A., Owczarek D., Gorecki D.C., Zuschratter W., Ottersen O.P., Kaczmarek L. // *The Journal of cell biology* – 2008. – T. 180 – № 5 – C.1021–35.
368. Bruno M.A. Activity-dependent release of precursor nerve growth factor, conversion to mature nerve growth factor, and its degradation by a protease cascade. / Bruno M.A., Cuello A.C. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 2006. – T. 103 – № 17 – C.6735–40.
369. Dzwonek J. Matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in neuronal physiology of the adult brain. / Dzwonek J., Rylski M., Kaczmarek L. // *FEBS letters* – 2004. – T. 567 – № 1 – C.129–35.
370. Wójtowicz T. Late phase of long-term potentiation in the mossy fiber-CA3 hippocampal pathway is critically dependent on metalloproteinases activity. / Wójtowicz T., Mozrzymas J.W. // *Hippocampus* – 2010. – T. 20 – № 8 – C.917–21.
371. Włodarczyk J. Extracellular matrix molecules, their receptors, and secreted proteases in

- synaptic plasticity. / Wlodarczyk J., Mukhina I., Kaczmarek L., Dityatev A. // *Developmental neurobiology* – 2011. – T. 71 – № 11 – C.1040–53.
372. Wang X. Extracellular proteolysis by matrix metalloproteinase-9 drives dendritic spine enlargement and long-term potentiation coordinately. / Wang X., Bozdagi O., Nikitczuk J.S., Zhai Z.W., Zhou Q., Huntley G.W. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 2008. – T. 105 – № 49 – C.19520–5.
373. Reeves T.M. Matrix metalloproteinase inhibition alters functional and structural correlates of deafferentation-induced sprouting in the dentate gyrus. / Reeves T.M., Prins M.L., Zhu J., Povlishock J.T., Phillips L.L. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* – 2003. – T. 23 – № 32 – C.10182–9.
374. Meighan S.E. Effects of extracellular matrix-degrading proteases matrix metalloproteinases 3 and 9 on spatial learning and synaptic plasticity. / Meighan S.E., Meighan P.C., Choudhury P., Davis C.J., Olson M.L., Zornes P.A., Wright J.W., Harding J.W. // *Journal of neurochemistry* – 2006. – T. 96 – № 5 – C.1227–41.
375. Nagy V. The extracellular protease matrix metalloproteinase-9 is activated by inhibitory avoidance learning and required for long-term memory. / Nagy V., Bozdagi O., Huntley G.W. // *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* – 2007. – T. 14 – № 10 – C.655–64.
376. Wright J.W. Habituation of the head-shake response induces changes in brain matrix metalloproteinases-3 (MMP-3) and -9. / Wright J.W., Meighan S.E., Murphy E.S., Holtfreter K.L., Davis C.J., Olson M.L., Benoist C.C., Muhunthan K., Harding J.W. // *Behavioural brain research* – 2006. – T. 174 – № 1 – C.78–85.
377. Ayoub A.E. Developmental expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and their potential role in the histogenesis of the cerebellar cortex. / Ayoub A.E., Cai T.-Q., Kaplan R.A., Luo J. // *The Journal of comparative neurology* – 2005. – T. 481 – № 4 – C.403–15.
378. Ethell I.M. Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: synaptic functions and targets. / Ethell I.M., Ethell D.W. // *Journal of neuroscience research* – 2007. – T. 85 – № 13 – C.2813–23.
379. Suryadevara R. Regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by astrocytes: links to HIV-1 dementia. / Suryadevara R., Holter S., Borgmann K., Persidsky R., Labenz-Zink C., Persidsky Y., Gendelman H.E., Wu L., Ghorpade A. // *Glia* – 2003. – T. 44 – № 1 – C.47–56.
380. Gardner J. Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1: the TIMPed balance of matrix metalloproteinases in the central nervous system. / Gardner J., Ghorpade A. // *Journal of neuroscience research* – 2003. – T. 74 – № 6 – C.801–6.

