

УДК 577.25

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ В ГИППОКАМПЕ ПОСЛЕ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА: УЧАСТИЕ В ИНДУКЦИИ ДЛИТЕЛЬНЫХ КОГНИТИВНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Обзор

© 2021 Г.Т. Шишкина^{1*}, Т.С. Калинина¹, Н.В. Гуляева²,
Д.А. Ланшаков¹, Н.Н. Дыгало¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
600090 Новосибирск, Россия; электронная почта: gtshi@bionet.nsc.ru

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН»,
117485 Москва, Россия

Поступила в редакцию 14.10.2020

После доработки 23.12.2020

Принята к публикации 09.01.2021

Поражения мозга при фокальной ишемии/инсульте сопровождаются длительными изменениями экспрессии генов в гиппокампе — лимбической структуре мозга, участвующей в регуляции ключевых аспектов высшей нервной деятельности, включая когнитивные функции и эмоции. Задействованные при этом гены и соответственно кодируемые ими белки принципиальны для формирования индуцируемых ишемией отсроченных психоэмоциональных и когнитивных нарушений. Центральным фактором, обуславливающим постинсультные последствия, может являться индуцированная ишемией активация нейровоспаления в гиппокампе. Исследование динамики изменений экспрессии генов в гиппокампе после ишемии мозга является важным шагом к пониманию молекулярных путей, ответственных за развитие постинсультных когнитивных и психических патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фокальное повреждение мозга, нейровоспаление, гиппокамп, экспрессия генов, ослабление когнитивной функции, депрессия.

DOI: 10.31857/S032097252106004X

ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения часто приводят к ухудшению когнитивных функций, а также развитию психических расстройств, таких как депрессия и тревожность [1–4]. Эти сопутствующие инсульту патологии представляют не только самостоятельную проблему, но и оказывают значительное негативное влияние на успешность постинсультной реабилитации, увеличивают инвалидизацию и смертность больных [5, 6]. Несмотря на особенные пути развития и специфику этих патологий по сравнению, например, с классическим большим депрессивным расстройством [4], применение традиционных антидепрессантов оказалось эф-

фективно для увеличения продолжительности жизни пациентов в среднем на 10 лет [2]. Выяснение механизмов постинсультных патологий будет способствовать идентификации потенциальных терапевтических мишеней, необходимых для разработки новых эффективных стратегий направленной терапии психических расстройств.

Ведущую роль в запоминании и обучении, а также формировании психоэмоциональных состояний отводят гиппокампу. В частности, нейрогенез в субгранулярной зоне связывают как с когнитивными, так и с психоэмоциональными функциями. В связи с этим вторичное (отсроченное) повреждение этой структуры при инсульте может иметь ключевое значение для развития постинсультных когнитивных расстройств и психических патологий [7, 8]. Молекулярные механизмы отсроченных когнитивных и психических расстройств после ишеми-

Принятые сокращения: LPS — липополисахарид; МСАО — окклюзия средней мозговой артерии.

* Адресат для корреспонденции.

ческих повреждений мозга могут включать длительные изменения экспрессии генов в ключевых структурах мозга, включающих лимбическую систему и, в первую очередь, гиппокамп. Селективная чувствительность гиппокампа животных к развитию нейровоспаления была описана при различных экстремальных воздействиях [9]. С другой стороны, в исследованиях на животных введение индуцирующего нейровоспаление бактериального липополисахарида (lipopolysaccharide, LPS) приводило к ослаблению когнитивных функций [10] и изменению экспрессии генов в гиппокампе [11] в отдаленные периоды после введения эндотоксина. Это позволяет рассматривать факторы нейровоспаления в качестве ключевых посредников между ишемией и отсроченными изменениями экспрессии генов, важных в патогенезе постинсультных патологий. Целью данного обзора явился сравнительный анализ имеющихся в литературе экспериментальных данных об острых и отдаленных изменениях экспрессии генов в гиппокампе после ишемического инсульта и активации нейровоспаления с отдаленными когнитивными и психоэмоциональными последствиями.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ НА ГРЫЗУНАХ

Исследования клеточных и молекулярных механизмов постинсультных психических и когнитивных нарушений проводят в модельных экспериментах на животных, имитирующих эти патологические состояния. Среди вызывающих ишемию экспериментальных воздействий — тромбоз, применение сосудосуживающих препаратов, например, эндотелина-1, и др. [12]. У человека почти 85% инсультов связаны с ишемическими повреждениями [2], являющимися в большинстве случаев следствием окклюзии средней мозговой артерии (middle cerebral artery occlusion, МСАО), поэтому транзиторная МСАО относится к наиболее частому способу экспериментального провоцирования инсульта на грызунах. На крысах с использованием модели МСАО было показано, что фокальное ишемическое повреждение неокортекса уже в первые дни запускает накопление кортикостерона и интерлейкина IL-1 β в гиппокампе с большей выраженностью эффекта в его вентральной области [13]. Сопоставление результатов с динамикой кортикостерона в крови после МСАО позволило предположить, что одним из факторов отсроченного повреждения гиппокампа мо-

жет быть избыток циркулирующего кортикостерона, взаимодействующего с рецепторами в гиппокампе. Среди обсуждаемых причин отдаленных постинсультных психических патологий, прежде всего депрессии, рассматривают вклад стресса, индуцируемого ослаблением физического состояния и вынужденной социальной изоляцией перенесших инсульт пациентов [2]. В связи с этим в некоторых случаях при моделировании сопутствующих патологий на животных, помимо МСАО, используют дополнительное воздействие стрессоров [14, 15].

Ишемические повреждения сопровождаются активацией периферической и центральной иммунных систем. Согласно некоторым данным, имеющиеся модели патологии недостаточно полно отражают активацию периферической иммунной системы. К примеру, у человека после инсульта меняется экспрессия значительного числа генов, в то время как вариации экспрессии мышечных ортологов оказались близки к случайным, что, по мнению авторов, обусловлено различиями в лейкоцитарном составе крови человека и грызунов [16]. Помимо расширения способов провоцирования экспериментального инсульта, для выяснения роли провоспалительных процессов в формировании отсроченных постинсультных психопатологий необходимо использовать методы специфической активации этих процессов. Наиболее часто с этой целью используют как периферическое, так и центральное введение LPS [17–19]. Хотя в настоящее время сходство молекулярных механизмов поведенческих изменений, вызываемых LPS у животных и человека, остается неясным, введение эндотоксина все же считается полезной методикой, позволяющей моделировать индуцированные нейровоспалением изменения в центральной нервной системе, связанные с развитием патологий [19].

С целью определения механизмов развития постинсультных патологий и расширения возможных путей терапевтических вмешательств ведутся активные поиски молекулярных нейробиологических коррелятов психопатологических проявлений. Анализ экспрессии генов в ЦНС в разные периоды после ишемического воздействия безусловно способствует выявлению ключевых звеньев патологического процесса и терапевтических мишеней. Изучение экспрессии генов в гиппокампе в отсроченном от ишемии периоде проводятся в основном для отдельных генов. Использование полногеномного транскриптомного анализа этой структуры ограничено преимущественно ранними сроками после экспериментального воздействия. Для изучения роли нейровоспаления в отсроченных

изменениях экспрессии генов может быть информативен сравнительный анализ результатов после ишемии и LPS.

