

УДК 5.57.577

ДИСФУНКЦИЯ ГЕНОВ, АССОЦИИРУЕМЫХ С КАНЦЕРОГЕНЕЗОМ И АПОПТОЗОМ, РАЗВИВАЮЩАЯСЯ В ГИПОТАЛАМУСЕ САМЦОВ МЫШЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА

© 2022 А.Г. Галямина^{1#}, Д.А. Смагин^{1#}, И.Л. Коваленко¹, О.Е. Редина¹,
В.Н. Бабенко¹, Н.Н. Кудрявцева^{1,2*}

¹ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН,
630090 Новосибирск, Россия; электронная почта: natnik@bionet.nsc.ru

² Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 15.08.2022

После доработки 25.08.2022

Принята к публикации 25.08.2022

Хронический социальный стресс, вызванный ежедневными агонистическими взаимодействиями, приводит к развитию смешанного тревожно/депрессивного расстройства, которое сопровождается формированием психогенного иммунодефицита и стимуляцией онкологических процессов, а также многими нейрогенными изменениями в мозге самцов мышей. Целью исследования было выявить дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ), ассоциируемые с механизмами канцерогенеза и апоптоза в гипоталамусе депрессивных мышей и, для сравнения, у агрессивных самцов мышей с позитивным социальным опытом в межсамцовых конфронтациях. Для получения животных с 20-дневным альтернативным социальным опытом (побед и поражений) была использована модель хронического социального конфликта. Результаты транскриптомного анализа (RNA-Seq) выявили сходные изменения многих ДЭГ у агрессивных и депрессивных животных по отношению к контрольному состоянию, однако число генов и выраженность изменений их экспрессии были существенно меньше у агрессивных, чем у депрессивных самцов. Можно полагать, что однонаправленное изменение экспрессии генов, ассоциированных с процессами онкогенеза и апоптоза, может быть следствием длительного стрессующего воздействия разной выраженности в гипоталамусе самцов обеих экспериментальных групп. Кроме того, были выделены 26 генов, не изменивших экспрессию у агрессивных животных, которые могут рассматриваться как провоцирующие развитие канцерогенеза или ингибирующие апоптоз. В результате анализа данных были выделены гены *Akt1*, *Bag6*, *Foxp4*, *Mapk3*, *Mapk8*, *Nol3*, *Pdcd10* и *Xiap*, экспрессия которых в наибольшей степени была скоррелирована с экспрессией других ДЭГ, что позволяет выдвинуть их на роль генов, кодирующих белки, обеспечивающие скоординированность нейрогенных изменений в гипоталамусе. Дальнейшее изучение роли этих генов может быть полезным для разработки методов фармакологической коррекции психосоматических патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: апоптоз, канцерогенез, RNA-Seq, ДЭГ, гипоталамус, хронический социальный стресс.

DOI: 10.31857/S032097252209010X, EDN: BBFBTO

ВВЕДЕНИЕ

В результате многолетних исследований было показано, что хронический социальный стресс, вызванный повторным негативным опытом поражений в ежедневных межсамцо-

вых агонистических взаимодействиях, приводит к формированию смешанного тревожно/депрессивного расстройства у мышей [1–3], которое сопровождается развитием иммуносупрессии, проявляющейся в снижении общей резистентности и многих показателей гуморального и клеточного иммунитета [4–11], что позволяло говорить о развитии психогенного иммунодефицита [10] в этих условиях. На фоне сниженного иммунитета у депрессивных животных наблюдалось усиление метастазирования прививаемых опухолевых клеток

Принятые сокращения: ДЭГ – дифференциально экспрессирующиеся гены.

* Адресат для корреспонденции.

Авторы внесли равный вклад в работу.

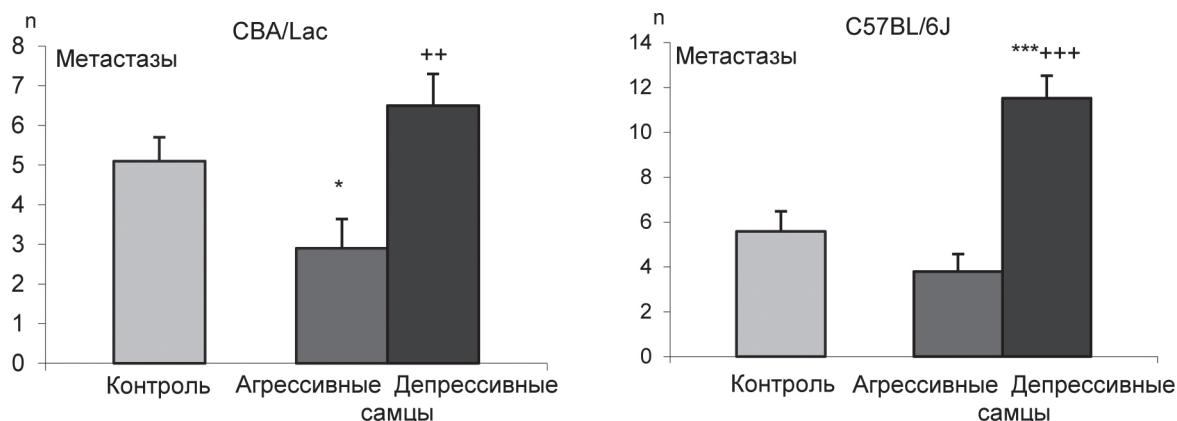


Рис. 1. Метастазы (n) в лёгких у агрессивных и депрессивных самцов мышей. Опухолевые клетки гепатокарциномы-29 вводили в хвостовую вену мышей линии CBA/Lac (контрольные, агрессивные и депрессивные самцы). Аналогичным образом вводили соответствующим группам мышей линии C57BL/6 опухолевые клетки карциномы лёгких Льюиса. На 16-й день после инъекции опухолевых клеток подсчитывали число метастазов в лёгких. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$ по сравнению с агрессивными мышами [14]

по сравнению с контрольными животными и агрессивными самцами с повторным позитивным социальным опытом [12–14] (рис. 1). Различная интенсивность метастазирования первичных опухолей Кребс-2, карциномы лёгких Льюиса (Levis lung carcinoma, LLC) и гепатокарциномы-29 (H-29) у животных экспериментальных групп свидетельствовала о выраженном и хорошо воспроизводимом влиянии социального опыта у мышей.

В контексте взаимосвязи депрессивной симптоматики с процессами снижения иммунитета и, как следствие, повышенного онкогенеза было актуальным рассмотреть взаимосвязь процессов апоптоза и канцерогенеза, общие механизмы которых были показаны многократно у людей и лабораторных животных [15, 16]. Так, известно, что процессы роста опухоли, как правило, сопровождаются интенсивной клеточной пролиферацией в сочетании со снижением интенсивности апоптоза, что в совокупности приводит к нарушению тканевого гомеостаза [17]. При депрессии существует повышенная вероятность развития опухоли [18, 19], о чем свидетельствуют также и наши данные, полученные на депрессивных животных в сравнении с контрольным состоянием. Показано, что хронический социальный стресс может стимулировать процессы апоптоза, в частности в головном мозге (например, вызывать гибель нейронов в гиппокампе и миндалине) [20, 21]. Тем важнее исследовать молекулярные механизмы, связывающие хронический социальный стресс, апоптоз и канцерогенез.

Поскольку многократно было показано нами, что хронический социальный стресс вызывает специфические изменения экспрессии генов в мозге [22–28], было высказано пред-

положение, что различный уровень метастазирования у животных с альтернативным социальным опытом может быть как следствием различий в периферической регуляции иммунных процессов, так и возникать на геномном уровне в мозге.

В качестве отдела мозга для изучения взаимоотношений патофизиологических взаимосвязей хронического социального стресса, канцерогенеза и апоптоза интерес представляет гипоталамус, вовлечённый как в нервную, так и в гуморальную регуляцию поведения, а также в иммунные процессы [29]. Предполагается, что участие гипоталамуса в механизмах развития депрессии может осуществляться на разных уровнях [30]. Дискуссия о роли нейровоспаления в этом отделе мозга при депрессии идёт уже в течение многих лет, и современные данные подтверждают их взаимосвязь [29]. Кроме того, известно, что нарушения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы наблюдаются при онкологических заболеваниях [31], сопровождающихся изменением процессов апоптоза нейронов в гипоталамусе [32]. Показано также, что полиморфизм по некоторым гипоталамическим генам связан с повышенным риском депрессии [33]. Очевидно, что гипоталамус можно рассматривать в качестве отдела мозга, в котором происходит пересечение патофизиологических механизмов психоэмоциональных расстройств и связанных с ними иммунных нарушений, и онкологических заболеваний.