381. Fields J. Extracellular regulated kinase 1/2 signaling is a critical regulator of interleukin-1 β -mediated astrocyte tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression. / Fields J., Cisneros I.E., Borgmann K., Ghorpade A. // *PloS one* – 2013. – T. 8 – № 2 – C.e56891.
382. Ould-yahoui A. A new role for TIMP-1 in modulating neurite outgrowth and morphology of cortical neurons. / Ould-yahoui A., Tremblay E., Sbai O., Ferhat L., Bernard A., Charrat E., Gueye Y., Lim N.H., Brew K., Risso J.-J., Dive V., Khrestchatisky M., Rivera S. // *PloS one* – 2009. – T. 4 – № 12 – C.e8289.
383. Ulrich R. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the developing mouse brain and spinal cord: a reverse transcription quantitative polymerase chain reaction study. / Ulrich R., Gerhauser I., Seeliger F., Baumgärtner W., Alldinger S. // *Developmental neuroscience* – 2005. – T. 27 – № 6 – C.408–18.
384. Rivera S. Gelatinase B and TIMP-1 are regulated in a cell- and time-dependent manner in association with neuronal death and glial reactivity after global forebrain ischemia. / Rivera S., Ogier C., Jourquin J., Timsit S., Szklarczyk A.W., Miller K., Gearing A.J.H., Kaczmarek L., Khrestchatisky M. // *The European journal of neuroscience* – 2002. – T. 15 – № 1 – C.19–32.
385. Sternlicht M.D. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. / Sternlicht M.D., Werb Z. // *Annual review of cell and developmental biology* – 2001. – T. 17 – № 1 – C.463–516.
386. Rivera S. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) is differentially induced in neurons and astrocytes after seizures: evidence for developmental, immediate early gene, and lesion response. / Rivera S., Tremblay E., Timsit S., Canals O., Ben-Ari Y., Khrestchatisky M. // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* – 1997. – T. 17 – № 11 – C.4223–35.
387. Tejima E. Neuroprotective effects of overexpressing tissue inhibitor of metalloproteinase TIMP-1. / Tejima E., Guo S., Murata Y., Arai K., Lok J., Leyen K. van, Rosell A., Wang X., Lo E.H. // *Journal of neurotrauma* – 2009. – T. 26 – № 11 – C.1935–41.
388. Chaillan F.A. Involvement of tissue inhibition of metalloproteinases-1 in learning and memory in mice. / Chaillan F.A., Rivera S., Marchetti E., Jourquin J., Werb Z., Soloway P.D., Khrestchatisky M., Roman F.S. // *Behavioural brain research* – 2006. – T. 173 – № 2 – C.191–8.
389. Szklarczyk A. Matrix metalloproteinase-9 undergoes expression and activation during dendritic remodeling in adult hippocampus. / Szklarczyk A., Lapinska J., Rylski M., McKay R.D.G., Kaczmarek L. // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* – 2002. – T. 22 – № 3 – C.920–30.

390. Lukasiuk K. Extracellular proteases in epilepsy. / Lukasiuk K., Wilczynski G.M., Kaczmarek L. // *Epilepsy research* – 2011. – T. 96 – № 3 – C.191–206.
391. Brown T.E. Role of matrix metalloproteinases in the acquisition and reconsolidation of cocaine-induced conditioned place preference. / Brown T.E., Forquer M.R., Cocking D.L., Jansen H.T., Harding J.W., Sorg B.A. // *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* – 2007. – T. 14 – № 3 – C.214–23.
392. Wright J.W. Ethanol-induced impairment of spatial memory and brain matrix metalloproteinases. / Wright J.W., Masino A.J., Reichert J.R., Turner G.D., Meighan S.E., Meighan P.C., Harding J.W. // *Brain research* – 2003. – T. 963 – № 1–2 – C.252–61.
