

Роль нейровоспаления в реализации когнитивных функций и социального взаимодействия у мышей с возрастзависимой нейродегенерацией

Я.В. Горина¹, О.Л. Лопатина¹, Ю.К. Комлева¹, А.И. Черных², А.Б. Салмина¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия

Введение. Ранняя активация врожденного иммунного ответа как компенсаторного механизма может привести к патологическому повреждению сосудов и их дисфункции, когнитивному снижению и нарушению церебральной микроциркуляции, тем самым создавая условия для возникновения возрастных нейродегенеративных заболеваний. Важная роль отводится инфламасомам NLRP3 – триггерам воспалительного процесса при возрастных хронических нейродегенеративных заболеваниях.

Цель исследования. Изучение развития социальных и когнитивных нарушений у стареющих NLRP3-нокаутных животных.

Материалы и методы. Опытная группа – NLRP3-нокаутные (NLRP3^{-/-}) мыши-самцы линии B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/JJ в возрасте 12 мес (n=10); контрольная группа – мыши-самцы линии C57BL/6×SJL в возрасте 12 мес (n=10). Нейроповеденческое тестирование: тесты «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «черно-белая камера», трехкамерный социальный, социальный пятипопыточный.

Результаты. В тесте «открытое поле» при появлении социального объекта мыши NLRP3^{-/-} меньше времени проводили в центре поля по сравнению с мышами линии C57BL/6 (p=0,013). В тесте «черно-белая камера» мыши NLRP3^{-/-} больше времени проводили в черной камере по сравнению с мышами линии C57BL/6 (p=0,037). В трехкамерном социальном тесте у мышей NLRP3^{-/-} время, проведенное с новым и с уже знакомым социальным объектом, не различалось (p=0,885). В социальном пятипопыточном тесте у мышей NLRP3^{-/-} не выявлено снижения заинтересованности особью противоположного пола при сравнении 1-й и 4-й попыток.

Заключение. У мышей NLRP3^{-/-} повышен уровень тревожности и заторможенности, нарушено запоминание, выявлены деструктивные изменения в области социальных контактов и взаимодействий. Это свидетельствует о расстройстве в сфере эмоционального поведения, а также социальной памяти.

Ключевые слова: мыши NLRP3^{-/-}, поведение, цереброваскулярное воспаление, память.

Для цитирования: Горина Я.В., Лопатина О.Л., Комлева Ю.К., Черных А.И., Салмина А.Б. Роль нейровоспаления в реализации когнитивных функций и социального взаимодействия у мышей с возрастзависимой нейродегенерацией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12(2): 27–32.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.4

The role of neuroinflammation in cognitive functions and social interaction in mice with age-dependent neurodegeneration

Yana V. Gorina¹, Olga L. Lopatina¹, Yuliya K. Komleva¹, Anatolii I. Chernikh², Alla B. Salmina¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

²Krasnoyarsk City Hospital No. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

Introduction. Early activation of the innate immune response as a compensatory mechanism can lead to the damage of vessels and their dysfunction. This enables the development and progression of cognitive dysfunction, alteration of cerebral microcirculation, thus makes the onset of age-related neurodegenerative diseases possible. Inflammasomes of NLRP3 play the important role as far as they are triggers of the inflammatory process in age-related chronic neurodegenerative diseases.

Objectives. To study the development of social and cognitive impairments in aging NLRP3 knockout animals.

Material and methods. The experimental group was NLRP3 knockout (NLRP3^{-/-}) male mice of the line B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/JJ aged 12 months (n=10); control group – C57BL/6×SJL male mice aged 12 months (n=10). Neurobehavioral testing: “open field” test, “X-maze” test, “light-dark box”, three-chamber social test, and “five-trial social memory” test.

Results. In the “open field” test, when the social object appeared, NLRP3^{-/-} animals spent less time at the center of the field in comparison with the animals of the C57BL/6 line (p=0.013). NLRP3^{-/-} animals spent more time in the black chamber compared to the animals in the control group (p=0.037) in the “light-dark box” test. In the “three-chamber social” test NLRP3^{-/-} animals spent the same time both with the new and the already familiar social object (p=0.885). In the “five-trial social memory” test NLRP3^{-/-} animals did not demonstrate reduction of interest towards individuals of the opposite sex in the fourth attempt compared to the first attempt.