Целью данной работы было выявление изменений в профиле экспрессии генов, ассоциированных с канцерогенезом и апоптозом, в гипоталамусе депрессивных самцов мышей со сниженным под влиянием хронического социального стресса иммунным статусом [10] в

сравнительном аспекте с агрессивными самцами с позитивным опытом в агонистических взаимодействиях и с интактным контролем. Выявление геномных механизмов, лежащих в основе коморбидности психоэмоциональных расстройств, онкологических заболеваний и иммунного статуса, может помочь найти новые эффективные фармакологические мишени для более успешной терапии этих заболеваний. Исследование проводилось в рамках развиваемого коллективом направления «Функциональная нейрогеномика патологических состояний».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные. Эксперименты проводили на самцах мышей линии C57BL/6 в возрасте 2,5 мес. с массой тела 26–28 г. Животные были привезены из Питомника лабораторных животных Института биоорганической химии РАН (Пушино, Московская область). Эксперимент был проведён в конвенциональном виварии Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск, Россия). Животные имели постоянный неограниченный доступ к корму (гранулам) и воде и содержались при 12-часовом цикле свет/темнота.

Формирование патологий поведения у самцов мышей. Хронический социальный стресс у мышей формировали с применением модели сенсорного контакта [34], переименованной в последующем в модель хронического социального конфликта [35]. Методика подробно описана в статьях и обзоре Kudryavtseva et al. [36]. В ежедневных агонистических взаимодействиях животные приобретали альтернативный опыт социального поведения – позитивный опыт побед в агонистических взаимодействиях и хронический негативный опыт социальных поражений с агрессивным партнёром.

Для этого животных попарно помещали в экспериментальные клетки (28 × 14 × 10 см), разделённые пополам прозрачной перегородкой с отверстиями, позволявшей мышам видеть, слышать, воспринимать запахи друг друга (сенсорный контакт), но предотвращавшей физическое взаимодействие. Ежедневно во второй половине дня (14:00–17:00 ч) убирали перегородку на 10 минут, что приводило к межсамцовым конфронтациям. Во время первых 2–3 дней в поведенческих тестах выявляли победителей и особей, терпящих поражения при взаимодействии с одним и тем же партнёром. В дальнейшем ежедневно после теста побеждённого самца пересаживали в новую клетку к незнакомому агрессивному партнёру, сидяще-

му за перегородкой. Взаимодействие самцов прекращали, если интенсивные атаки со стороны нападающей особи во время агрессивных столкновений длились не более трёх минут и меньше, устанавливая между ними перегородку и предотвращая физическое повреждение самцов, терпящих поражение.

Для нейрогеномных исследований отбирали животных с наиболее выраженным фенотипом поведения, сформированным в ежедневных агонистических взаимодействиях. В эксперименте были исследованы три группы животных: 1) депрессивные самцы, потерпевшие социальные поражения в течение 20 дней, у которых под влиянием хронического социального стресса развивается смешанное тревожно/депрессивное расстройство с признаками выраженного депрессивноподобного состояния, а также тревоги и страха, оцениваемое многими поведенческими тестами [1–3]; 2) агрессивные самцы с повторным опытом агрессии в течение 20 дней, которые демонстрировали ежедневно гиперактивность и повышенную агрессивность, не поддающуюся коррекции ситуационными факторами [36]; 3) контрольные животные – особи без последовательного опыта агонистических взаимодействий. Животные экспериментальных групп были декапитированы на следующий день после последней конфронтации одновременно с контрольными особями. Гипоталамус извлекали в соответствии с анатомическим атласом мозга (Allen Mouse Brain Atlas; <http://mouse.brain-map.org/static/atlas>). Все образцы помещали в раствор RNAlater («Life Technologies», США) и хранили при температуре –70 °С до секвенирования.

RNA-Seq-анализ. Образцы гипоталамуса самцов мышей были отправлены в ЦКП «Геноаналитика» для секвенирования транскриптома (<http://genoanalytica.ru/>, Москва, Россия). В каждой группе было проанализировано по 3 животных. Все образцы секвенировали отдельно. При анализе использовали более 20 млн прочтений ДНК. мРНК экстрагировали с использованием Dynabeads RNA Purification Kit («Ambion», США). Секвенирование библиотек кДНК было выполнено на платформе Illumina HiSeq 1500 («Illumina Sequencing», США). Программа Cufflinks была использована для оценки уровня экспрессии генов в единицах FPKM (fragments per kilobase of transcript per million mapped reads). Более 30 000 генов были проанализированы. Только аннотированные гены были взяты для последующего анализа.

Дифференциально экспрессирующимися считали гены, уровень экспрессии которых статистически значимо различался у контроль-

ных и подопытных мышей ($p < 0,05$). Решение о статистически значимых различиях экспрессии принималось также с использованием поправки на множественные сравнения (q -значения – скорректированные p -значения по методу Беньямини–Хохберга (FDR)). Для биоинформатической обработки исследуемого массива транскриптомных данных был использован также корреляционный анализ.

Была проанализирована экспрессия генов, ассоциируемых с механизмами апоптоза и канцерогенеза. Гены для анализа были отобраны с использованием баз данных, связанных с процессами клеточной гибели (<http://deathbase.org>; <https://webs.iiitd.edu.in/raghava/apocand/browse.php>), а также по литературным данным (табл. 1; табл. 1 в Приложении). Для исследования были взяты только гены, экспрессия которых была изменена в гипоталамусе у агрессивных и/или депрессивных животных по отношению к контрольному состоянию.

Категории генных онтологий списков дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) определяли с использованием биоинформатического интернет-ресурса DAVID Bioinformatics Resources 6.7 (<http://david.abcc.ncifcrf.gov>). Анализ функций генов, а также биологических процессов, ассоциируемых с этими генами, проводили при помощи базы данных KEGG pathway (<https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>) и GeneCard (<https://www.genecards.org>). Для выделения кластеров ДЭГ, позволяющих оценить взаимосвязь нейрогенных процессов у экспериментальных групп по отношению к контролю, была применена программа XLStat (<https://www.xlstat.com>).

Поиск аналогов генов, ассоциируемых с канцерогенезом и апоптозом, вовлечённых в развитие карциномы лёгких у людей (по литературным данным). С целью поиска возможных периферических маркеров изменённой экспрессии генов канцерогенеза и апоптоза в гипоталамусе у агрессивных и депрессивных мышей был проведён сравнительный анализ состояния генов у больных раком лёгких с использованием баз данных по человеку (www.malacards.org/card/lung_cancer?search=lung%20cancer%20genes), а также генов, изменивших экспрессию в лёгких у больных легочной карциномой (www.malacards.org/search/results?query=lung+cancer+metastasis+gene).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Были исследованы ДЭГ, ассоциируемые с механизмами апоптоза и канцерогенеза в ги-

поталамусе депрессивных и агрессивных мышей с использованием базы данных (<http://deathbase.org>; <https://webs.iiitd.edu.in/raghava/apocand/browse.php>). Были отобраны 230 генов для анализа. У агрессивных самцов (табл. 1; табл. 1 в Приложении) под влиянием позитивного социального опыта в агонистических взаимодействиях у 40 генов изменялась экспрессия по отношению к контролю, из них увеличение экспрессии отмечали у 27 генов (68,5%), снижение – у 13 генов (32,5%). У депрессивных животных под влиянием хронического социального стресса экспрессия была изменена у 62 генов, из них у 38 генов (61%) она была повышена по отношению к контролю, у 24 генов (39%) – снижена.

Общими для обеих экспериментальных групп являются 36 ДЭГ (табл. 1; табл. 1 в Приложении) с однонаправленным изменением показателей ФРКМ. Из них у 26 генов экспрессия была увеличена, у 10 – снижена. Исключением были гены *Casp2*, *Foxp2*, *Opa1* и *Tnfrsf22*, уровень экспрессии которых отличается от контрольного только у агрессивных животных. Экспрессия гена *Casp2* возрастает, в то время как генов *Foxp2*, *Opa1* и *Tnfrsf22* – снижается.

Проведён анализ по выявлению ДЭГ, изменивших экспрессию только у депрессивных самцов мышей. Для этого были выделены 34 ДЭГ с изменённой экспрессией при статистическом уровне значимости $q < 0,05$ у депрессивных животных и $p < 0,05$ – у агрессивных, отличающиеся по показателям ФРКМ от контрольных животных (табл. 2 в Приложении). Оказалось, что только у 13 генов специфически была изменена экспрессия у депрессивных самцов: из них у четырёх генов экспрессия повышалась (*Akt2*, *Cldn5*, *Nos3* и *Siva1*), а у 9 – снижалась (*Aifm1*, *Anxa1*, *Casp8*, *Fastkd2*, *Mcl1*, *Nol4*, *Pycard*, *Sfrp1* и *Stk17b*). При этом большинство генов со сниженной экспрессией вовлечены в механизмы апоптоза. Таким образом, на фоне снижения экспрессии генов, кодирующих белки, ассоциируемые с апоптозом, может происходить усиление канцерогенеза, что и было показано у депрессивных животных.