393. Docherty A.J. The matrix metalloproteinases and their natural inhibitors: prospects for treating degenerative tissue diseases. / Docherty A.J., O'Connell J., Crabbe T., Angal S., Murphy G. // *Trends in biotechnology* – 1992. – T. 10 – № 6 – C.200–7.
394. Montaner J. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. / Montaner J., Alvarez-Sabín J., Molina C.A., Anglés A., Abilleira S., Arenillas J., Monasterio J. // *Stroke* – 2001. – T. 32 – № 12 – C.2762–7.
395. Bednarek N. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and in human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy. / Bednarek N., Svedin P., Garnotel R., Favrais G., Loron G., Schwendiman L., Hagberg H., Morville P., Mallard C., Gressens P. // *Pediatric research* – 2012. – T. 71 – № 1 – C.63–70.
396. Deng C. Neuregulin-1 signalling and antipsychotic treatment: potential therapeutic targets in a schizophrenia candidate signalling pathway. / Deng C., Pan B., Engel M., Huang X.-F. // *Psychopharmacology* – 2013. – T. 226 – № 2 – C.201–15.
397. Yau H.-J. Neural development of the neuregulin receptor ErbB4 in the cerebral cortex and the hippocampus: preferential expression by interneurons tangentially migrating from the ganglionic eminences. / Yau H.-J., Wang H.-F., Lai C., Liu F.-C. // *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* – 2003. – T. 13 – № 3 – C.252–64.
398. Li H. Neuregulin repellent signaling via ErbB4 restricts GABAergic interneurons to migratory paths from ganglionic eminence to cortical destinations. / Li H., Chou S.-J., Hamasaki T., Perez-Garcia C.G., O'Leary D.D.M. // *Neural development* – 2012. – T. 7 – C.10.
399. Cahill M.E. Control of interneuron dendritic growth through NRG1/erbB4-mediated kalirin-7 disinhibition. / Cahill M.E., Jones K.A., Rafalovich I., Xie Z., Barros C.S., Müller U., Penzes P. // *Molecular psychiatry* – 2012. – T. 17 – № 1 – C.1, 99–107.
400. Lundgaard I. Neuregulin and BDNF induce a switch to NMDA receptor-dependent

- myelination by oligodendrocytes. / Lundgaard I., Luzhynskaya A., Stockley J.H., Wang Z., Evans K.A., Swire M., Volbracht K., Gautier H.O.B., Franklin R.J.M., Charles Ffrench-Constant, Attwell D., Káradóttir R.T. // *PLoS biology* – 2013. – T. 11 – № 12 – C.e1001743.
401. Agarwal A. Dysregulated expression of neuregulin-1 by cortical pyramidal neurons disrupts synaptic plasticity. / Agarwal A., Zhang M., Trembak-Duff I., Unterbarnscheidt T., Radyushkin K., Dibaj P., Martins de Souza D., Boretius S., Brzózka M.M., Steffens H., Berning S., Teng Z., Gummert M.N., Tantra M., Guest P.C., Willig K.I., Frahm J., Hell S.W., Bahn S., Rossner M.J., Nave K.-A., Ehrenreich H., Zhang W., Schwab M.H. // *Cell reports* – 2014. – T. 8 – № 4 – C.1130–45.
402. Chen Y.-J.J. Type III neuregulin-1 is required for normal sensorimotor gating, memory-related behaviors, and corticostriatal circuit components. / Chen Y.-J.J., Johnson M.A., Lieberman M.D., Goodchild R.E., Schobel S., Lewandowski N., Rosoklija G., Liu R.-C., Gingrich J.A., Small S., Moore H., Dwork A.J., Talmage D.A., Role L.W. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* – 2008. – T. 28 – № 27 – C.6872–83.
403. Duffy L. Behavioral profile of a heterozygous mutant mouse model for EGF-like domain neuregulin 1. / Duffy L., Cappas E., Scimone A., Schofield P.R., Karl T. // *Behavioral neuroscience* – 2008. – T. 122 – № 4 – C.748–59.