Conclusion. NLRP3^{-/-} mice have the increased levels of anxiety and inhibition, disruption of memory, and destructive changes in the field of social contacts and interactions. This indicates a disorder in the sphere of emotional behavior, as well as social memory.

Keywords: NLRP3-mice, behavior, cerebrovascular inflammation, memory.

For citation: Gorina Ya.V., Lopatina O.L., Komleva Yu.K., Chernikh A.I., Salmina A.B. [The role of neuroinflammation in the implementation of cognitive functions and social interaction in mice with age-dependent neurodegeneration]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 27–32 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.4

Введение

Старение является существенным фактором риска развития множественных хронических заболеваний, таких как диабет, атеросклероз, деменция, артрит и рак [1].

Несмотря на значительное количество клинических данных [1, 2], свидетельствующих о связи между воспалением и дегенеративными расстройствами у пожилых людей, специфические молекулы-маркеры иммунной системы, которые связывают системное воспаление и старение, остаются неясными.

Нейровоспалительные реакции при болезни Альцгеймера (БА) представляют собой сложный патологический процесс, механизм которого недостаточно изучен как на клеточном, так и на молекулярном уровне. Нейропатологически БА характеризуется такими специфическими проявлениями, как внеклеточное осаждение β-амилоида в сенильных бляшках, внутриклеточная агрегация гиперфосфорилированного τ-белка с последующим формированием нейрофибриллярных клубков, дисфункция нейронов и их гибель [3]. Нейровоспаление вносит существенный вклад в патогенез БА [4]. В частности, повышенная экспрессия молекул-маркеров врожденного и приобретенного иммунитета выявлена как у животных, так и в мозге пациентов с БА [5, 6].

В последнее время все большее внимание ученых привлекает активация и вклад инфламмосом NLRP3 [7], являющихся уникальными белковыми комплексами в системе врожденного иммунитета и активирующихся в ответ на эндогенные метаболические нарушения [8], в патогенез БА. Так, в ткани головного мозга пациентов с БА выявлено повышение уровня IL-18, IL-1β и каспазы-1, что связано с активацией инфламмосом NLRP3 [9].

Инфламмосомы NLRP3 могут быть активированы и немикробными молекулярными агентами, такими как жирные кислоты, свободный холестерин, мочевая кислота, АТФ и др. При этом концентрация этих агентов повышается в процессе старения, что может вызвать запуск воспалительной реакции за счет действия NLRP3 [10, 11].

Также важно отметить, что результаты последних исследований позволяют выдвинуть предположение о важной роли нарушения церебральной сосудистой микроциркуляции, ассоциированной с нейровоспалением, в патогенезе БА [12–14].

Результаты эпидемиологических исследований показали, что сосудистые факторы риска, такие как гипертония, сахарный диабет и атеросклероз, оказывают значительное влияние на прогрессирование БА, однако механизмы, лежащие в основе взаимосвязи данных патологических процессов, остаются неясными [15]. Одним из возможных объяснений является то, что цереброваскулярное повреждение, вызванное этими заболеваниями, может повлиять на когнитивную функцию [16]. Так, в исследованиях на животных с генетической моделью БА выявлено, что цереброваскулярное воспаление оказывает значительное влияние на развитие характерных патологических процессов в мозге и когнитивной дисфункции [17].

Установлено, что выключение одного из компонентов NLRP3-пути приводит к снижению отложения β-амилоида, способствует преобразованию микроглиальных клеток в фагоцитарный и противовоспалительный фенотип и, кроме того, улучшает когнитивные функции у животных [18].

Цель настоящего исследования – изучение развития социальных и когнитивных нарушений у стареющих NLRP3-нокаутных мышей.

Материалы и методы

Опытную группу составили NLRP3-нокаутные мыши-самцы линии B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/JJ в возрасте 12 мес (n=10); контрольную группу – мыши-самцы линии C57BL/6 в возрасте 12 мес (n=10); мыши получены из «The Jackson Laboratory» (США). Животных содержали в клетках со свободным доступом к воде и корму при постоянной температуре 21±1°C и регулярном световом цикле 12 ч день/12 ч ночь.