В то же время было выделено 26 генов, экспрессия которых была изменена у депрессивных, но оставалась неизменной у агрессивных самцов по отношению к контролю: *Aifm1*, *Akt2*, *Akt2*, *Anxa1*, *Bcl2l13*, *Bnip3*, *Casp8*, *Ccar1*, *Cldn5*, *Cldn12*, *Cyld*, *Dpf2*, *Fastkd2*, *Mcl1*, *Nol3*, *Nol4*, *Nomo1*, *Nos1*, *Nos3*, *Pdcd5*, *Ppargc1b*, *Pycard*, *Sfrp1*, *Siva1*, *Stk17b* и *Tnfrsf8* (табл. 1). Из них у 12 генов экспрессия повышалась (*Akt2*, *Akt2*, *Bcl2l13*, *Cldn5*, *Dpf2*, *Nol3*, *Nomo1*, *Nos1*, *Nos3*, *Ppargc1b*, *Siva1* и *Tnfrsf8*), а у 14 – снижалась (*Aifm1*, *Anxa1*,

Bnip3, *Casp8*, *Ccar1*, *Cldn12*, *Cyld*, *Fastkd2*, *Mcl1*, *Nol4*, *Pdcd5*, *Pycard*, *Sfrp1* и *Stk17b*). При этом большинство генов вовлечены в механизмы апоптоза (табл. 1 в Приложении).

Таблица 1. ДЭГ, ассоциируемые с канцерогенезом и апоптозом в гипоталамусе самцов мышей с альтернативным социальным опытом

Ген	К vs А	К vs Д	А vs Д	Ген	К vs А	К vs Д	А vs Д
<i>Aifm1</i>	=	↓↓*		<i>Hrk</i>	↑	↑	
<i>Ak2</i>	=	↑		<i>Mapk1</i>	↓↓	↓↓*	
<i>Akt1</i>	↑	↑↑↑*		<i>Mapk3</i>	↑↑	↑↑↑*	↑
<i>Akt2</i>	=	↑↑*		<i>Mapk8</i>	↓	↓↓*	
<i>Alkbh7</i>	↑	↑↑↑*	↑↑	<i>Mcl1</i>	=	↓↓*	
<i>Anxa1</i>	=	↓↓*	↓↓↓	<i>Nfkbib</i>	↑↑	↑↑↑*	
<i>Arc</i>	↑↑	↑↑↑*	↑↑↑*	<i>Nol3</i>	=	↑	
<i>Avp</i>	↑↑↑*	↑↑↑*		<i>Nol4</i>	=	↓↓*	
<i>Avpi1</i>	↑	↑		<i>Nol8</i>	↓	↓↓↓*	
<i>Bag3</i>	↑↑↑*	↑↑↑*		<i>Nomo1</i>	=	↑	
<i>Bag6</i>	↑↑	↑↑↑*		<i>Nos1</i>	=	↑	
<i>Bax</i>	↑↑	↑↑↑*	↑	<i>Nos3</i>	=	↑↑*	
<i>Bbc3</i>	↑	↑		<i>Nosip</i>	↑	↑↑↑*	↑
<i>Bcl2l1</i>	↑↑	↑↑↑*		<i>Opa1</i>	↓	=	
<i>Bcl2l13</i>	=	↑		<i>Pdcd5</i>	=	↓	
<i>Bnip3</i>	=	↓		<i>Pdcd10</i>	↓↓*	↓↓↓*	
<i>Bok</i>	↑↑*	↑↑↑*		<i>Pomc</i>	↑↑↑*	↑↑↑*	
<i>Casp2</i>	↑	=	↓	<i>Ppargc1b</i>	=	↑	
<i>Casp8</i>	=	↓↓*	↓↓	<i>Pycard</i>	=	↓↓*	↓↓
<i>Casp8ap2</i>	↓↓↓*	↓↓↓*		<i>Sfrp1</i>	=	↓↓↓*	
<i>Ccar1</i>	=	↓		<i>Sfrp5</i>	↑↑↑*	↑↑↑*	
<i>Cldn5</i>	=	↑↑*		<i>Sh3glb1</i>	↓	↓	
<i>Cldn12</i>	=	↓		<i>Siva1</i>	=	↑↑*	
<i>Clip3</i>	↑	↑↑*		<i>Stk3</i>	↓↓	↓↓*	
<i>Cyld</i>	=	↓		<i>Stk17b</i>	=	↓↓*	↓
<i>Dpf1</i>	↑↑	↑↑↑*		<i>Stk19</i>	↑	↑↑↑*	
<i>Dpf2</i>	=	↑		<i>Stk39</i>	↓↓*	↓↓*	
<i>Fasn</i>	↑↑↑*	↑↑↑*		<i>Tnfaip8</i>	↓	↓	
<i>Fastk</i>	↑	↑↑↑*		<i>Tnfrrsf1a</i>	↑↑	↑	
<i>Fastkd2</i>	=	↓↓*		<i>Tnfrrsf8</i>	=	↑	
<i>Foxp2</i>	↓	=		<i>Tnfrrsf22</i>	↓	=	
<i>Foxp4</i>	↑↑↑*	↑↑↑*		<i>Tnfrrsf25</i>	↑↑↑*	↑↑↑*	
<i>Gapdh</i>	↑↑	↑↑↑*		<i>Xiap</i>	↓↓↓*	↓↓↓*	

Примечание. К – контроль; А – агрессивные мыши; Д – депрессивные мыши. ↓ – Снижение экспрессии; ↑ – увеличение экспрессии; = – экспрессия не изменена; ↓ $p < 0,05$; ↓↓ $p < 0,01$; ↓↓↓ $p < 0,001$; ↑ $p < 0,05$; ↑↑ $p < 0,01$; ↑↑↑ $p < 0,001$; * $q < 0,05$.

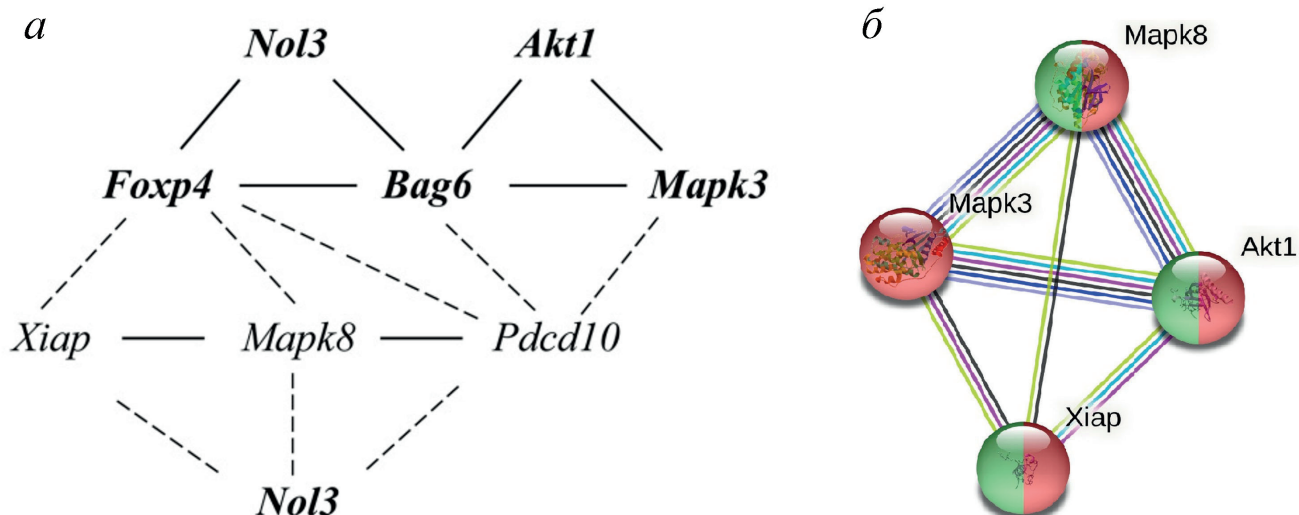


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи функциональной активности ДЭГ. *а* – Пунктирная линия – отрицательная взаимосвязь; сплошная линия – положительная взаимосвязь; обычным шрифтом обозначено снижение экспрессии у конкретного гена; жирным шрифтом – повышение экспрессии. Ген *Nolz* представлен на рисунке дважды для удобства представления. *б* – Наибольшее число взаимосвязей, согласно базе данных String (string-db.org), было установлено для генов *Akt1*, *Mapk3*, *Mapk8* и *Xiap*

Также было проведено сравнение выраженности экспрессии генов у агрессивных и депрессивных мышей (табл. 1 в Приложении) по отношению друг к другу. Различия по этому показателю были обнаружены у 10 ДЭГ. По сравнению с агрессивными животными, у депрессивных самцов гены *Arc*, *Vax* и *Nosip*, кодирующие регуляторные молекулы, и гены *Alkbh7* и *Mapk3*, кодирующие белки-ферменты, демонстрируют повышенный уровень экспрессии; а гены *Casp2*, *Casp8* и *Stk17b*, кодирующие белки-ферменты, а также *Anxa1*, кодирующий регуляторный белок, и *Pycard*, кодирующий транскрипционный фактор, – пониженный.