БЫСТРЫЕ ОТВЕТЫ ГИППОКАМПА НА ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

Полагают, что развивающиеся в области непосредственного ишемического поражения процессы, включающие повышенную продукцию активных форм кислорода, оксида азота, глутаматергическую эксайтотоксичность, а также нейровоспаление усиливают повреждающее действие инсульта на клетки в области поражения и распространяют это влияние на структуры, не получающие кровоснабжение через поврежденную артерию. Появление после экспериментального инсульта активированных микроглиальных клеток в гиппокампе преимущественно в СА3-области и зубчатой извилине [20] служит, по мнению авторов, определенным свидетельством связи активации этих клеток с повреждением энторинальной коры и последующим вовлечением волокон перфорантного пути из энторинальной коры в гиппокамп, а также комиссуральных волокон гиппокампа.

Механизмы повреждающего действия ишемии на клетки гиппокампа. Ключевую роль в повреждении нейронов гиппокампа после ишемии отводят повышению уровня внеклеточного глутамата с последующей гипертрофированной активацией NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов, что обуславливает массивное поступление в клетки ионов кальция. Уровень внеклеточного глутамата в этой структуре, как было установлено на крысах с использованием микродиализа, начинает увеличиваться с первых минут ишемического воздействия [21]. Первые свидетельства так называемой отсроченной гибели нейронов в этой структуре обнаруживаются позже, чем в коре и стриатуме [22], как правило, между 12 часами и 7 днями после ишемии с пиковыми значениями на 4-й день [23]. Как показано в ряде работ на крысах, через сутки после МСАО в гиппокампе могут фиксироваться отчетливые признаки индукции апоптоза [24]. На гибель клеток гиппокампа по такому пути указывают и выявленное в эти же сроки снижение экспрессии гена антиапоптозного белка Bcl-2 и, напротив, увеличение экспрессии гена проапоптозного белка BAX [25]. В то же время в гиппокампе растет экспрессия белка исполнительной протеазы апоптоза каспазы-3 [22, 26]. Увеличению количества апоптотических клеток сопутствуют выраженные изменения в экспрессии мРНК субъединиц NMDA-рецепторов [27].

В период эксайтотоксического поражения клетки подвергаются быстрому набуханию, которое может приводить к противодействующей этому процессу активации анионных каналов VRACs (volume-regulated anion channels). Эти каналы характеризуются способностью напрямую высвобождать глутамат. Последний, оказывая дополнительное активирующее влияние на NMDAR, способен усугублять повреждение нейронов, как было недавно обнаружено в области СА1 гиппокампа мышей после МСАО [28]. В связи с дисфункцией глутаматергической нейротрансмиссии важен также ответ астроцитов на ишемию. Их функция, в частности, связана с удалением из экстраклеточного пространства высвободившегося глутамата, что должно ослаблять его эксайтотоксическое действие. Активность астроцитов после инсульта увеличивается, однако из-за значительного усиления в этих условиях синтеза кальций-связывающего белка S100B результат может оказаться негативным. Белок S100B, экспрессирующийся преимущественно в астроцитах, в низких концентрациях оказывает положительное влияние на клетки мозга; высокие же его концентрации приводят к снижению синтеза обладающего антиоксидантной активностью глутатиона и транспортера глутамата. Возникающая в результате этого недостаточность обратного захвата глутамата вызывает его накопление в межклеточном пространстве, что способствует усилению гибели нейронов. Угнетение синтеза S100B повышало антиоксидантную защиту и улучшало выживаемость нейронов после инсульта [29]. Транскриптомный анализ, проведенный через сутки после МСАО, выявил увеличение экспрессии другого гена из группы кальций-связывающих белков (S100) — S100a9 (кальгранулин В), значение которого остается пока неясным [26].

В числе механизмов индуцируемой ишемией гибели нейронов гиппокампа стоит также отметить активируемое МСАО увеличение уровня белка VPS4B (vacuolar protein sorting-associated protein 4B). Этот белок локализуется преимущественно в цитоплазме нейронов и относится к группе транспортных аденозинтрифосфатаз, связанных с секрецией и интернализацией экзосом, внутриклеточным транспортом белков и клеточной пролиферацией. В области СА1 гиппокампа увеличение уровня белка VPS4B достигало пикового значения через 3 дня после МСАО и сопровождалось достоверным увеличением экспрессии активной каспазы-3, локализованной в клетках совместно с VPS4B [30]. Авторы на культуре клеток PC12 продемонстрировали, что подавление экспрессии VPS4B с по-

мощью интерферирующей РНК (siRNA) приводило к снижению уровня активной каспазы-3 и снижало индуцированную недостатком кислорода и глюкозы клеточную гибель.

Активация нейровоспаления. Продукты гибели клеток мозга, вызванной ишемией, например, гиалуроновая кислота, белок группы 1 высокой подвижности (high-mobility group box 1 protein), мРНК, белки теплового шока и др., активируют мембранные Toll-подобные (TLR) рецепторы с последующей стимуляцией высвобождения различных провоспалительных цитокинов, включающих TNF- α (фактор некроза опухоли), IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IFN [31]. Индуцированное нейровоспаление проявляется морфологической амебоидной трансформацией микроглии, резидентных иммунных клеток мозга, а также вторичным повышением уровней провоспалительных цитокинов, продуцируемых как микроглией, так и астроцитами в ЦНС [32].

Активированные микроглиальные клетки обнаруживаются в гиппокампе крыс со второго дня после МСАО [20]. Следует отметить, что микроглия выполняет в ЦНС двойную функцию [33]. Важная роль связана с нейропротекцией, которую клетки осуществляют посредством выработки противовоспалительных цитокинов и нейротрофических факторов, прежде всего BDNF (brain-derived neurotrophic factor), способствующего, как было показано, выживаемости нейронов в области пенумбры [34]. Помимо экспрессии BDNF, в нейропротективной функции микроглии участвует также содержащий субъединицу $\alpha 7$ никотиновый ацетилхолиновый рецептор, высокая экспрессия которого при нейровоспалении важна для выживаемости нейронов [35]. Следует отметить, что в условиях нейровоспаления повышается низкая в норме защитная фагоцитарная способность микроглии. При этом полагают, что гиперактивация или хроническая активация микроглии приводит к потере ею классической нейропротективной функции, проявляющейся также ослаблением ее роли в формировании и ремоделировании синапсов, что служит одной из причин инициации развития нейродегенеративных заболеваний, в том числе с нарушением психических и когнитивных функций [32]. Одним из ключевых транскрипционных факторов, иницирующих провоспалительный цитокиновый ответ микроглии на ишемию и LPS в мозге, является NF- κ B (nuclear factor kappa B) [36]. Этот фактор наряду с другим транскрипционным фактором CREB (cAMP response element-binding protein) полагают ответственным за переключение фенотипов микроглиальных клеток, связанных с продукцией провоспалительных

цитокинов (M1) и нейротрофических факторов (M2) [37].