Исследования на животных проведены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества 2010/63/ЕС. Эксперименты проводили после одобрения локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

Двигательную активность и эмоциональную реакцию исследовали в тесте «открытое поле» в условиях стресса при помещении животного в специальную арену округлой формы [19]. Тестирование осуществляли согласно методике [20] и оценивали время, проведенное в наружной и внутренней зонах, количество входов во внутреннюю зону «открытого поля».

Тест «*приподнятый крестообразный лабиринт*» использовали для оценки степени тревожности при помещении животного в лабиринт [21]: перпендикулярно расположенные на высоте 1 м друг относительно друга два открытых и два закрытых рукава. В ходе сессии регистрировали следующие показатели: время пребывания в закрытых и открытых рукавах, количество входов в закрытые и открытые рукава, длительность нахождения в центре.

Тест «*черно-белая камера*» позволяет изучить эмоциональную реакцию (тревога, депрессия) [22] при помещении животного в ящик, состоящий из светлого и темного блоков, разделенных перегородкой. В ходе сессии регистрировали время нахождения в светлом и темном отсеках, число входов в темный отсек.

С помощью *трехкамерного социального теста* изучали социальную память и социальное взаимодействие [23] при помещении животного в ящик, состоящий из двух боковых и одной центральной камер с переходами между отсеками. На 1-м этапе тестирования в две боковые камеры устанавливали несоциальные объекты (цилиндры); на 2-м этапе в левую камеру помещали социальный объект 1 (цилиндр с мышью-самкой линии CD1 в возрасте 4 мес); на 3-м этапе в правую камеру помещали социальный объект 2 (цилиндр с мышью-самкой линии CD1 в возрасте 4 мес). Длительность каждого этапа составляла 10 мин. На каждом этапе тестирования фиксировали время нахождения в правой, левой и центральной камерах, количество входов в левую и правую камеры, время нахождения около социальных объектов 1 и 2, количество входов в зону нахождения социальных объектов 1 и 2.

Социальный пятипопыточный тест [20] использовали для изучения способности животных к социальному распознаванию новой особи [24]. Социальное взаимодействие оценивали по времени следования «голова–хвост».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Statplus Professional» методами непараметрической статистики. Для сравнения показателей в независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни. Сравнение зависимых выборок осуществляли с помощью критерия Вилкоксона. Различия принимали значимыми при $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего, p – уровень значимости.

Результаты

В тесте «*открытое поле*» на первом этапе тестирования время, проведенное в наружной части поля, у мышей NLRP3-/- (481,64±4,40 с) и животных контрольной группы (482,82±15,13 с) статистически значимо не различалось. Однако при появлении несоциального объекта мыши NLRP3-/- меньше времени (268,48±36,02 с) проводили в центре поля по сравнению с мышами линии C57BL/6 (371,96±13,49 с; $p=0,006$), что указывало на проявление тревоги у мышей NLRP3-/- при появлении несоциального объекта. Аналогичная ситуация наблюдалась при появлении социального объекта: мыши NLRP3-/- меньше времени (281,70±4,85 с) проводили в центре поля по сравнению с мышами линии C57BL/6 (330,49±16,74 с; $p=0,013$). В совокупности это указывало на проявление тревоги в процессе у стареющих мышей NLRP3-/- при появлении как несоциального, так и социального объекта.

В тесте «*приподнятый крестообразный лабиринт*» мыши NLRP3-/- меньше времени проводили в закрытых рукавах (370,81±24,04 с) по сравнению с контрольной группой (491,22±20,88 с; $p=0,002$). Вместе с тем мыши NLRP3-/- больше времени замирали, находясь в открытых рукавах (33,63±5,02 с), по сравнению с контрольной группой (6,92±4,39 с; $p=0,002$), что может свидетельствовать о проявлении тревожности у стареющих мышей NLRP3-/-.

Анализ результатов теста «*черно-белая камера*» показал, что мыши NLRP3-/- больше времени проводили в черной камере (391,85±15,38 с) по сравнению с животными контрольной группы (346,64±10,99 с; $p=0,037$), что указывало на более выраженное проявление тревожности у мышей NLRP3-/- в процессе старения.