Корреляционный анализ. В табл. 3 в Приложении приведено общее число корреляционных зависимостей между ДЭГ у трёх групп – контроль, агрессивные и депрессивные самцы. Для дальнейшего рассмотрения были отображены гены *Akt1*, *Bag6*, *Foxp4*, *Mapk3*, *Mapk8*, *Nolz*, *Pcd10* и *Xiap*, для которых было показано максимальное количество корреляций с другими генами (при $r \geq 0,95$ и $r \leq -0,95$). Эти гены в дальнейшем анализе рассматривались в качестве возможных кандидатов на роль координирующих генов, участвующих в формировании психосоматических патологий под влиянием хронического социального конфликта. В табл. 2 представлены ДЭГ, имеющие хотя бы одну корреляцию с одним из высоко коррелирующих генов. Кроме того, на рис. 2 можно видеть, что выделяются 2 группы координирующих генов: *Akt1*, *Bag6*, *Foxp4*, *Mapk3* и *Nolz*, экспрессия которых была увеличена; и *Mapk8*, *Pcd10*, *Xiap*, экспрессия которых снижалась. Гены каждой

группы коррелируют между собой положительно. Между уровнями экспрессии генов, относящихся к разным кластерам, наблюдается отрицательная корреляция. Показаны отрицательные корреляции с генами *Mapk8*, *Xiap* и *Pcd10* и положительные – с *Foxp4* и *Bag6*.

Агломеративная иерархическая кластеризация ДЭГ. Был проведён анализ по визуализации иерархической кластеризации ДЭГ в группах агрессивных и депрессивных мышей в сравнительном аспекте с контрольной группой. В результате анализа данных по депрессивным животным были выделены 3 кластера (рис. 3; табл. 4 в Приложении), включающие кластер из 24 ДЭГ со сниженной экспрессией и 2 кластера генов, экспрессия которых повышалась (34 и 4 гена). В кластер генов со сниженной экспрессией попадают *Pcd10*, *Mapk8* и *Xiap*, которые могут рассматриваться как координирующие взаимодействие других генов. В кластер с генами, у которых экспрессия повышалась, попадают *Akt1*, *Bag6*, *Foxp4*, *Mapk3* и *Nolz*, и, что характерно, все они относятся к одному кластеру из двух (большему).

У агрессивных животных были также выделены 3 кластера (рис. 4; табл. 4 в Приложении), включающие кластер из 27 генов с повышенной экспрессией и 2 кластера, экспрессия у которых снижалась – 4 и 9 ДЭГ. Что касается «координирующих» генов, то здесь наблюдается то же, что и у депрессивных животных: *Pcd10*, *Mapk8* и *Xiap* попадают в один кластер снизивших экспрессию ДЭГ. В кластер с увеличившими экспрессию генами попадают *Akt1*, *Bag6*, *Foxp4* и *Mapk3*.

Таблица 2. Коэффициенты корреляций между экспрессией генов, кодирующие белки, вовлечённые в координацию механизмов канцерогенеза и апоптоза

	<i>Akt1</i>	<i>Bag6</i>	<i>Foxp4</i>	<i>Mapk3</i>	<i>Mapk8</i>	<i>Nol3</i>	<i>Pcd10</i>	<i>Xiap</i>
<i>Akt1</i>	1,000	0,958	0,896	0,975	-0,844	0,864	-0,944	-0,864
<i>Alkbh7</i>	0,982	0,952	0,883	0,956	-0,838	0,870	-0,915	-0,853
<i>Avp1</i>	0,844	0,876	0,954	0,849	-0,871	0,888	-0,908	-0,865
<i>Bag3</i>	0,872	0,930	0,957	0,935	-0,963	0,926	-0,970	-0,950
<i>Bag6</i>	0,958	1,000	0,961	0,983	-0,930	0,954	-0,988	-0,918
<i>Bax</i>	0,919	0,928	0,874	0,958	-0,908	0,864	-0,931	-0,905
<i>Bcl2l1</i>	0,966	0,940	0,864	0,952	-0,814	0,825	-0,942	-0,839
<i>Cldn12</i>	-0,803	-0,886	-0,944	-0,896	0,985	-0,952	0,913	0,955
<i>Clip3</i>	0,842	0,925	0,985	0,916	-0,968	0,982	-0,956	-0,945
<i>Cyld</i>	-0,850	-0,901	-0,930	-0,932	0,979	-0,945	0,920	0,981
<i>Dpf1</i>	0,884	0,928	0,929	0,893	-0,857	0,868	-0,950	-0,818
<i>Fasn</i>	0,979	0,937	0,835	0,949	-0,786	0,819	-0,907	-0,824
<i>Foxp4</i>	0,896	0,961	1,000	0,942	-0,966	0,982	-0,977	-0,953
<i>Mapk1</i>	-0,858	-0,901	-0,935	-0,930	0,960	-0,923	0,940	0,980
<i>Mapk3</i>	0,975	0,983	0,942	1,000	-0,930	0,934	-0,981	-0,930
<i>Mapk8</i>	-0,844	-0,930	-0,966	-0,930	1,000	-0,971	0,950	0,973
<i>Nfkbib</i>	0,952	0,989	0,959	0,967	-0,921	0,938	-0,980	-0,930
<i>Nol3</i>	0,864	0,954	0,982	0,934	-0,971	1,000	-0,957	-0,955
<i>Nomo1</i>	0,967	0,959	0,916	0,977	-0,891	0,917	-0,943	-0,883
<i>Nosip</i>	0,977	0,982	0,945	0,990	-0,922	0,936	-0,969	-0,918
<i>Pcd10</i>	-0,944	-0,988	-0,977	-0,981	0,950	-0,957	1,000	0,936
<i>Tnfaip8</i>	-0,856	-0,913	-0,940	-0,928	0,959	-0,960	0,806	0,991
<i>Tnfrsf25</i>	0,898	0,937	0,925	0,953	-0,947	0,941	0,248	-0,983
<i>Xiap</i>	-0,864	-0,918	-0,953	-0,930	0,973	-0,955	0,936	1,000

Примечание. Жирным шрифтом выделены корреляции с уровнем статистической значимости $p \leq 0,001$. Светло-серым выделены отрицательные корреляции при $r \leq -0,950$, темно-серым – положительные при $r \geq 0,950$.

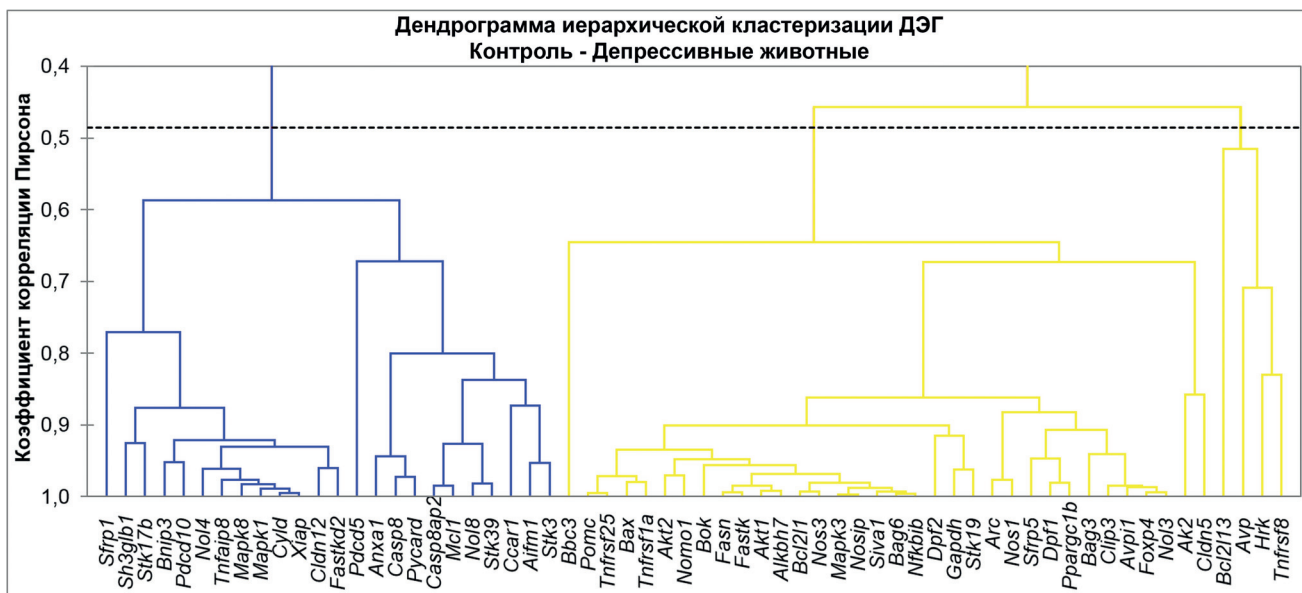


Рис. 3. Дендрограмма иерархической кластеризации ДЭГ в гипоталамусе депрессивных самцов. Темно-серым цветом выделены гены со сниженной экспрессией, светло-серым цветом — гены с повышенной экспрессией