404. Moy S.S. Deficient NRG1-ERBB signaling alters social approach: relevance to genetic mouse models of schizophrenia. / Moy S.S., Ghashghaei H.T., Nonneman R.J., Weimer J.M., Yokota Y., Lee D., Lai C., Threadgill D.W., Anton E.S. // *Journal of neurodevelopmental disorders* – 2009. – T. 1 – № 4 – C.302–12.
405. Holahan M.R. A Shift from a Pivotal to Supporting Role for the Growth-Associated Protein (GAP-43) in the Coordination of Axonal Structural and Functional Plasticity. / Holahan M.R. // *Frontiers in cellular neuroscience* – 2017. – T. 11 – C.266.
406. Kruger L. Distribution of GAP-43 mRNA in the adult rat brain. / Kruger L., Bendotti C., Rivolta R., Samanin R. // *The Journal of comparative neurology* – 1993. – T. 333 – № 3 – C.417–34.
407. Casoli T. Neuronal plasticity in aging: a quantitative immunohistochemical study of GAP-43 distribution in discrete regions of the rat brain. / Casoli T., Spagna C., Fattoretti P., Gesuita R., Bertoni-Freddari C. // *Brain research* – 1996. – T. 714 – № 1–2 – C.111–7.
408. la Monte S.M. de Aberrant GAP-43 gene expression in Alzheimer's disease. / la Monte S.M. de, Ng S.C., Hsu D.W. // *The American journal of pathology* – 1995. – T. 147 – № 4 – C.934–46.

409. Wang H. Dysbindin-1 Involvement in the Etiology of Schizophrenia. / Wang H., Xu J., Lazarovici P., Zheng W. // *International journal of molecular sciences* – 2017. – Т. 18 – № 10.
410. Iizuka Y. Evidence that the BLOC-1 protein dysbindin modulates dopamine D2 receptor internalization and signaling but not D1 internalization. / Iizuka Y., Sei Y., Weinberger D.R., Straub R.E. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* – 2007. – Т. 27 – № 45 – С.12390–5.
411. Papaleo F. Epistatic interaction between COMT and DTNBP1 modulates prefrontal function in mice and in humans. / Papaleo F., Burdick M.C., Callicott J.H., Weinberger D.R. // *Molecular psychiatry* – 2014. – Т. 19 – № 3 – С.311–6.
412. Paxinos G. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 6th Edition / G. Paxinos, C. Watson – Academic Press, 2007.– 1-456с.
413. Livak K.J. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. / Livak K.J., Schmittgen T.D. // *Methods (San Diego, Calif.)* – 2001. – Т. 25 – № 4 – С.402–8.
414. Andersen S.L. Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. / Andersen S.L., Teicher M.H. // *Trends in neurosciences* – 2008. – Т. 31 – № 4 – С.183–91.
415. Rice D. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. / Rice D., Barone S. // *Environmental health perspectives* – 2000. – Т. 108 Suppl – № SUPPL. 3 – С.511–33.
416. Шаляпина В.Г. Нейроэндокринные механизмы формирования адаптивного поведения. / Шаляпина В.Г., Ордян Н.Э., Пивина С.Г., Ракицкая В.В. // *Физиологический журнал им. И. М. Сеченова* – 1995. – Т. 81 – № 8 – С.94–100.
417. Зубарева О.Е. Повышение уровня провоспалительных цитокинов в раннем возрасте как фактор риска развития нервной и психической патологии. / Зубарева О.Е., Клименко В.М. // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова* – 2011. – Т. 97 – № 10 – С.1048–1059.
418. Kahn M. a Regulation of an oligodendrocyte progenitor cell line by the interleukin-6 family of cytokines. / Kahn M. a, Vellis J. De // *Glia* – 1994. – Т. 12 – № 2 – С.87–98.
419. Yoshida T. Cytokines affecting survival and differentiation of an astrocyte progenitor cell line. / Yoshida T., Satoh M., Nakagaito Y., Kuno H., Takeuchi M. // *Brain research. Developmental brain research* – 1993. – Т. 76 – № 1 – С.147–50.