В *трехкамерном социальном тесте* установлено, что на первом этапе тестирования мыши NLRP3-/- больше времени проводили в левой камере (271,78±21,41 с), чем в правой (189,68±23,63 с; $p=0,028$). Другая ситуация наблюдалась у животных контрольной группы: время, проведенное в правой (183,51±24,56 с) и левой (188,26±51,85 с) камерах, статистически значимо не различалось.

На втором этапе тестирования у мышей NLRP3-/- время, проведенное в правой (222,98±26,07 с) и левой (178,20±22,65 с) камерах, статистически значимо не различалось, тогда как животные контрольной группы больше времени проводили в левой камере (230,48±36,67 с) с социальным объектом 1, чем в правой камере (166,10±55,26 с; $p=0,039$). Это свидетельствовало о распознавании, но об отсутствии интереса к появившемуся социальному объекту у стареющих мышей NLRP3-/-.

На третьем этапе у мышей NLRP3-/- время, проведенное в левой и правой камерах (195,85±21,87 и 205,50±39,10 с соответственно), статистически значимо не различалось, тогда как животные контрольной группы больше времени проводили в правой камере, куда был помещен новый социальный объект 2, чем в левой камере (242,05±76,79 и 158,04±43,41 с соответственно; $p \leq 0,010$). Важно отметить, что у мышей NLRP3-/- время, проведенное в зоне с новым социальным объектом 2 в правой камере (76,27±29,86 с), статистически значимо не отличалось от времени в зоне с социальным объектом 1 в левой камере (81,02±11,35 с). При этом животные контрольной группы больше времени проводили в зоне с новым социальным объектом 2 в правой камере (113,14±35,65 с), чем в зоне с социальным объектом 1 в левой камере (57,68±23,23 с; $p=0,006$).

Таким образом, мыши NLRP3-/- в возрасте 12 мес предпочитали взаимодействовать с уже знакомым, чем с новым социальным объектом. Это указывает на нарушение социальной памяти и, как следствие, затруднение в распознавании новой особи, проявляющееся в процессе старения.

Анализ результатов *социального пятипопыточного теста* показал, что у мышей NLRP3-/- не выявлено статистически значимого снижения заинтересованности особью противоположного пола при сравнении 1-й (37,86±4,60 с) и 4-й попыток (26,57±6,53 с; рис. 1). Противоположная ситуация наблюдалась в контрольной группе: заинтересованность особью противоположного пола при сравнении 1-й (41,80±2,52 с) и 4-й попыток (8,80±1,74 с) снижалась ($p=0,017$).

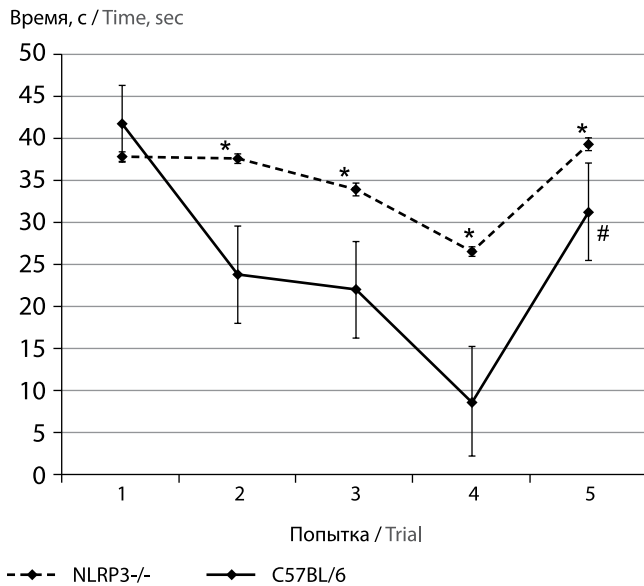


Рис. 1. Результаты нейроповеденческого тестирования «социальный пятипопыточный тест» мышей NLRP3-/-: время взаимодействия по принципу «голова–хвост»
* $p \leq 0,05$ по сравнению с мышами C57BL/6; # $p \leq 0,05$ по сравнению с 4-й попыткой