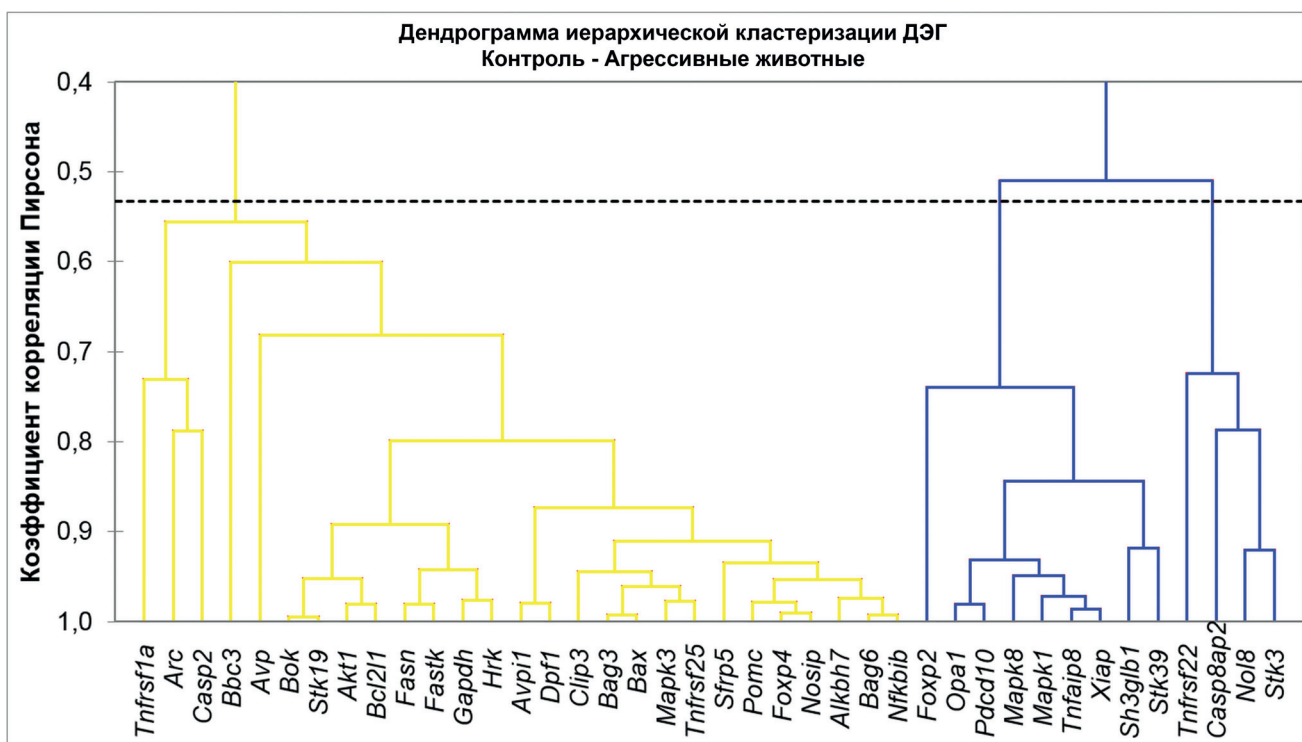


Рис. 4. Дендрограмма иерархической кластеризации ДЭГ в гипоталамусе агрессивных самцов. Темно-серым цветом выделены гены со сниженной экспрессией, светло-серым цветом — гены с повышенной экспрессией

Согласно связям, представленным на дендрограммах, среди ДЭГ, предполагаемых в качестве координирующих, существует несколько возможных взаимоотношений. Так, например, ген *Akt1* кластеризуется с геном *Bcl2l1* у агрессивных и депрессивных животных и с геном *Alkbh7* — у депрессивных мышей; *Foxp4* кластеризуется с геном *Nosip* у агрессивных самцов и с геном *Avp1* — у депрессивных жи-

вотных; ген *Mapk3* — с геном *Tnfrsf25* (у агрессивных самцов) и с геном *Nosip* (у депрессивных животных); ген *Pdcd10* — с *Opa1* (у агрессивных самцов) и с геном *Bnip3* (у депрессивных самцов). В то же время ген *Bag6* тесно взаимосвязан с геном *Nfkbib* у обеих групп животных; а ген *Mapk8* — с генами *Mapk1*, *Tnfrsf8*, и *Xiap* (у агрессивных самцов) и с генами *Mapk1*, *Cyld* и *Xiap* — у депрессивных самцов.

Предварительный вывод из сопоставлений кластеризации у двух групп экспериментальных животных: экспрессия генов может изменяться в зависимости от нейрогеномного окружения, которое у агрессивных и депрессивных самцов по многим показателям различается.

ДЭГ, вовлечённые в метаболические пути, согласно базе данных KEGG. С использованием базы данных KEGG (<https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>) были выделены метаболические пути, в работе которых принимают участие ДЭГ, выявленные в нашем исследовании: 2 гена кодируют сигнальные молекулы, 5 генов являются транскрипционными факторами, 22 ДЭГ кодируют белки-ферменты. Самой многочисленной является группа генов (29 ДЭГ), кодирующих регуляторные белки, вовлечённые в различные внутриклеточные процессы (табл. 5 в Приложении).

Все метаболические пути связаны с механизмами канцерогенеза и апоптоза либо с заболеваниями, в патогенез которых входят эти процессы как в периферических органах, так и в головном мозге. В частности, пути, связанные с развитием паразитарных и инфекционных заболеваний, таких как токсоплазмоз, легионеллёз, туберкулёз, при которых отмечается повышенная клеточная гибель в поражённых органах. Также обнаружены метаболические пути заболеваний, чья основная патология вызывается именно апоптозными процессами, как в случае амиотрофического латерального склероза, неалкогольных повреждений печени или болезни Альцгеймера. Исследуемые гены вовлечены также в функционирование сигнальных путей, регулирующих апоптоз – p53, NF-κappa B, сфинголипидный сигнальный путь. Участие ДЭГ в процессах, связанных не только с апоптозом, наиболее часто выявляется для генов *Aifm1*, *Akt1*, *Akt2*, *Bax*, *Bcl2l1*, *Casp2*, *Casp8*, *Cyld*, *Cldn5*, *Hrk*, *Mapk1*, *Mapk3*, *Mapk8*, *Nos3*, *Nfkb1b*, *Pycard*, *Pomc*, *Tnfrsf1a*, *Xiap* и др. (табл. 5 в Приложении).

Наибольший уровень экспрессии (> 40–50 ФРКМ) показан для генов *Akt* (50,2), *Alkph7* (47,4), *Avp* (439,9), *Vag6* (53,9), *Clip3* (153,5), *Gapdh* (320,6), *Mapk1* (57,95), *Mapk3* (69,8), *Pdcd5* (68,6), *Pomc* (61,6) (табл. 1 в Приложении).

Сравнительный анализ генов, ассоциированных с канцерогенезом и апоптозом в гипоталамусе депрессивных животных, и состояния генов у больных с лёгочной карциномой (по литературным данным). С использованием баз данных по человеку (www.malacards.org/) было исследовано изменённое состояние генов в разных тканях, а также непосредственно в лёгких у больных с лёгочной карциномой. У людей к генам, ассоциируемым с раком лёгких, согласно базе

данных (MGI Mouse Phenotypes related to Lung Cancer), относятся около 216 генов, среди которых были отобраны для анализа топ-гены с неоднократно подтверждёнными результатами: *Akt1*, *Alk*, *Braf*, *Casp8*, *Cyp2a6*, *Egfr*, *ErbB2*, *Ercc6*, *Faslg*, *Kras*, *Irf1*, *Pik3ca*, *Prkn* и *Slc22a18* для сравнительного анализа с ДЭГ, обнаруженными в гипоталамусе мыши.

Среди ДЭГ в гипоталамусе депрессивных животных были найдены сходные гены (табл. 6 в Приложении) семейств *Akt* (*Akt1*, *Akt2*, *Akt1s1*), *Alkb* (*Alkbh7*), *Casp* (*Casp2*, *Casp8*, *Casp8ap2*), *Irf2bp* (*Irf2bpl*, *Irf2bp1*, *Irf5*, *Irf9*), *Ercc* (*Ercc1*, *Ercc2*, *Ercc4*), а также гены *Braf*, *Pik3ca* и *ErbB2i*. У агрессивных животных была обнаружена аналогичная тенденция, однако количество генов было меньшим: *Akt1*, *Akt1s1*, *Aqp4*, *Braf*, *Casp8ap2*, *ErbB2ip*, *Irf1*, *Irf2bpl*, *Irf2bp1* и *Kras*.