420. Hava G. Alterations in behavior in adult offspring mice following maternal inflammation during pregnancy. / Hava G., Vered L., Yael M., Mordechai H., Mahoud H. //

- Developmental psychobiology – 2006. – T. 48 – № 2 – C.162–8.
421. Kirsten T.B. Prenatal lipopolysaccharide reduces social behavior in male offspring. / Kirsten T.B., Taricano M., Maiorka P.C., Palermo-Neto J., Bernardi M.M. // *Neuroimmunomodulation* – 2010. – T. 17 – № 4 – C.240–51.
422. Roumier A. Prenatal activation of microglia induces delayed impairment of glutamatergic synaptic function. / Roumier A., Pascual O., Béchade C., Wakselman S., Poncer J.-C., Réal E., Triller A., Bessis A. // *PloS one* – 2008. – T. 3 – № 7 – C.e2595.
423. Fernández de Cossío L. Prenatal infection leads to ASD-like behavior and altered synaptic pruning in the mouse offspring. / Fernández de Cossío L., Guzmán A., Veldt S. van der, Luheshi G.N. // *Brain, behavior, and immunity* – 2017. – T. 63 – C.88–98.
424. Cunningham C.L. Microglia regulate the number of neural precursor cells in the developing cerebral cortex. / Cunningham C.L., Martínez-Cerdeño V., Noctor S.C. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* – 2013. – T. 33 – № 10 – C.4216–33.
425. Sominsky L. Increased microglial activation in the rat brain following neonatal exposure to a bacterial mimetic. / Sominsky L., Walker A.K., Ong L.K., Tynan R.J., Walker F.R., Hodgson D.M. // *Behavioural brain research* – 2012. – T. 226 – № 1 – C.351–6.
426. Pang Y. Early Postnatal Lipopolysaccharide Exposure Leads to Enhanced Neurogenesis and Impaired Communicative Functions in Rats. / Pang Y., Dai X., Roller A., Carter K., Paul I., Bhatt A.J., Lin R.C.S., Fan L.-W. // *PloS one* – 2016. – T. 11 – № 10 – C.e0164403.
427. Smith P.L.P. Neonatal peripheral immune challenge activates microglia and inhibits neurogenesis in the developing murine hippocampus. / Smith P.L.P., Hagberg H., Naylor A.S., Mallard C. // *Developmental neuroscience* – 2014. – T. 36 – № 2 – C.119–31.
428. Bilbo S.D. Neonatal Infection-Induced Memory Impairment after Lipopolysaccharide in Adulthood Is Prevented via Caspase-1 Inhibition / Bilbo S.D., Biedenkapp J.C., Der-Avakian A., Watkins L.R., Rudy J.W., Maier S.F. // *Journal of Neuroscience* – 2005. – T. 25 – № 35 – C.8000–8009.
429. Lieblein-Boff J.C. Neonatal E. coli infection causes neuro-behavioral deficits associated with hypomyelination and neuronal sequestration of iron. / Lieblein-Boff J.C., McKim D.B., Shea D.T., Wei P., Deng Z., Sawicki C., Quan N., Bilbo S.D., Bailey M.T., McTigue D.M., Godbout J.P. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* – 2013. – T. 33 – № 41 – C.16334–45.
430. Williamson L.L. Microglia and memory: modulation by early-life infection. / Williamson L.L., Sholar P.W., Mistry R.S., Smith S.H., Bilbo S.D. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* – 2011. – T. 31 – № 43 – C.15511–21.

431. Klug M. “Two Hit” Neurodevelopmental Mechanisms in Schizophrenia: Focus on Animal Models and the Role of BDNF Cham: Springer International Publishing, 2015. – 335–351c.