Изменение экспрессии генов. Транскрипционный анализ, проведенный с помощью ДНК-микрочипов или секвенирования РНК в гиппокампе в первые часы (через 4,5–6 ч), а также через сутки после МСАО, выявил соответствие изменений экспрессии генов с клеточными и нейробиологическими событиями. Методические особенности в опубликованных работах включают разную продолжительность окклюзии, например, в течение 90, 120 или 180 мин, а также объем и состав образцов, например, исследование гиппокампа отдельно [25] или в комплексе с другими подкорковыми структурами [26]. Тем не менее представленные в этих исследованиях результаты продемонстрировали общую тенденцию в изменении экспрессии ряда генов, относящихся, прежде всего, к гибели клеток и активации нейровоспаления [24–26, 38].

Число генов с варьированной экспрессией в гиппокампе значительно увеличивалось в промежутке времени между первыми часами и сутками после ишемии-реперфузии, например, между 4,5 и 24 ч – от 469 до 1939 генов [26]. Обнаружены также значительные различия между этими временными точками по составу генов с измененной экспрессией, а также, вероятно, по физиологическому смыслу этих изменений. Например, в первые часы отмечено повышение экспрессии генов сигнального каскада HIF (hypoxia-inducible factor), в частности HIF-1. Учитывая классическое влияние HIFs, способствующее экспрессии генов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и гликолитических ферментов, указанное повышение экспрессии может быть важным для поддержания метаболизма в обедненных ресурсами условиях и отражать быструю активацию адаптивных ответов на повреждение. Выраженным снижением экспрессии в первые часы характеризовались гены, связанные с фосфорилированием белков [38]. Гены, изменение экспрессии которых было наиболее значительным через сутки после ишемии-реперфузии, участвуют в воспалении, окислительном фосфорилировании, стрессе эндоплазматического ретикулума, апоптозе, аутофагии и различных метаболических процессах.

Были опубликованы различия транскрипционного профиля между отдельными областями гиппокампа (CA1 и CA3) у интактных мышей [39]. Через сутки после ишемии/гипоксии региональные различия в экспрессии большинства генов экспериментальных животных оказались менее выраженными, что, по мнению авторов, связано с общей активацией транскрипции. Список генов, чья экспрессия претерпела изме-

нения в обеих областях, как и в процитированных выше работах, включал гены провоспалительных факторов и гены, вовлекаемые в ответы на стрессоры. Среди наиболее значительных событий в ранний период после ишемии — гибель клеток и активация нейровоспаления.

РОЛЬ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ПОСТИНСУЛЬТНЫХ НАРУШЕНИЯХ

Постинсультные психические патологии часто связаны с когнитивными нарушениями и расстройствами настроения [1–4]. Поскольку гиппокамп отводит важную роль в обработке пространственной информации и формировании памяти, а также в контроле психоэмоционального состояния, значительное внимание исследователей направлено на выяснение роли изменений в гиппокампе, включая нейровоспаление, в механизмах этих последствий инсульта.

Постинсультные когнитивные нарушения проявляются ослаблением памяти, снижением внимания, дисфункцией речи. В исследованиях на грызунах уменьшение нейровоспаления в гиппокампе после МСАО сопровождалось улучшением когнитивных функций животных, например, после использования обогащенной внешней среды [40] или введения инсулиноподобного фактора роста 1 [41]. Напротив, активация нейровоспаления введением LPS приводила к ослаблению памяти, причем этот эффект, наблюдаемый через 7 дней [42] и даже 10 месяцев [43] после однократного введения эндотоксина, достоверно коррелировал с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 β в гиппокампе.

Связь провоспалительных факторов с развитием депрессии и тревожности подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями, включающими развитие психопатологии у психически здоровых добровольцев после провоспалительного стимула LPS [44], при терапии провоспалительными цитокинами [45], а также в условиях хронических воспалительных заболеваний [46]. В экспериментальных исследованиях через 24 ч после однократного или хронического периферического введения LPS животные проявляли отчетливые признаки депрессивно-подобного поведения [47] и повышенной тревожности [48, 49]. Трехкратное введение LPS в желудочки мозга в течение 5-ти дней также приводило к развитию депрессивно-подобного состояния через сутки после последнего введения. В данном случае индукция воспаления также была ассоциирована с повышением уровней мРНК TNF- α и IL-1 β в гиппокампе [50]. Подав-

ление экспрессии IL-1 β в гиппокампе введением вирусного вектора, кодирующего шпилечную РНК к транскрипту этого интерлейкина, ослабляло депрессивно-подобное поведение, снижало повышенную тревожность и купировало нарушение памяти, индуцированные LPS [51]. В экспериментах на ишемизированных мышцах введение тетрациклинового антибиотика миноциклина противодействовало нейровоспалению, а вместе с ним — и индукции у животных депрессивно-подобного поведения и повышению тревожности [52].

Несмотря на то что имеющиеся данные указывают на нейровоспаление как важный фактор патогенеза постинсультных нарушений, конкретные молекулярные механизмы, посредством которых провоспалительные факторы воздействуют на когнитивные и психоэмоциональные функции, остаются не до конца ясными. Изучение экспрессии генов и их белковых продуктов в гиппокампе в отдаленные сроки после ишемического воздействия выявляют многочисленные изменения, в частности, связанные с иммунной и нейротрансмиттерными системами, воспалением, нейродегенерацией, нейропротекцией, метаболизмом липидов, внутри- и межклеточными сигнальными процессами и рядом других клеточных функций [53]. В развитии постинсультных патологий важную роль играет накопление β -амилоида и увеличение фосфорилирования тау-белка, ослабление нейропластичности и развитие нейродегенерации, а также изменение активности серотонинергической системы.

Бета-амилоид и тау-белок. Среди причин длительно проявляющихся после ишемии признаков нейровоспаления рассматривают спровоцированное первоначальной активацией нейровоспалительных процессов постишемическое накопление β -амилоида и тау-белка в клетках гиппокампа [54]. Исследования, проведенные на животных в период между 2-м и 30-м днями после ишемии-реперфузии, продемонстрировали дисрегуляцию экспрессии генов предшественника амилоидного белка, α -, β - и γ -секретазы, а также гена тау-белка [55]. Накопление в мозге β -амилоида и увеличение фосфорилирования тау-белка [56], характерное при болезни Альцгеймера, некоторые исследователи [54, 57] связывают с прогрессирующим снижением когнитивных функций после инсульта. Если через 3 мес. после ишемического поражения у 17–92% пациентов диагностировали в основном легкие когнитивные нарушения, то к 25-му году после инсульта доля людей с деменцией увеличивалась до 48%, согласно данным проспективного исследования [1]. В экспериментах на животных ослабление когнитивных функций, оцененное

спустя 14 дней после МСАО, сопровождалось увеличением фосфорилирования тау-белков pT205 и pS396 в гиппокампе [41].