Кроме того, по сравнению с тканью здоровых лёгких у пациентов с диагнозом рак лёгких (Lung cancer) в лёгочной ткани были обнаружены в числе топ 10 ДЭГ – *Adh1b*, *Ager*, *Aqp4*, *Cldn18*, *Clic5*, *Cyp4b1*, *Krt6a*, *Mmp12*, *Sftpc* и *Spr1b*. Дифференциальная экспрессия сходных генов была обнаружена и у депрессивных животных в гипоталамусе – *Ager*, *Aqp4*, *Cyp4a14*, семейств *Cldn* (*Cldn5*, *Cldn12*), *Clic* (*Clic1*, *Clic5*) и *Mmp* (*Mmp15*, *Mmp17*). У агрессивных животных это были гены семейств *Clic* (*Clic5*, *Clic6*), *Cyp* (*Cyp4a15*, *Cyp46a1*) и *Mmp* (*Mmp16*, *Mmp17*), а также *Adh5*, *Aqp4*, *Cldn9*, *Krtcap2* и *Krt9* (табл. 6 в Приложении). Все эти данные могут свидетельствовать о том, что в мозге, в частности в гипоталамусе, изменения экспрессии генов под влиянием хронического социального стресса могут в той или иной степени соответствовать изменениям в периферических тканях. Однако этот вывод нуждается в экспериментальном подтверждении.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее было показано, что хронический стресс различной этиологии может вызывать апоптоз в культурах клеток гипоталамуса [37, 38]. Полученные нами данные также позволяют предположить, что хронический социальный стресс может быть причиной изменения экспрессии генов, ассоциируемых с апоптозом и канцерогенезом в гипоталамусе у животных, вступающих в конфликтные взаимодействия. При этом у самцов с негативным социальным опытом, сопровождающимся развитием депрессивноподобного состояния [1], показаны изменения экспрессии большего числа генов,

чем у агрессивных самцов с позитивным социальным опытом. Характерно, что подобная тенденция была выявлена и для других отделов мозга и других групп генов, например, кодирующих белки, участвующие в работе нейромедиаторных систем, митохондриальных, коллагеновых, рибосомальных генов и др. [22–28, 39].

Показано, что, за исключением генов *Tnfrsf22*, *Foxp2*, *Opa1* и *Casp2*, экспрессия которых изменялась только под влиянием повторного опыта агрессии, у всех других генов экспрессия была изменена в гипоталамусе у обеих групп одинаково, не отличаясь по большинству ДЭГ. В то же время были обнаружены значимые отличия в уровне экспрессии генов *Alkbh7*, *Anxa1*, *Arc*, *Bax*, *Casp2*, *Casp8*, *Mapk3*, *Nosip*, *Pycard* и *Sik17b* между экспериментальными группами, что позволяет предположить их возможную роль в развитии более интенсивных процессов канцерогенеза у депрессивных животных.

Однако необходимо обратить внимание также на те гены, экспрессия которых не изменялась у агрессивных животных, но изменялась у депрессивных. Среди них присутствуют общепризнанные семейства генов, для которых неоднократно было подтверждено участие в процессах канцерогенеза и/или апоптоза. Так, известно, что каспаза, белок, кодируемый геном *Casp8*, является инициатором запуска апоптоза по внутреннему механизму и некроптоза, в то время как недостаток этого фермента приводит к воспалительным процессам [40]. Проапоптотная активность показана для белка, кодируемого геном *Scar1*, являющегося стимулятором супрессора опухолей p53 [41]. Для белка синтазы оксида азота, кодируемого геном *Nos1*, наоборот характерна антиапоптотная активность [42]. Как об антиапоптотных агентах, говорят также и о белках, кодируемых генами *Mcl1* и *Bcl* [43], хотя есть сведения, что на функционирование *Mcl1* может влиять альтернативный сплайсинг, превращая его то в антиапоптотный, то в проапоптотный агент. Возможно, именно белки, кодируемые этими генами или какими-то из них, оказывают, находясь в изменённом состоянии, стимулирующее влияние на метастазирование опухоли, показанное нами у депрессивных животных в эксперименте [12–14].

Мы проанализировали ДЭГ *Akt1*, *Bag6*, *Foxp4*, *Mapk3*, *Mapk8*, *Nol3*, *Pdcd10* и *Xiap*, для которых было показано наибольшее количество корреляций с экспрессией других ДЭГ со значением коэффициента корреляции $r \geq 0,950$ и $r \leq -0,950$, так как предположили, что они могут претендовать на роль генов, в наибольшей степени кодирующих белки, обеспечивающие скоординированность процессов изменения

экспрессии генов канцерогенеза и апоптоза при развитии иммунопатологии и взаимосвязанного с ней канцерогенеза. Так, ген *Akt1* кодирует внутриклеточный фермент, РАС-альфа – серин-треониновую протеинкиназу, для которой показано участие в процессах клеточного роста, пролиферации, а также в процессах ангиогенеза. Киназа АКТ1 вовлечена в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток. Мутации гена *Akt1* обнаружены в случаях рака молочной железы, рака толстой кишки, аденокарциномы лёгкого [44].

Ген *Bag6* кодирует белки, которые положительно регулируют апоптоз, взаимодействуя с проапоптотическим фактором AIFM1 и стабилизируя его. Контролируя устойчивую экспрессию рецептора IGF1R, он косвенно регулирует сигнальный путь рецептора инсулиноподобного фактора роста [45]. Для гена *Foxp4* показана важная роль в развитии раковых заболеваний. Он способствует клеточной пролиферации, миграции, а также инвазии [46]. Также на роль генов-«координаторов» претендуют два представителя семейства *Mapk*, кодирующие митоген-активированные киназы *Mapk3* и *Mapk8*, относящиеся к группе мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы. Хотя для гена *Mapk3* более характерно участие в других физиологических процессах и в развитии различных патологических состояний, тем не менее известно, что для многих форм рака отмечено изменение уровня экспрессии этого гена [44]. *Mapk8* традиционно рассматривается в качестве гена, активация которого фактором некроза опухоли способна влиять на апоптоз [47]. В то же время известно, что для белка, кодируемого этим геном, показан и антиапоптотный эффект, приводящий даже к снижению эффективности противоопухолевой терапии [48]. Кроме того, белки, кодируемые этим геном, могут способствовать росту опухоли [49].

Ген *Nol3* кодирует белок, который является общепризнанным ингибитором апоптоза [50]. Ингибирование может происходить как за счёт блокировки каспаз – белков-эффекторов апоптоза, так и за счёт блокировки комплекса DISC (death-inducing signaling complex), индуцирующего апоптоз. Белки, кодируемые геном *Pdcd10*, выполняют большое количество внутриклеточных функций, таких как образование межклеточных сцеплений цитоскелета, экзоцитоз и ангиогенез. Они участвуют также в регуляции сигнальных путей [51]. Известно, что под действием оксидативного стресса белки, коди-

руемые геном *Pdcd10*, взаимодействуют с серин-треониновой киназой STK25, что приводит к активации апоптоза [52]. В то же время известно, что этот ген может участвовать в усилении роста метастазов [53], что обычно связывают со снижением апоптоза. Показана двойная роль этого гена в формировании нечувствительности к противораковой терапии [54].

Антиапоптотный эффект белка, кодируемого геном *Xiap*, установлен давно и подтверждается новейшими исследованиями [55, 56]. Его антиапоптотные свойства используются для разработки более чувствительных методов противораковой терапии, способной вызывать апоптоз только в опухолевых клетках [57]. Полагают, что снижение апоптоза является одной из причин усиления пролиферации клеток, и, следовательно, ведёт к канцерогенезу [58]. Об этом же свидетельствуют наши данные по выявлению генов, у которых специфически была изменена экспрессия только у депрессивных животных.

Таким образом, мы можем предположить, что однонаправленное изменение экспрессии изученных генов у животных с альтернативным социальным опытом в агонистических взаимодействиях является следствием неспецифической реакции на стресс, которому подвержены обе группы экспериментальных животных с большей выраженностью изменений у депрессивных животных. Изменение экспрессии уникальных для депрессивных самцов генов является результатом более жёсткого социального стресса, связанного не только с агонистическими столкновениями, но также с развитием психоэмоционального расстройства. И в то же время неизменяющаяся экспрессия некоторых генов, отмеченная у агрессивных животных со сниженным ростом метастазов, и специфически сниженная экспрессия только у депрессивных самцов может быть свидетельством важной роли этих генов в стимуляции канцерогенеза.

Иерархическая кластеризация ДЭГ в каждой группе агрессивных и депрессивных животных позволяет выдвинуть предположение о зависимости функционирования гена от нейрoхимического окружения, определяемого развитием той или иной патологии в нашем случае в гипоталамусе, которые могут работать по-разному в кооперации с разными генами. Тем не менее эти выводы необходимо подкрепить как теоретически, так и экспериментально.

Полученные нейрогеномные данные, свидетельствующие о возможном снижении апоптоза, как фактора, способствующего усиленному канцерогенезу, могут, на наш взгляд, внести вклад в понимание полученных ранее результатов о выраженном и воспроизводимом влиянии

социального статуса на скорость роста пересаженных первичных опухолей или их естественное метастазирование в лёгких у мышей с негативным и позитивным социальным опытом [12–14, 59, 60].