432. Bilbo S.D. A behavioural characterization of neonatal infection-facilitated memory impairment in adult rats. / Bilbo S.D., Rudy J.W., Watkins L.R., Maier S.F. // Behavioural brain research – 2006. – T. 169 – № 1 – C.39–47.
433. Bozdagi O. In vivo roles for matrix metalloproteinase-9 in mature hippocampal synaptic physiology and plasticity. / Bozdagi O., Nagy V., Kwei K.T., Huntley G.W. // Journal of neurophysiology – 2007. – T. 98 – № 1 – C.334–44.
434. Bilousova T. V Minocycline promotes dendritic spine maturation and improves behavioural performance in the fragile X mouse model. / Bilousova T. V, Dansie L., Ngo M., Aye J., Charles J.R., Ethell D.W., Ethell I.M. // Journal of medical genetics – 2009. – T. 46 – № 2 – C.94–102.
435. Tian L. Activation of NMDA receptors promotes dendritic spine development through MMP-mediated ICAM-5 cleavage. / Tian L., Stefanidakis M., Ning L., Lint P. Van, Nyman-Huttunen H., Libert C., Itohara S., Mishina M., Rauvala H., Gahmberg C.G. // The Journal of cell biology – 2007. – T. 178 – № 4 – C.687–700.
436. Michaluk P. Influence of matrix metalloproteinase MMP-9 on dendritic spine morphology. / Michaluk P., Wawrzyniak M., Alot P., Szczot M., Wyrembek P., Mercik K., Medvedev N., Wilczek E., Roo M. De, Zuschratter W., Muller D., Wilczynski G.M., Mozrzymas J.W., Stewart M.G., Kaczmarek L., Wlodarczyk J. // Journal of cell science – 2011. – T. 124 – № Pt 19 – C.3369–80.
437. Nagy V. Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. / Nagy V., Bozdagi O., Matynia A., Balcerzyk M., Okulski P., Dzwonek J., Costa R.M., Silva A.J., Kaczmarek L., Huntley G.W. // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience – 2006. – T. 26 – № 7 – C.1923–34.
438. Bagot R.C. Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. / Bagot R.C., Parise E.M., Peña C.J., Zhang H.-X., Maze I., Chaudhury D., Persaud B., Cachope R., Bolaños-Guzmán C. a, Cheer J.F., Cheer J., Deisseroth K., Han M.-H., Nestler E.J. // Nature communications – 2015. – T. 6 – № May – C.7062.
439. Järlestedt K. Decreased survival of newborn neurons in the dorsal hippocampus after neonatal LPS exposure in mice. / Järlestedt K., Naylor A.S., Dean J., Hagberg H., Mallard C. // Neuroscience – 2013. – T. 253 – C.21–8.
440. Maras P.M. Preferential loss of dorsal-hippocampus synapses underlies memory

- impairments provoked by short, multimodal stress. / Maras P.M., Molet J., Chen Y., Rice C., Ji S.G., Solodkin A., Baram T.Z. // *Molecular psychiatry* – 2014. – Т. 19 – № 7 – С.811–22.
441. Calabrese F. Exposure to early life stress regulates Bdnf expression in SERT mutant rats in an anatomically selective fashion. / Calabrese F., Doelen R.H.A. van der, Guidotti G., Racagni G., Kozicz T., Homberg J.R., Riva M.A. // *Journal of neurochemistry* – 2015. – Т. 132 – № 1 – С.146–54.
442. Зубарева О.Е. Особенности поведенческой, гормональной и нейромедиаторной реакции на стресс у взрослых крыс, имевших повышенный уровень ИЛ-1бета в раннем постнатальном онтогенезе. / Зубарева О.Е., Шварц А.П., Хныченко Л.К., Ищенко А.М., Симбирцев А.С., Клименко В.М. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* – 2014. – Т. 158 – № 11 – С.552–556.
443. Pereira A.C. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. / Pereira A.C., Huddleston D.E., Brickman A.M., Sosunov A.A., Hen R., McKhann G.M., Sloan R., Gage F.H., Brown T.R., Small S.A. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 2007. – Т. 104 – № 13 – С.5638–43.