Проявление признаков воспаления и нейродегенеративных изменений, накопление β -амилоида и фосфорилирование тау-белка, согласно имеющимся данным, тесно связаны с когнитивными нарушениями и деменцией [54]. Нейровоспаление индуцирует накопление амилоида путем его повышенного образования из белка-предшественника с помощью ферментов секретаз и/или в результате сниженного выведения через различные системы, включая глимфатическую [57]. Помимо нейровоспаления, накопление тау-белка после ишемического повреждения может быть связано и с другими процессами, среди которых активация глутаматергической системы. Увеличение количества гиперфосфорилированного тау-белка в гиппокампе, зафиксированное на 10-й день после МСАО, не происходило при нарушении глутаматергического пути из энторинальной коры в гиппокамп [56].

Повышение экспрессии генов β -амилоида и тау-белков ассоциируют с механизмом индукции нейродегенерации, которую считают ответственной за ослабление когнитивных функций. Анализ гиппокампа у пациентов с деменцией после ишемии выявил, например, значительное уменьшение объемов нейронов и их плотности в СА1-области [58]. Вместе с тем в настоящее время недостаточно данных относительно вклада амилоидной патологии в постинсультную нейродегенерацию и когнитивные нарушения. Если на животных моделях продемонстрирована связь между постинсультным воспалением и накоплением амилоида, то на людях такая связь, в том числе и для гиппокампа, остается не изученной. Недавно была предпринята попытка исследования пациентов, перенесших инсульт и страдающих снижением когнитивных функций, с целью обнаружения связи между постинсультным нейровоспалением, отложением β -амилоида и нейродегенерацией в областях коры. Однако в данном исследовании, проведенном на пациентах через 7 лет после инсульта, явная связь между этими параметрами не была выявлена [59], что обуславливает необходимость дальнейших исследований, в том числе и на молекулярно-генетическом уровне.

Нейрогенез и регуляторы нейропластичности. Нейродегенерация, связываемая с постинсультными когнитивными и психоэмоциональными нарушениями, может также являться следствием дисфункции нейрональной пластичности, важная роль в регуляции которой принадлежит нейротрофическим факторам, прежде всего

BDNF. Снижение обучаемости и памяти взрослых крыс через 4 недели после МСАО сопровождалось нарушением структуры синапсов и снижением числа синаптических везикул, однако этим структурным нарушениям сопутствовали повышенные после ишемии уровни BDNF в гиппокампе. Экспрессия NMDAR1 была, напротив, значительно ниже контрольных уровней [60]. Изменение экспрессии BDNF может зависеть от времени исследования после инсульта, а также воздействия дополнительных стрессовых факторов. Например, у взрослых мышей усиление депрессивно-подобного поведения и ослабление когнитивной функции через 5–10 недель после МСАО и хронического стресса сопровождалось снижением экспрессии BDNF в гиппокампе [61].

Во взрослом гиппокампе важным для обеспечения сложных процессов памяти является уровень нейрогенеза, который в субгранулярной нейрогенной нише происходит в течение всей жизни. В экспериментальных исследованиях ухудшение памяти в процессе старения было количественно связано со снижением скорости нейрогенеза [62]. Парадоксально, но экспериментальные исследования на мышах после инсульта показывают усиление гиппокампального нейрогенеза, сохранявшегося и через месяц после воздействия и коррелировавшего с нарушением контекстной и пространственной памяти животных [63]. Активация нейрогенеза зависела от продолжительности ишемического воздействия, например, была более значительной через 28 дней после 2-часовой по сравнению с 30-минутной МСАО, но не зависела от масштаба гибели клеток в гиппокампе или степени повреждения коры [64]. Многие исследователи полагают, что, несмотря на активацию, постинсультный нейрогенез в гиппокампе может быть aberrантным как функционально, так и структурно. Так, одной из причин дефицита памяти может быть измененная по сравнению с нормой морфология новообразовавшихся гранулярных клеток [65]. Кроме того, показано, при инсульте может происходить сдвиг нейрогенеза от нейронеогенеза в сторону астроглиогенеза [66], теоретически способствующего увеличению количества астроцитов и провоспалительных цитокинов. Нейрогенез контролируется многочисленными регуляторами, включающими глюкокортикоиды, нейротрофины, нейротрансмиттеры, эпигенетические факторы — изменение их активности может лежать в основе наблюдаемого после инсульта aberrантного нейрогенеза и сопутствующего ослабления памяти. Усиление нейрогенеза, наблюдаемое в зубчатой извилине взрослых крыс через 28 дней после 2-часовой МСАО, свя-

зывают, в частности, с глутаматергическими механизмами, что подтверждается полным ингибированием этого усиления антагонистами NMDA-рецепторов [64].

Серотонинергическая система. Важный вклад в продепрессивные эффекты провоспалительных цитокинов вносит сдвиг метаболизма триптофана с серотонинергического на кинурениновый путь в результате активации фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) [47]. Периферическое введение LPS, наряду с индукцией депрессивно-подобного поведения, активировало IDO [67]. Такой метаболический сдвиг вызывает недостаток триптофана для синтеза серотонина, что приводит к снижению содержания нейромедиатора в мозге и ослаблению серотонинергического сигнала — фактора риска депрессивных расстройств [68, 69]. Данная перестройка также ведет к накоплению играющих самостоятельную роль в патогенезе депрессии метаболитов кинуренина, прежде всего, хинолиновой кислоты [70]. Эта кислота является агонистом NMDA-рецепторов и через увеличение концентрации внеклеточного глутамата — как стимуляцией его высвобождения, так и блокадой обратного захвата астроцитами — способствует эксайтотоксичности [71]. Следует отметить, что у мышей, лишенных GluN2A-субъединицы NMDAR в префронтальной коре и гиппокампе, не наблюдалось депрессивно-подобного поведения в ответ на введение LPS [72]. В ряде работ отмечается вклад сдвига метаболизма триптофана с серотонинергического на кинурениновый путь в развитие постинсультных нарушений. Например, развитие депрессивно-подобного состояния и ослабление памяти через 5–10 недель после МСАО и стресса, вызванного ограничением подвижности, происходило на фоне увеличения экспрессии IDO1 в активированных микроглиальных клетках в разных отделах мозга, включая гиппокамп [73]. Таким образом, повышенная продукция провоспалительных цитокинов после ишемии мозга может запускать и усиливать патологический каскад — активацию IDO, особенно в лимбической и паралимбической областях, а также развитие постинсультной депрессии [73].

АКТИВАЦИЯ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ФАКТОР ДЛИТЕЛЬНОЙ ИНДУКЦИИ ГЕНОВ ГИППОКАМПА

Нейровоспаление в гиппокампе может сохраняться длительное время после ишемии. По-

вышенное количество микроглиальных клеток в гиппокампе крыс отмечено также и на 7-й день исследования после МСАО, а через 28 дней в гиппокампе этих животных было достоверно увеличено содержание IL-1 β и число IL-1 β -позитивных клеток [40]. Повышенное число активированных астроцитов и микроглиальных клеток в гиппокампе крыс наблюдалось даже через 2 года после 10-минутной глобальной ишемии [54]. Определенный вклад в длительную активацию нейровоспаления могут вносить цитозольные рецепторы NLR (nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD)-like receptors). В недавней работе [74] было обнаружено, что МСАО сопровождалась значительным повышением уровней мРНК и белка Nlrp10, зарегистрированных через 7, 14 и 28 дней в области пенумбры. Связь повышения Nlrp10 с развитием нейровоспаления в гиппокампе подтверждается ослаблением активации глиальных клеток при ишемии у мышей-нокаут по *Nlrp10*. Ослабление активации проявлялось сниженным по сравнению с животными дикого генотипа числом GFAP- и Iba-1-позитивных клеток (маркерные белки астроцитов и микроглии соответственно), а также мРНК провоспалительных цитокинов и хемокинов через неделю после МСАО. При инкубации с LPS астроциты нокаут по *Nlrp10* демонстрировали ослабленные ответы сигнальных путей TLR-4/NF- κ B и NLRP12/ASC/Caspase-1 на эндотоксин.