Гипотеза, отвечающая на вопрос, но и требующая доказательств. Неизбежно встаёт вопрос: могут ли обнаруженные нами изменения экспрессии генов канцерогенеза и апоптоза в гипоталамусе у экспериментальных животных отражать некие изменения в периферических тканях и органах и, в частности, в опухолях?

Скорее всего, это возможно, если предположить скоординированность этих процессов в мозге и периферических тканях (например, в лёгких) в том случае, если у генов изменяется экспрессия под влиянием одного и того же фактора, например кортикостероидов, других гормонов или нейротрансмиттеров, выделяющихся в кровь под влиянием какого-либо воздействия, в нашем случае, хронического социального стресса. Это можно было бы подтвердить, проведя одновременно исследование изменений экспрессии генов канцерогенеза и апоптоза в гипоталамусе и в ткани карциномы лёгких с увеличенным числом метастазов. Если так, то эти данные позволили бы найти периферические маркеры изменяющейся экспрессии генов в мозге.

С использованием литературных данных мы провели сравнительный анализ между изменённой экспрессией генов канцерогенеза и апоптоза в гипоталамусе у депрессивных животных и состоянием топ-генов у больных с карциномой лёгких. Данные подробно изложены в разделе «Результаты исследования» (табл. 6 в Приложении). Анализ показал, что по крайней мере гены *Akt1*, *Braf*, *Casp8*, *ErbB2*, *Erc6*, *Irf1*, *Kras* и *Pik3ca*, изменения экспрессии которых отмечены в гипоталамусе у депрессивных животных, участвуют в росте опухоли, а экспрессия генов *Ager*, *Clic5* и *Aqp4* изменена у больных с опухолью лёгких. Эти находки являются косвенным доказательством того, что в головном мозге, в частности в гипоталамусе, изменённая экспрессия генов может в определённой степени соответствовать таким изменениям в периферических тканях. Однако эта гипотеза нуждается в экспериментальном подтверждении.

Кроме этого, очевидно и неоднократно показано, что на рост и метастазирование опухоли может влиять психоэмоциональный статус индивида через модификацию его иммунной реактивности. Имеются многочисленные данные, в том числе полученные во многих наших экспериментах, подтверждающие развитие

психогенного иммунодефицита у депрессивных животных под влиянием хронического социального стресса, влияющего на рост опухолей [4, 6, 7, 10, 61–65]. Таким образом, возможным объяснением повышенного количества метастазов в лёгких у депрессивных мышей в наших экспериментах может быть снижение иммунитета. В этом случае метастазирование опухоли будет меньше у агрессивных животных, для которых предполагается развитие аутоиммунного заболевания, сопровождающегося усилением иммунной реактивности [4, 66, 67]. Однако, маловероятно, что состояние иммунитета является основным фактором, определяющим процессы метастазирования в этих экспериментах.

Можно предположить также, что разная интенсивность метастазирования опухоли у агрессивных и депрессивных мышей может быть следствием различий их нейроэндокринного статуса, так как мозговая деятельность по-разному изменяется под влиянием повторного позитивного и негативного социального опыта в ежедневных агонистических взаимодействиях [10, 35]. Нейротрансмиттеры могут влиять на секрецию гормонов и таким образом приводить к различным изменениям функций надпочечников и андрогенов у самцов мышей с противоположным типом социального поведения. Некоторые нейроэндокринные факторы могут выступать в роли своеобразных факторов роста и модифицировать развитие опухолей и метастазирование как путём прямого действия на опухолевые клетки, так и опосредованно через влияние на сосудистое русло органов-мишеней для метастазирования. Большое количество физиологических особенностей, таких как активность тканевых макрофагов и НК-клеток, проницаемость эндотелиальных капилляров, тонус и скорость васкуляризации и др., которые подвергаются нейроэндокринной регуляции, могут влиять на колонизацию опухолевыми клетками органов-мишеней и частоту метастазов [63, 68–70]. Имеется ряд работ, указывающих на то, что усиленное метастазирование опухоли у депрессивных животных купируется антагонистами рецепторов некоторых нейромедиаторов [71–74]. Наши результаты по фармакологической коррекции эмоционального статуса с помощью анксиолитика диазепама [8, 14, 60] или этанола [59], которые снижали уровень тревожности у депрессивных самцов мышей и при этом предотвращали развитие иммунных нарушений, свидетельствуют о тесной взаимосвязи этих процессов. В то же время активация иммунной системы с помощью хронического введения ронколейкина не влияла на этот процесс [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический опыт агонистических взаимодействий вызывает в гипоталамусе изменение экспрессии большого числа генов, кодирующих белки, ассоциируемые с механизмами канцерогенеза и апоптоза, как у животных со смешанным тревожно/депрессивным расстройством, сформированным под влиянием хронического социального стресса, так и у агрессивных животных с повторным позитивным социальным опытом. В результате анализа были выделены гены (*Akt1*, *Bag6*, *Foxp4*, *Mapk3*, *Mapk8*, *Nol3*, *Pdcd10* и *Xiap*), экспрессия которых максимально коррелировала с экспрессией других генов, свидетельствуя о скоординированности нейрогеномных процессов в этом отделе мозга. Эти гены представляют интерес для дальнейшего более подробного изучения с целью разработки методов фармакологической коррекции соматических нарушений, формирующихся под влиянием хронического социального стресса и поиска периферических маркеров нейрогеномных изменений.

Вклад авторов. Галямина А.Г., Смагин Д.А., Коваленко И.Л. — проведение экспериментов; Редина О.Е., Бабенко В.Н. — обсуждение результатов исследования; Кудрявцева Н.Н., Галямина А.Г., Смагин Д.А. — написание текста; Кудрявцева Н.Н. — концепция.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-75-10095).

Благодарности. Авторы благодарны ЦКП Геноаналитика (<http://genoanalytica.ru/>, Москва, Россия) за проведение технологической части эксперимента и первичный статистический анализ. Авторы также благодарны Н.А. Шевчуку за коррекцию английской версии манускрипта (shevchuk-editing.com).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Все экспериментальные процедуры осуществляли в соответствии с международными правилами проведения экспериментов с животными (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes). Применяемые методики для изучения поведения у мышей были одобрены Научной комиссией № 9 Института цитологии и генетики СО РАН (Март, 24, 2010, N 613).