Fig. 1. Results of neurobehavioral testing – the “five-trial social memory test” in NLRP3-/- mice: interaction time based on the principle “head–tail”
* $p \leq 0,05$ in comparison with mice in C57BL/6 group, # $p \leq 0,05$ in comparison with 4th trial

При подсадке новой самки в 5-й попытке у мышей NLRP3-/- не наблюдалось статистически значимого повышения заинтересованности ($39,29 \pm 5,83$ с) по сравнению с 4-й попыткой, тогда как у животных контрольной группы в 5-й попытке выявлено увеличение заинтересованности ($31,30 \pm 2,38$ с) по сравнению с 4-й попыткой ($p < 0,001$) (рис. 1).

В совокупности у стареющих мышей NLRP3-/- отмечено нарушение процесса запоминания и, как следствие, распознавания новой особи, что указывает на расстройство социальной памяти.

Обсуждение

В настоящее время остается открытым вопрос о взаимосвязи старения и воспаления, активируемого инфламмасомами. Инфламмосомы NLRP3 являются уникальными среди NLR-инфламмосом в системе врожденного иммунитета, поскольку чувствительны к действию широкого спектра структурно разнообразных патогенных агентов, способны к их быстрому распознаванию и уничтожению, а также вносят весомый вклад в патогенез таких хронических заболеваний, как БА, диабет, атеросклероз и др. [25–27]. При этом возраст является общим фактором в развитии всех перечисленных хронических заболеваний. Согласно «теории воспаления», старение физиологически или патологически может быть вызвано действием провоспалительных цитокинов, а также веществ, продуцируемых врожденной иммунной системой [28].

Долгое время мозг считался «иммунно-привилегированным» органом, изолированным от периферической иммунной системы [29]. Однако недавние исследования показали, что существует взаимосвязь между мозгом и перифериче-

ской иммунной системой, при этом важным коммуникационным путем служит гематоэнцефалический барьер [30].

В головном мозге пациентов с БА целостность гематоэнцефалического барьера нарушена вследствие накопления β -амилоида вдоль кровеносных сосудов мозга и связанного с этим воспаления сосудов, что приводит к проникновению в мозг периферических воспалительных маркеров, способствуя прогрессированию нейродегенерации [31, 32].

NLRP3 играет значимую роль в экспрессии белков плотных контактов и проницаемости эндотелиальной клетки, выступая в качестве мишени для развития нейрососудистой дисфункции [33]. Активация NLRP3 в процессе старения запускает каскад воспалительных реакций в различных органах и системах, что приводит к поражению тимуса, нарушению двигательной активности, памяти и познавательной деятельности, тогда как снижение уровня NLRP3 приводит к замедлению возрастных дегенеративных изменений [34].

У NLRP3-нокаутных мышей наблюдалось улучшение когнитивных функций и замедление развития нейродегенерации за счет снижения экспрессии провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, препятствует отложению β -амилоида. Эти результаты свидетельствуют о роли NLRP3-инфламмосом в обучении, что реализуется через нейронные и сосудистые эффекты [18].

Одним из факторов, вызывающих снижение познавательной деятельности в процессе старения, является астроглиоз, развитию которого способствует IL-1 β [35]. При этом NLRP3 являются основным регулятором увеличения уровня каспазы-1 и IL-1 β . Снижение уровня NLRP3 препятствует развитию астроглиоза в гиппокампе. В то же время, как показал анализ экспрессии ряда генов, активация регуляторов врожденной иммунной системы, таких как комплемент и интерферон, у NLRP3-нокаутных мышей в процессе старения подавляется [34].

Таким образом, у NLRP3-нокаутных животных в процессе старения наблюдалось нарушение социальной памяти, а также повышенная тревожность в сочетании с заторможенностью, что указывало на расстройство в области эмоционального поведения.