Временные изменения параметров нейровоспаления после введения LPS имеют сходные черты с таковыми, наблюдаемыми после МСАО. Например, как и после ишемии, достоверная активация микроглии в гиппокампе мышей после однократного периферического введения эндотоксина (1–2 мг/кг) также наблюдалась через 1–2 суток [32, 75]. Как и после МСАО, при введении LPS признаки активации нейровоспаления сохранялись длительное время. Анализ ответа микроглии на внутригиппокампальное введение LPS (10 мкг) показал увеличение числа активированных микроглиальных клеток во все исследованные после введения эндотоксина периоды: 6 и 24 ч, 1 и 4 недели [76].

Даже относительно непродолжительная индукция воспаления может приводить к длительной дисрегуляции экспрессии генов в мозге. В гиппокампе взрослых самцов мышей через 3 мес. после последней из пяти инъекций LPS (250 мкг/кг, проводились в течение двух недель) обнаружено изменение экспрессии 230 генов, для 183 из которых она была достоверно повышена и для 47 — снижена [10]. Среди генов с наиболее заметным снижением экспрессии оказа-

лись гены белков раннего ответа и транскрипционных факторов (Egr2, Fosb, Fos, Npas4, Egr4, Junb), иммунного сигналинга (Ccl3) и транскрипции (Btg2). Среди генов с максимальной повышенной экспрессией можно отметить ген транстиретины (Ttr), предположительно, участвующего в развитии амилоидоза [77] и окислительного стресса [78]. В целом же, данные транскриптомного анализа указывают на то, что как возникновение, так и поддержание постинсультных нарушений могут обеспечиваться индукцией длительных изменений экспрессии генов, вовлекаемых в контроль когнитивных и психоэмоциональных функций, а также регуляторов их транскрипционной активности. На такую возможность указывает ослабление памяти, отмечаемое у грызунов через 3 мес. после введения LPS в умеренной дозе (250 мкг/кг, 5 инъекций, 1 раз в три дня) [11] или через 5 мес. после однократного введения эндотоксина в более высокой (1 мг/кг) дозе [79]. Однако проверка этого предположения требует специальных экспериментальных исследований.

Накапливающиеся данные свидетельствуют о важной роли нейровоспаления в патогенезе инсульта и его возможной роли в провоцировании и поддержании постинсультного ослабления когнитивных функций и развития психиатрических расстройств путем изменения экс-

прессии регуляторных генов в гиппокампе. Это позволяет рассматривать нейровоспаление как потенциальную мишень для терапевтического вмешательства. Вместе с тем, как отмечают некоторые исследователи [33], необходимо выяснение роли нейровоспаления на разных этапах после ишемии, поскольку резидентные иммунные клетки мозга способны оказывать как негативное, так и положительное влияние на выживаемость нейронов. В частности, воздействия, направленные на угнетение активности клеток микроглии в неподходящие сроки, могут ухудшить течение заболевания. В этой связи обнаружение изменений экспрессии генов после ишемии и исследование динамики этих изменений в гиппокампе являются необходимым первым шагом к пониманию молекулярных путей, ответственных за развитие постинсультных когнитивных и психических патологий.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-64-47013) и бюджетного проекта № 0259-2021-0015.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Brainin, M., Tuomilehto, J., Heiss, W. D., Bornstein, N. M., Bath, P. M., et al. (2015) Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research, *Eur. J. Neurol.*, **22**, 229-238, doi: 10.1111/ene.12626.
- Robinson, R. G., and Jorge, R. E. (2016) Post-stroke depression: a review, *Am. J. Psychiatry*, **173**, 221-231, doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15030363.
- Pedroso, V. S. P., Brunoni, A. R., Vieira, É. L. M., Jorge, R. E., Lauterbach, E. C., and Teixeira, A. L. (2018) Early psychiatric morbidity in a Brazilian sample of acute ischemic stroke patients, *Clinics (Sao Paulo)*, **73**, e55, doi: 10.6061/clinics/2018/e055.
- Baccaro, A., Wang, Y. P., Candido, M., Conforto, A. B., Brunoni, A. R., et al. (2019) Post-stroke depression and cognitive impairment: study design and preliminary findings in a Brazilian prospective stroke cohort (EMMA study), *J. Affect. Disord.*, **245**, 72-81, doi: 10.1016/j.jad.2018.10.003.
- De Mello, R. F., Santos, I. S., Alencar, A. P., Bensenor, I. M., Lotufo, P. A., and Goulart, A. C. (2016) Major depression as a predictor of poor long-term survival in a Brazilian stroke cohort (study of stroke mortality and morbidity in adults) EMMA study, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, **25**, 618-625, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.021.
- Paolucci, S., Iosa, M., Coiro, P., Venturiero, V., Savo, A., et al. (2019) Post-stroke depression increases disability more than 15% in ischemic stroke survivors: a case-control study, *Front. Neurol.*, **10**, 926, doi: 10.3389/fneur.2019.00926.
- Gulyaeva, N. V. (2019) Biochemical mechanisms and translational relevance of hippocampal vulnerability to distant focal brain injury: the price of stress response, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1306-1328, doi: 10.1134/S0006297919110087.
- Gulyaeva, N. V. (2019) Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: stress, depression, dementia and remote hippocampal damage, *Neurochem. Res.*, **44**, 1306-1322, doi: 10.1007/s11064-018-2662-0.
- Piskunov, A., Stepanichev, M., Tishkina, A., Novikova, M., Levshina, I., and Gulyaeva, N. (2016) Chronic combined stress induces selective and long-lasting inflammatory response evoked by changes in corticosterone accumulation and signaling in rat hippocampus, *Metab. Br. Dis.*, **31**, 445-454, doi: 10.1007/s11011-015-9785-7.
- Tchessalova, D., and Tronson, N. C. (2020) Enduring and sex-specific changes in hippocampal gene expression after a subchronic immune challenge, *Neuroscience*, **428**, 76-89, doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.12.019.
- Tchessalova, D., and Tronson, N. C. (2019) Memory deficits in males and females long after subchronic immune challenge, *Neurobiol. Learn. Mem.*, **158**, 60-72, doi: 10.1016/j.nlm.2019.01.003.
- Fluri, F., Schuhmann, M. K., and Kleinschnitz, C. (2015) Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research, *Drug Des. Dev. Ther.*, **9**, 3445-3454, doi: 10.2147/DDDT.S56071.
- Onufriev, M. V., Freiman, S. V., Moiseeva, Yu. V., Stepanichev, M. Yu., Lazareva, N. A., and Gulyaeva, N. V.