444. Stamatakis A. A novel model of early experiences involving neonatal learning of a T-maze using maternal contact as a reward or its denial as an event of mild emotional adversity. / Stamatakis A., Diamantopoulou A., Panagiotaropoulos T., Raftogianni A., Stylianopoulou F. // *Developmental psychobiology* – 2014. – Т. 56 – № 8 – С.1651–60.
445. Smolen P. The right time to learn: mechanisms and optimization of spaced learning. / Smolen P., Zhang Y., Byrne J.H. // *Nature reviews. Neuroscience* – 2016. – Т. 17 – № 2 – С.77–88.
446. Harris L.W. Comparison of peripheral and central schizophrenia biomarker profiles. / Harris L.W., Pietsch S., Cheng T.M.K., Schwarz E., Guest P.C., Bahn S. // *PloS one* – 2012. – Т. 7 – № 10 – С.e46368.
447. Obermeier B. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. / Obermeier B., Daneman R., Ransohoff R.M. // *Nature medicine* – 2013. – Т. 19 – № 12 – С.1584–96.
448. Gu Y. Caveolin-1 regulates nitric oxide-mediated matrix metalloproteinases activity and blood-brain barrier permeability in focal cerebral ischemia and reperfusion injury. / Gu Y., Zheng G., Xu M., Li Y., Chen X., Zhu W., Tong Y., Chung S.K., Liu K.J., Shen J. // *Journal of neurochemistry* – 2012. – Т. 120 – № 1 – С.147–56.
449. Latchney S.E. Developmental and adult GAP-43 deficiency in mice dynamically alters

- hippocampal neurogenesis and mossy fiber volume. / Latchney S.E., Masiulis I., Zaccaria K.J., Lagace D.C., Powell C.M., McCasland J.S., Eisch A.J. // *Developmental neuroscience* – 2014. – T. 36 – № 1 – C.44–63.
450. Denny J.B. Molecular mechanisms, biological actions, and neuropharmacology of the growth-associated protein GAP-43. / Denny J.B. // *Current neuropharmacology* – 2006. – T. 4 – № 4 – C.293–304.
451. Holahan M.R. Ectopic growth of hippocampal mossy fibers in a mutated GAP-43 transgenic mouse with impaired spatial memory retention. / Holahan M.R., Honegger K.S., Routtenberg A. // *Hippocampus* – 2010. – T. 20 – № 1 – C.58–64.
452. Holahan M. The protein kinase C phosphorylation site on GAP-43 differentially regulates information storage. / Holahan M., Routtenberg A. // *Hippocampus* – 2008. – T. 18 – № 11 – C.1099–102.
453. Zaccaria K.J. Resistance to change and vulnerability to stress: autistic-like features of GAP43-deficient mice. / Zaccaria K.J., Lagace D.C., Eisch A.J., McCasland J.S. // *Genes, brain, and behavior* – 2010. – T. 9 – № 8 – C.985–96.
454. Xu Z. Neuregulin-1 is neuroprotective and attenuates inflammatory responses induced by ischemic stroke. / Xu Z., Jiang J., Ford G., Ford B.D. // *Biochemical and biophysical research communications* – 2004. – T. 322 – № 2 – C.440–6.
455. Dimayuga F.O. The neuregulin GGF2 attenuates free radical release from activated microglial cells. / Dimayuga F.O., Ding Q., Keller J.N., Marchionni M.A., Seroogy K.B., Bruce-Keller A.J. // *Journal of neuroimmunology* – 2003. – T. 136 – № 1–2 – C.67–74.
456. Xu J. Neuregulin 1 improves cognitive deficits and neuropathology in an Alzheimer's disease model. / Xu J., Winter F. de, Farrokhi C., Rockenstein E., Mante M., Adame A., Cook J., Jin X., Masliah E., Lee K.-F. // *Scientific reports* – 2016. – T. 6 – C.31692.