Заключение

На основании анализа серии нейроповеденческих тестирований можно заключить, что у стареющих мышей NLRP3-/- выявлены следующие особенности поведения: повышение уровня тревожности и заторможенности, нарушения запоминания, деструктивные изменения в области социальных контактов и взаимодействий. Это может свидетельствовать о том, что ингибирование инфламмосом негативно сказывается на эмоциональной сфере и социальной памяти в процессе старения. Полученные результаты необходимы для расширения понимания взаимосвязи цереброваскулярных изменений и нейровоспаления в патогенезе БА и их влияния на когнитивные функции, что даст возможность для разработки альтернативного терапевтического подхода к лечению нейровоспаления при хронических нейродегенеративных заболеваниях альцгеймеровского типа.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-6240.2018.7).

Financial support. The study was funded by the grant of the President of the Russian Federation given to Russian Leading Research Teams (НШ-6240.2018.7).

Список литературы/References

- Green D.R., Galluzzi L., Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science* 2011; 333: 1109–1112. DOI: 10.1126/science.1201940. PMID: 21868666.
- Lumeng C.N., Liu J., Geletka L. et al. Aging is associated with an increase in T cells and inflammatory macrophages in visceral adipose tissue. *J Immunol* 2011; 187: 6208–6216. DOI: 10.4049/jimmunol.1102188. PMID: 22075699.
- Venegas C., Heneka M.T. Danger-associated molecular patterns in Alzheimer's disease. *J Leukoc Biol* 2017; 101: 87–98. DOI: 10.1189/jlb.3MR0416-204R. PMID: 28049142.
- Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14: 388–405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5. PMID: 25792098.
- Zotova E., Bharambe V., Cheaveau M. et al. Inflammatory components in human Alzheimer's disease and after active amyloid- β 42 immunization. *Brain J Neurol* 2013; 136: 2677–2696. DOI: 10.1093/brain/awt210. PMID: 23943781.
- Matarin M., Salih D.A., Yasvoina M. et al. A genome-wide gene-expression analysis and database in transgenic mice during development of amyloid or tau pathology. *Cell Rep* 2015; 10: 633–44. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.041. PMID: 25620700.
- Heneka M.T. Inflammasome activation and innate immunity in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2017; 27: 220–222. DOI: 10.1111/bpa.12483. PMID: 28019679.
- Strowig T., Henao-Mejia J., Elinav E., Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012; 481: 278–286. DOI: 10.1038/nature10759. PMID: 22258606.
- Ramanan V.K., Risacher S.L., Nho K. et al. GWAS of longitudinal amyloid accumulation on 18 F-florbetapir PET in Alzheimer's disease implicates microglial activation gene *IL1RAP*. *Brain J Neurol* 2015; 138: 3076–3088. DOI: 10.1093/brain/awv231. PMID: 26268530.
- Youm Y.H., Kanneganti T.D., Vandanmagsar B. et al. The Nlrp3 inflammasome promotes age-related thymic demise and immunosenescence. *Cell Rep* 2012; 1: 56–68. DOI: 10.1016/j.celrep.2011.11.005. PMID: 22832107.
- Vandanmagsar B., Youm Y.H., Ravussin A. et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17: 179–88. DOI: 10.1038/nm.2279. PMID: 21217695.
- Yu D., Corbett B., Yan Y. et al. Early cerebrovascular inflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 2942–2947. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.023. PMID: 22440674.
- Merlini M., Davalos D., Akassoglou K. *In vivo* imaging of the neurovascular unit in CNS disease. *Intravital* 2012; 1: 87–94. DOI: 10.4161/intv.22214. PMID: 25197615.
- Gallart-Palau X., Serra A., Lee B.S.T. et al. Brain ureido degenerative protein modifications are associated with neuroinflammation and proteinopathy in Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 175. DOI: 10.1186/s12974-017-0946-y. PMID: 28865468.
- Sato N., Morishita R. Roles of vascular and metabolic components in cognitive dysfunction of Alzheimer disease: short- and long-term modification by non-genetic risk factors. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 64. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00064. PMID: 24204343.
- Takeda S., Sato N., Morishita R. Systemic inflammation, blood-brain barrier vulnerability and cognitive/non-cognitive symptoms in Alzheimer disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 171. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00171. PMID: 25120476.
- Takeda S., Sato N., Ikimura K. et al. Increased blood-brain barrier vulnerability to systemic inflammation in an Alzheimer disease mouse model. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 2064–2070. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.010. PMID: 23561508.