- (2017) Accumulation of corticosterone and interleukin-1 β in the hippocampus after focal ischemic damage of the neocortex: selective vulnerability of the ventral hippocampus, *Neurochem. J.*, **11**, 236-241, doi: 10.1134/S1819712417030084.
14. Kronenberg, G., Gertz, K., Heinz, A., and Endres, M. (2014) Of mice and men: modelling post-stroke depression experimentally, *Br. J. Pharmacol.*, **171**, 4673-4689, doi: 10.1111/bph.12775.
15. Xu, Y., and Liang, L. (2020) Vitamin D3/vitamin D receptor signaling mitigates symptoms of post-stroke depression in mice by upregulating hippocampal BDNF expression, *Neurosci. Res.*, doi: 10.1016/j.neures.2020.08.002.
16. Sharp, F. R., and Jickling, G. C. (2014) Modeling immunity and inflammation in stroke: differences between rodents and humans? *Stroke*, **45**, e179-180, doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005639.
17. Stepanichev, M., Dygalo, N. N., Grigoryan, G., Shishkina, G. T., and Gulyaeva, N. (2014) Rodent models of depression: neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers, *Biomed. Res. Int.*, **2014**, 932757, doi: 10.1155/2014/932757.
18. Zhan, X., Cox, C., Ander, B. P., Liu, D., Stamova, B., et al. (2015) Inflammation combined with ischemia produces myelin injury and plaque-like aggregates of myelin, amyloid- β and A β PP in adult rat brain, *J. Alzheimer's Dis.*, **46**, 507-523, doi: 10.3233/JAD-143072.
19. Lasselin, J., Schedlowski, M., Karshikoff, B., Engler, H., Lekander, M., and Konsman, J. P. (2020) Comparison of bacterial lipopolysaccharide-induced sickness behavior in rodents and humans: relevance for symptoms of anxiety and depression, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **115**, 15-24, doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.05.001.
20. Morioka, T., Kolehua, A. N., and Streit, W. J. (1993) Characterization of microglial reaction after middle cerebral artery occlusion in rat brain, *J. Comp. Neurol.*, **327**, 123-132, doi: 10.1002/cne.903270110.
21. Yang, Y., Li, Q., Miyashita, H., Yang, T., and Shuaib, A. (2001) Different dynamic patterns of extracellular glutamate release in rat hippocampus after permanent or 30-min transient cerebral ischemia and histological correlation, *Neuropathology*, **21**, 181-187, doi: 10.1046/j.1440-1789.2001.00397.x.
22. Mrsic-Pelcic, J., Pilipovic, K., Pelcic, G., Vitezic, D., and Zupan, G. (2017) Decrease in oxidative stress parameters after post-ischaemic recombinant human erythropoietin administration in the hippocampus of rats exposed to focal cerebral ischaemia, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **121**, 453-464, doi: 10.1111/bcpt.12833.
23. Butler, T. L., Kassed, C. A., Sanberg, P. R., Willing, A. E., and Pennypacker, K. R. (2002) Neurodegeneration in the rat hippocampus and striatum after middle cerebral artery occlusion, *Brain Res.*, **929**, 252-260, doi: 10.1016/s0006-8993(01)03371-6.
24. Chung, J. Y., Yi, J. W., Kim, S. M., Lim, Y. J., Chung, J. H., and Jo, D. J. (2011) Changes in gene expression in the rat hippocampus after focal cerebral ischemia, *J. Korean Neurosurg. Soc.*, **50**, 173-178, doi: 10.3340/jkns.2011.50.3.173.
25. Wang, C., Liu, M., Pan, Y., Bai, B., and Chen, J. (2017) Global gene expression profile of cerebral ischemia-reperfusion injury in rat MCAO model, *Oncotarget*, **8**, 74607-74622, doi: 10.18632/oncotarget.20253.
26. Dergunova, L. V., Filippenkov, I. B., Stavchansky, V. V., Denisova, A. E., Yuzhakov, V. V., et al. (2018) Genome-wide transcriptome analysis using RNA-Seq reveals a large number of differentially expressed genes in a transient MCAO rat model, *BMC Genomics*, **19**, 655, doi: 10.1186/s12864-018-5039-5.
27. Liu, Z., Zhao, W., Xu, T., Pei, D., and Peng, Y. (2010) Alterations of NMDA receptor subunits NR1, NR2A and NR2B mRNA expression and their relationship to apoptosis following transient forebrain ischemia, *Brain Res.*, **1361**, 133-139, doi: 10.1016/j.brainres.2010.09.035.
28. Zhou, J. J., Luo, Y., Chen, S. R., Shao, J. Y., Sah, R., and Pan, H. L. (2020) LRRC8A-dependent volume-regulated anion channels contribute to ischemia-induced brain injury and glutamatergic input to hippocampal neurons, *Exp. Neurol.*, **332**, 113391, doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113391.
29. Cordeiro, J. L., Neves, J. D., Vizuete, A. F., Aristimunha, D., Pedrosa, T. A., et al. (2020) Arundic Acid (ONO-2506), an inhibitor of S100B protein synthesis, prevents neurological deficits and brain tissue damage following intracerebral hemorrhage in male Wistar rats, *Neuroscience*, **440**, 97-112, doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.05.030.
30. Cui, G., Wang, Y., Yu, S., Yang, L., Li, B., et al. (2014) The expression changes of vacuolar protein sorting 4B (VPS4B) following middle cerebral artery occlusion (MCAO) in adult rats brain hippocampus, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **34**, 83-94, doi: 10.1007/s10571-013-9989-5.
31. Kumar, V. (2019) Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation, *J. Neuroimmunol.*, **332**, 16-30, doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.012.
32. Bowyer, J. F., Sarkar, S., Burks, S. M., Hess, J. N., Tolani, S., et al. (2020) Microglial activation and responses to vasculature that result from an acute LPS exposure, *Neurotoxicology*, **77**, 181-192, doi: 10.1016/j.neuro.2020.01.014.
33. Jayaraj, R. L., Azimullah, S., Beiram, R., Jalal, F. Y., and Rosenberg, G. A. (2019) Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke, *J. Neuroinflammation*, **16**, 142, doi: 10.1186/s12974-019-1516-2.
34. Jiang, M. Q., Zhao, Y. Y., Cao, W., Wei, Z. Z., Gu, X., et al. (2017) Long-term survival and regeneration of neuronal and vasculature cells inside the core region after ischemic stroke in adult mice, *Brain Pathol.*, **27**, 480-498, doi: 10.1111/bpa.12425.
35. Nakamura, Y., Kimura, S., Takada, N., Takemura, M., Iwamoto, M., et al. (2020) Stimulation of toll-like receptor 4 downregulates the expression of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors via histone deacetylase in rodent microglia, *Neurochem. Int.*, **138**, 104751, doi: 10.1016/j.neuint.2020.104751.
36. Xu, H., Qin, W., Hu, X., Mu, S., Zhu, J., et al. (2018) Lentivirus-mediated overexpression of OTULIN ameliorates microglia activation and neuroinflammation by depressing the activation of the NF- κ B signaling pathway in cerebral ischemia/reperfusion rats, *J. Neuroinflammation*, **15**, 83, doi: 10.1186/s12974-018-1117-5.
37. Xia, C. Y., Zhang, S., Gao, Y., Wang, Z. Z., and Chen, N. H. (2015) Selective modulation of microglia polarization to M2 phenotype for stroke treatment, *Int. Immunopharmacol.*, **25**, 377-382, doi: 10.1016/j.intimp.2015.02.019.
38. Liu, X., Wang, Q., Cui, Y., Li, X., and Yang, H. (2020) In-depth transcriptomic and proteomic analyses of the hippocampus and cortex in a rat model after cerebral ischemic injury and repair by Shuxuetong (SXT) injection, *J. Ethnopharmacol.*, **249**, 112362, doi: 10.1016/j.jep.2019.112362.
39. Newrzella, D., Pahlavan, P. S., Krüger, C., Boehm, C., Sorgenfrei, O., et al. (2007) The functional genome of CA1 and CA3 neurons under native conditions and in response to ischemia, *BMC Genomics*, **8**, 370, doi: 10.1186/1471-2164-8-370.

40. Zhang, X., Yuan, M., Yang, S., Chen, X., Wu, J., et al. (2020) Enriched environment improves post-stroke cognitive impairment and inhibits neuroinflammation and oxidative stress by activating Nrf2-ARE pathway, *Int. J. Neurosci.*, doi: 10.1080/00207454.2020.1797722.
41. Yang, W., Li, G., Cao, K., Ma, P., Guo, Y., et al. (2020) Exogenous insulin-like growth factor 1 attenuates acute ischemic stroke-induced spatial memory impairment via modulating inflammatory response and tau phosphorylation, *Neuropeptides*, **83**, 102082, doi: 10.1016/j.npep.2020.102082.
42. Kawano, T., Morikawa, A., Imori, S., Waki, S., Tamura, T., et al. (2014) Preventive effects of multisensory rehabilitation on development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats, *J. Anesth.*, **28**, 780-784, doi: 10.1007/s00540-013-1786-2.
43. Bossu, P., Cutuli, D., Palladino, I., Caporali, P., Angelucci, F., et al. (2012) A single intraperitoneal injection of endotoxin in rats induces long-lasting modifications in behavior and brain protein levels of TNF- α and IL-18, *J. Neuroinflamm.*, **9**, 101, doi: 10.1186/1742-2094-9-101.
44. Reichenberg, A., Yirmiya, R., Schuld, A., Kraus, T., Haack, M., et al. (2001) Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans, *Arch. Gen. Psychiatry*, **58**, 445-452, doi: 10.1001/archpsyc.58.5.445.
45. Schiepers, O. J., Wichers, M. C., and Maes, M. (2005) Cytokines and major depression, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **29**, 201-217, doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.003.
46. Rukavishnikov, G. V., Kibitov, A. O., Mazo, G. E., and Neznanov, N. G. (2019) Genetic determinism of comorbidity of depression and somatic diseases, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **119**, 89-96, doi: 10.17116/jnevro201911901189.
47. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., and Kelley, K. W. (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain, *Nat. Rev. Neurosci.*, **9**, 46-56, doi: 10.1038/nrn2297.
48. Shishkina, G. T., Bannova, A. V., Komysheva, N. P., and Dygalo, N. N. (2019) Doxycycline attenuates anxiety and microglia activation induced by repeated lipopolysaccharide, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **29**, S179-S180, doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.09.276.
49. Shishkina, G. T., Bannova, A. V., Komysheva, N. P., and Dygalo, N. N. (2020) Anxiogenic-like effect of chronic lipopolysaccharide is associated with increased expression of matrix metalloproteinase 9 in the rat amygdala, *Stress*, **23**, 708-714, doi: 10.1080/10253890.2020.1793943.
50. Guan, X. T., Lin, W. J., and Tang, M. M. (2015) Comparison of stress-induced and LPS-induced depressive-like behaviors and the alterations of central proinflammatory cytokines mRNA in rats, *Psych. J.*, **4**, 113-122, doi: 10.1002/pchj.87.
51. Li, M., Li, C., Yu, H., Cai, X., Shen, X., et al. (2017) Lentivirus-mediated interleukin-1 β (IL-1 β) knock-down in the hippocampus alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced memory deficits and anxiety- and depression-like behaviors in mice, *J. Neuroinflammation*, **14**, 190, doi: 10.1186/s12974-017-0964-9.
52. Camargos, Q. M., Silva, B. C., Silva, D. G., Toscano, E. C. B., Oliveira, B. D. S., et al. (2020) Minocycline treatment prevents depression and anxiety-like behaviors and promotes neuroprotection after experimental ischemic stroke, *Brain Res. Bull.*, **155**, 1-10, doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.11.009.
53. He, L., He, R., Liang, R., Li, Y., Li, X., et al. (2018) Protein expression profiling in the hippocampus after focal cerebral ischemia injury in rats, *J. Integr. Neurosci.*, **17**, 149-158, doi: 10.31083/JIN-170047.
54. Radenovic, L., Nenadic, M., Ułamek-Kozioł, M., Januszewski, S., Czuczwar, S. J., et al. (2020) Heterogeneity in brain distribution of activated microglia and astrocytes in a rat ischemic model of Alzheimer's disease after 2 years of survival, *Aging (Albany NY)*, **12**, 12251-12267, doi: 10.18632/aging.103411.
55. Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., Januszewski, S., and Czuczwar, S. J. (2020) Participation of amyloid and tau protein in neuronal death and neurodegeneration after brain ischemia, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 4599, doi: 10.3390/ijms21134599.
56. Xu, C. S., Liu, A. C., Chen, J., Pan, Z. Y., Wan, Q., et al. (2015) Overactivation of NR2B-containing NMDA receptors through entorhinal-hippocampal connection initiates accumulation of hyperphosphorylated tau in rat hippocampus after transient middle cerebral artery occlusion, *J. Neurochem.*, **134**, 566-577, doi: 10.1111/jnc.13134.
57. Goulay, R., Mena Romo, L., Hol, E. M., and Dijkhuizen, R. M. (2020) From stroke to dementia: a comprehensive review exposing tight interactions between stroke and amyloid- β formation, *Transl. Stroke Res.*, **11**, 601-614, doi: 10.1007/s12975-019-00755-2.
58. Gemmell, E., Bosomworth, H., Allan, L., Hall, R., Khundakar, A., et al. (2012) Hippocampal neuronal atrophy and cognitive function in delayed poststroke and aging-related dementias, *Stroke*, **43**, 808-814, doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636498.
59. Hagberg, G., Ihle-Hansen, H., Fure, B., Thommessen, B., Ihle-Hansen, H., et al. (2020) No evidence for amyloid pathology as a key mediator of neurodegeneration post-stroke – a seven-year follow-up study, *BMC Neurol.*, **20**, 174, doi: 10.1186/s12883-020-01753-w.
60. Hu, Y., Guo, T. C., Zhang, X. Y., Tian, J., and Lu, Y. S. (2019) Paired associative stimulation improves synaptic plasticity and functional outcomes after cerebral ischemia, *Neural. Regen. Res.*, **14**, 1968-1976, doi: 10.4103/1673-5374.259618.
61. Chen, C., Dong, Y., Liu, F., Gao, C., Ji, C., et al. (2020) A Study of antidepressant effect and mechanism on intranasal delivery of BDNF-HA2TAT/AAV to rats with post-stroke depression, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **16**, 637-649, doi: 10.2147/NDT.S227598.
62. Drapeau, E., Mayo, W., Auroseau, C., Le Moal, M., Piazza, P. V., and Abrous, D. N. (2003) Spatial memory performances of aged rats in the water maze predict levels of hippocampal neurogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 14385-14390, doi: 10.1073/pnas.2334169100.
63. Cuartero, M. I., de la Parra, J., Pérez-Ruiz, A., Bravo-Ferrer, I., Durán-Laforet, V., et al. (2019) Abolition of aberrant neurogenesis ameliorates cognitive impairment after stroke in mice, *J. Clin. Invest.*, **129**, 1536-1550, doi: 10.1172/JCI120412.
64. Arvidsson, A., Kokaia, Z., and Lindvall, O. (2001) N-methyl-D-aspartate receptor-mediated increase of neurogenesis in adult rat dentate gyrus following stroke, *Eur. J. Neurosci.*, **14**, 10-18, doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01611.x.
65. Bielefeld, P., Dura, I., Danielewicz, J., Lucassen, P. J., Baekelandt, V., et al. (2019) Insult-induced aberrant hippocampal neurogenesis: Functional consequences and possible therapeutic strategies, *Behav. Brain Res.*, **372**, 112032, doi: 10.1016/j.bbr.2019.112032.
66. Faiz, M., Sachewsky, N., Gascon, S., Bang, K. W., Morshead, C. M., and Nagy, A. (2015) Adult neural stem cells from the subventricular zone give rise to reactive astrocytes in the cortex after stroke, *Cell Stem Cell*, **17**, 624-634, doi: 10.1016/j.stem.2015.08.002.
67. O'Connor, J. C., Lawson, M. A., André, C., Moreau, M., Lestage, J., et al. (2009) Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-