- Heneka M.T., Kummer M.P., Stutz A. et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature* 2013; 493: 674–678. DOI: 10.1038/nature11729. PMID: 23254930.
- Weinstock M. Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiol Stress* 2016; 6: 3–13. DOI: 10.1016/j.yynstr.2016.08.004. PMID: 28229104.
- Gorina Y.V., Komleva Y.K., Lopatina O.L. et al. [The battery of tests for behavioral phenotyping of aging animals in the experiment]. *Adv Gerontol* 2017; 30: 49–55. PMID: 28557390.
- Zhang M., Liu Y., Zhao M. et al. Depression and anxiety behaviour in a rat model of chronic migraine. *J Headache Pain* 2017; 18: 27. DOI: 10.1186/s10194-017-0736-z. PMID: 28224378.
- Bourin M. Animal models for screening anxiolytic-like drugs: a perspective. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17: 295–303. PMID: 26487810.
- Yang M., Silverman J.L., Crawley J.N. Automated three-chambered social approach task for mice. *Curr Protoc Neurosci* 2011; 8: 8.26. DOI: 10.1002/0471142301.ns0826s56. PMID: 21732314.
- Müller L., Weinert D. Individual recognition of social rank and social memory performance depends on a functional circadian system. *Behav Processes* 2016; 132: 85–93. DOI: 10.1016/j.beproc.2016.10.007. PMID: 27744087.
- Olsen I., Singhrao S.K. Inflammasome involvement in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 54: 45–53. DOI: 10.3233/JAD-160197. PMID: 27314526.
- Rovira-Llopis S., Apostolova N., Bañuls C. et al. Mitochondria, the NLRP3 inflammasome, and sirtuins in type 2 diabetes: new therapeutic targets. *Antioxid Redox Signal* 2018. DOI: 10.1089/ars.2017.7313. PMID: 29256638.
- Karasawa T., Takahashi M. The crystal-induced activation of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *Inflamm Regen* 2017; 37: 18. DOI: 10.1186/s41232-017-0050-9. PMID: 29259717.
- Goto M. Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? *Biosci Trends* 2008; 2: 218–230. PMID: 20103932.
- Shrestha R., Millington O., Brewer J., Bushell T. Is central nervous system an immune-privileged site? *Kathmandu Univ Med J* 2013; 11:102–107. PMID: 23774427.
- Quan N., Banks W.A. Brain-immune communication pathways. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 727–735. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.05.005. PMID: 17604598.
- Kinnecom C., Lev M.H., Wendell L. et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007; 68: 1411–1416. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260066.98681.2e. PMID: 17452586.
- Koyama A., O'Brien J., Weuve J. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68: 433–440. DOI: 10.1093/gerona/gls187. PMID: 22982688.
- Yang F., Wang Z., Wei X. et al. NLRP3 deficiency ameliorates neurovascular damage in experimental ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 660–667. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.242. PMID: 24424382.
- Youm Y.H., Grant R.W., McCabe L.R. et al. Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging. *Cell Metab* 2013; 18: 519–532. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.010. PMID: 24093676.
- Osborn L.M., Kamphuis W., Wadman W.J., Hol E.M. Astroglial: an integral player in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2016; 144: 121–141. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.01.001. PMID: 26797041.

Информация об авторах: Горина Яна Валерьевна – к.фарм.н., доц. каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: yana_20@bk.ru;
Лопатина О.Л. – к.б.н., доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
Комлева Ю.К. – к.м.н., доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
Черных А.И. – врач-хирург, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия;
Салмина А.Б. – д.м.н., проф., зав. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, рук. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия.

Information about the authors: Yana V. Gorina, PhD, assistant professor, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky. 660022, Krasnoyarsk, Russia, Partizan Zheleznyak Str., 1. E-mail: yana_20@bk.ru.

Olga L. Lopatina, PhD, assistant professor, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

Yuliya K. Komleva, PhD, assistant professor, Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

Anatolii I. Chernykh, surgeon, Krasnoyarsk City Hospital No. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia;

Alla B. Salmina, D.Sci. (Med.), Prof., Head of Department of biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, Head of the Research Institute of Molecular medicine and pathological biochemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky; Krasnoyarsk, Russia