- dioxygenase activation in mice, *Mol. Psychiatry*, **14**, 511-522, doi: 10.1038/sj.mp.4002148.
68. Shishkina, G. T., Kalinina, T. S., and Dygalo, N. N. (2007) Up-regulation of tryptophan hydroxylase-2 mRNA in the rat brain by chronic fluoxetine treatment correlates with its antidepressant effect, *Neuroscience*, **150**, 404-412, doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.09.017.
 69. Cowen, P. J., and Browning, M. (2015) What has serotonin to do with depression? *World Psychiatry*, **14**, 158-160, doi: 10.1002/wps.20229.
 70. Shilov, Yu. E., and Bezrukov, M. V. (2013) Kinurenin in the pathogenesis of endogenous mental diseases, *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*, **68**, 35-41, doi: 10.15690/vramn.v68i1.535.
 71. Tavares, R. G., Tasca, C. I., Santos, C. E., Alves, L. B., Porciúncula, L. O., et al. (2002) Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes, *Neurochem. Int.*, **40**, 621-627, doi: 10.1016/s0197-0186(01)00133-4.
 72. Francija, E., Petrovic, Z., Brkic, Z., Mitic, M., Radulovic, J., Adzic, M. (2019) Disruption of the NMDA receptor GluN2A subunit abolishes inflammation-induced depression, *Behav. Brain Res.*, **359**, 550-559, doi: 10.1016/j.bbr.2018.10.011.
 73. Koo, Y. S., Kim, H., Park, J. H., Kim, M. J., Shin, Y. I., et al. (2018) Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent neurotoxic kynurenine metabolism contributes to post-stroke depression induced in mice by ischemic stroke along with spatial restraint stress, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2018**, 2413841, doi: 10.1155/2018/2413841.
 74. Li, Z. G., Shui, S. F., Han, X. W., and Yan, L. (2020) NLRP10 ablation protects against ischemia/reperfusion-associated brain injury by suppression of neuroinflammation, *Exp. Cell Res.*, **389**, 111912, doi: 10.1016/j.yexcr.2020.111912.
 75. Camara, M. L., Corrigan, F., Jaehne, E. J., Jawahar, M. C., Anscomb, H., and Baune, B. T. (2015) Effects of centrally administered etanercept on behavior, microglia, and astrocytes in mice following a peripheral immune challenge, *Neuropsychopharmacology*, **40**, 502-512, doi: 10.1038/npp.2014.199.
 76. Avdic, U., Ahl, M., Oberg, M., and Ekdahl, C. T. (2019) Immune profile in blood following non-convulsive epileptic seizures in rats, *Front. Neurol.*, **10**, 701, doi: 10.3389/fneur.2019.00701.
 77. Vieira, M., and Saraiva, M. J. (2014) Transthyretin: a multifaceted protein, *Biomol. Concepts*, **5**, 45-54, doi: 10.1515/bmc-2013-0038.
 78. Sharma, M., Khan, S., Rahman, S., and Singh, L. R. (2019) The extracellular protein, transthyretin is an oxidative stress biomarker, *Front. Physiol.*, **10**, 5, doi: 10.3389/fphys.2019.00005.
 79. Ming, Z., Sawicki, G., and Bekar, L. K. (2015) Acute systemic LPS-mediated inflammation induces lasting changes in mouse cortical neuromodulation and behavior, *Neurosci. Lett.*, **590**, 96-100, doi: 10.1016/j.neulet.2015.01.081.

CHANGES IN GENE EXPRESSION AND NEUROINFLAMMATION IN THE HIPPOCAMPUS AFTER FOCAL BRAIN ISCHEMIA: PARTICIPATION IN THE LONG-TERM COGNITIVE AND PSYCHOLOGICAL DISTURBANCES

Review

G. T. Shishkina^{1*}, T. S. Kalinina¹, N. V. Gulyaeva², D. A. Lanshakov¹, and N. N. Dygalo¹

¹ *The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 630090 Novosibirsk, Russia; e-mail: gtshi@bionet.nsc.ru*

² *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, 117485 Moscow, Russia*

Ischemic brain injuries are accompanied by the long-term changes in gene expression in the hippocampus, the limbic system structure, involved in the regulation of key aspects of the higher nervous activity, such as cognitive functions and emotions. The altered expression of genes and proteins encoded by them may be related to the development of post-ischemic psycho-emotional and cognitive disturbances. Activation of neuroinflammation following stroke in the hippocampus has been suggested to play an essential role in induction of long-lasting consequences. Identification of changes in the gene expression patterns after ischemia and investigation of the dynamics of these changes in the hippocampus are the necessary first steps toward understanding molecular pathways responsible for the development of post-stroke cognitive impairments and mental pathologies.

Keywords: focal brain injuries, neuroinflammation, hippocampus, gene expression, cognitive impairment, depression