Дополнительные материалы. Приложение к статье опубликовано на сайте журнала «Биохимия» (<https://biochemistry.moscow.com>).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kudryavtseva, N. N., Bakshtanovskaya, I. V., Koryakina, L. A. (1991) Social model of depression in mice of C57BL/6J strain, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **38**, 315-320, doi: 10.1016/0091-3057(91)90284-9.
2. Galyamina, A. G., Kovalenko, I. L., Smagin, D. A., and Kudryavtseva, N. N. (2017). Interaction of depression and anxiety in the development of mixed anxiety/depression disorder. Experimental studies of the mechanisms of comorbidity, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **47**, 699-713, doi: 10.1007/s11055-017-0458-3.
3. Kudryavtseva, N. N. (2021) Development of mixed anxiety/depression-like state as a consequence of chronic anxiety: review of experimental data, *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, **54**, 125-152, doi: 10.1007/7854_2021_248.
4. Devoino, L. V., Alperina, E. L., Kudryavtseva, N. N., and Popova, N. K. (1993) Immune responses in male mice with aggressive and submissive behavior patterns: strain differences, *Brain. Behav. Immun.*, **7**, 91-96, doi: 10.1006/brbi.1993.1009.
5. Devoino, L., Idova, G., Alperina, E., and Cheido, M. (1994) Brain neuromediator systems in the immune response control: pharmacological analysis of pre- and postsynaptic mechanisms, *Brain Res.*, **633**, 267-274, doi: 10.1016/0006-8993(94)91548-2.
6. Попова Н. А., Ильницкая С. И., Колесникова Л. А., Каледин, В. И., Кудрявцева, Н. Н. (1996) Влияние социального конфликта на некоторые параметры неспецифической резистентности у мышей, *Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова*, **82**, 12-17.
7. Тендитник М. В., Шурлыгина А. В., Мельникова Е. В., Кудрявцева Н. Н., Труфакин В. А. (2004) Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов иммунокомпетентных органов мышей под влиянием хронического социального стресса, *Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова*, **90**, 1522-1529.
8. Тендитник М. В., Шурлыгина А. И., Мельникова Е. В., Пантелеева Н. Г., Смагин Д. А., и др. (2010) Эффекты диазепам на субпопуляционный состав лимфоцитов иммунокомпетентных органов тревожных самцов мышей, *Бюлл. СО РАМН*, **30**, 46-50.
9. Gryazeva, N. I. Shurlygina, A. V. Verbitskaya, L. V. Mel'nikova, E. V. Kudryavtseva, N. N., et al. (2001) Changes in various measures of immune status in mice subject to chronic social conflict, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **31**, 1, 75-81, doi: 10.1023/a:1026634532698.
10. Kudryavtseva, N. N., Shurlygina, A. V., Galyamina, A. G., Smagin, D. A., Popova, N. A., et al. (2019). Immunopathology of mixed anxiety/depression disorder: An experimental approach to studies of immunodeficiency state (review), *Neurosci. Behav. Physiol.*, **49**, 384-398, doi: 10.1007/s11055-019-00745-9.
11. Кудрявцева Н. Н., Шурлыгина А. В., Мельникова Е. В., Тендитник М. В., Бондарь Н.П., и др. (2011) Нарушение клеточного цикла в тимусе и селезенке у самцов мышей под влиянием хронического социального стресса: эффекты диазепам, *Бюлл. Экспер. Биол. Мед.*, **151**, 391-394, doi: 10.1007/s10517-011-1343-7.
12. Каледин В. И., Кудрявцева Н. Н. (1992) Социальный конфликт и рост опухоли, *Доклад. Ак. Наук*, **234**, 1117-1120.
13. Каледин В. И., Тендитник М. В., Николин В. П., Попова Н. А., Кудрявцева Н. Н. (2006) Влияние психоэмоционального состояния на рост и метастазирование опухоли Льюис у мышей, *Докл. Биол. Наук*, **406**, 57-59.
14. Kudryavtseva, N. N., Tenditnik, M. V., Nikolin, V. P., Popova, N. A., and Kaledin, V. I. (2007) The influence of psychoemotional status on metastasis of Lewis lung carcinoma and hepatocarcinoma-29 in mice of C57BL/6J and CBA/Lac strains, *Exp. Oncol.*, **29**, 35-38.
15. Dubois, C., Vanden Abeele, F., and Prevarskaya, N. (2013) Targeting apoptosis by the remodeling of calcium-transporting proteins in cancerogenesis, *FEBS J.*, **280**, 5500-5510, doi: 10.1111/febs.12246.
16. Kędzierska, H., and Piekiełko-Witkowska, A. (2017) Splicing factors of SR and hnRNP families as regulators of apoptosis in cancer, *Cancer Lett.*, **396**, 53-65, doi: 10.1016/j.canlet.2017.03.013.
17. Hanahan, D., and Weinberg, R. A. (2000) The hallmarks of cancer, *Cell*, **100**, 57-70, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
18. Gross, A. L., Gallo, J. J., and Eaton, W. W. (2010) Depression and cancer risk: 24 years of follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area sample, *Cancer Causes Control*, **21**, 191-199, doi: 10.1007/s10552-009-9449-1.
19. Jia, Y., Li, F., Liu, Y. F., Zhao, J. P., Leng, M. M., et al. (2017) Depression and cancer risk: a systematic review and meta-analysis, *Public Health*, **149**, 138-148, doi: 10.1016/j.puhe.2017.04.026.
20. McEwen, B. S. (2016) Stress-induced remodeling of hippocampal CA3 pyramidal neurons, *Brain Res.*, **1645**, 50-54, doi: 10.1016/j.brainres.2015.12.043.
21. Patel, D., Anilkumar, S., Chattarji, S., and Buwalda, B. (2018) Repeated social stress leads to contrasting patterns of structural plasticity in the amygdala and hippocampus, *Behav. Brain Res.*, **347**, 314-324, doi: 10.1016/j.bbr.2018.03.034.
22. Коваленко И. Л., Смагин Д. А., Галямина А. Г., Орлов Ю. Л., Кудрявцева Н. Н. (2016) Изменение экспрессии дофаминергических генов в структурах мозга самцов мышей под влиянием хронического социального стресса: данные RNA-seq, *Мол. Биол.*, **50**, 184-187, doi: 10.18699/VJ20.42-о.
23. Babenko, V. N., Smagin, D. A., Kovalenko, I. L., Galyamina, A. G., and Kudryavtseva, N. N. (2020). Differentially expressed genes of the *Slc6a* family as markers of altered brain neurotransmitter system function in pathological states in mice, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **50**, 199-209, doi: 10.1007/s11055-019-00888-9.
24. Kudryavtseva, N. N., Smagin, D. A., Kovalenko, I. L., Galyamina, A. G., Vishnivetskaya, G. B., et al. (2017) Serotonergic genes in the development of anxiety/depression-like state and pathology of aggressive behavior in male mice: RNA-seq data, *Mol. Biol.*, **51**, 251-262, doi: 10.7868/S0026898417020136.

25. Smagin, D. A., Kovalenko, I. L., Galyamina, A. G., Bragin, A. O., Orlov, Y. L., et al. (2016) Dysfunction in ribosomal gene expression in the hypothalamus and hippocampus following chronic social defeat stress in male mice as revealed by RNA-Seq, *Neural Plast.*, **2016**, 3289187, doi: 10.1155/2016/3289187.
26. Smagin, D. A., Galyamina, A. G., Kovalenko, I. L., Babenko, V. N., and Kudryavtseva, N. N. (2019) Aberrant expression of collagen gene family in the brain regions of male mice with behavioral psychopathologies induced by chronic agonistic interactions, *Biomed. Res. Int.*, **2019**, 7276389, doi: 10.1155/2019/7276389.
27. Redina, O., Babenko, V., Smagin, D., Kovalenko, I., Galyamina, A., et al. (2020) Gene expression changes in the ventral tegmental area of male mice with alternative social behavior experience in chronic agonistic interactions, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 6599, doi: 10.3390/ijms21186599.
28. Redina, O. E., Babenko, V. N., Smagin, D. A., Kovalenko, I. L., Galyamina, A. G., et al. (2021) Correlation of expression changes between genes controlling 5-HT synthesis and genes *Crh* and *Trh* in the midbrain raphe nuclei of chronically aggressive and defeated male mice, *Genes (Basel)*, **12**, 1811, doi: 10.3390/genes12111811.
29. Troubat, R., Barone, P., Leman, S., Desmidt, T., Cressant, A., et al. (2021) Neuroinflammation and depression: A review, *Eur. J. Neurosci.*, **53**, 151-171, doi: 10.1111/ejn.14720.
30. Juruena, M. F., Bocharova, M., Agustini, B., and Young, A. H. (2018) Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review, *J. Affect. Disord.*, **233**, 45-67, doi: 10.1016/j.jad.2017.09.052.
31. Carrera-Gonzalez, M. P., Ramirez-Exposito, M. J., de Saavedra, J. M., Sanchez-Agosta, R., Mayas, M. D., et al. (2011) Hypothalamus-pituitary-thyroid axis disruption in rats with breast cancer is related to an altered endogenous oxytocin/insulin-regulated aminopeptidase (IRAP) system, *Tumour Biol.*, **32**, 543-549, doi: 10.1007/s13277-010-0149-y.
32. Zuloaga, D. G., Carbone, D. L., Quihuis, A., Hiroi, R., Chong, D. L., et al. (2012) Perinatal dexamethasone-induced alterations in apoptosis within the hippocampus and paraventricular nucleus of the hypothalamus are influenced by age and sex, *Neurosci. Res.*, **90**, 1403-1412, doi: 10.1002/jnr.23026.
33. Buttenschon, H. N., Krogh, J., Nielsen, M. N., Kaerlev, L., Nordentoft, M., et al. (2017) Association analyses of depression and genes in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, *Acta Neuropsychiatr.*, **29**, 59-64, doi: 10.1017/neu.2016.26.
34. Kudryavtseva, N. N. (1991) A sensory contact model for the study of aggressive and submissive behavior in male mice, *Aggress. Behav.*, **17**, 285-291, doi: 10.1002/1098-2337(1991)17:5<285::AID-AB2480170505>3.0.CO;2-P.
35. Kudryavtseva, N. N. (2000) Agonistic behavior: A model, experimental studies, and perspectives, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **30**, 293-305, doi: 10.1007/BF02471782.
36. Kudryavtseva, N. N., Smagin, D. A., Kovalenko, I. L., and Vishnivetskaya, G. B. (2014) Repeated positive fighting experience in male inbred mice, *Nat. Protoc.*, **9**, 2705-2717, doi: 10.1038/nprot.2014.156.
37. Boyadjieva, N. I., and Sarkar, D. K. (2013) Microglia play a role in ethanol-induced oxidative stress and apoptosis in developing hypothalamic neurons, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **37**, 252-262, doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01889.x.
38. Moraes, J. C., Coope, A., Morari, J., Cintra, D. E., Roman, E. A., et al. (2009) High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons, *PLoS One*, **4**, e5045, doi: 10.1371/journal.pone.0005045.
39. Babenko, V. N., Smagin, D. A., Galyamina, A. G., Kovalenko, I. L., and Kudryavtseva, N. N. (2018) Altered *Slc25* family gene expression as markers of mitochondrial dysfunction in brain regions under experimental mixed anxiety/depression-like disorder, *BMC Neurosci.*, **19**, 79, doi: 10.1186/s12868-018-0480-6.
40. Fritsch, M., Günther, S. D., Schwarzer, R., Albert, M. C., Schorn, F., et al. (2019) Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis, *Nature*, **575**, 683-687, doi: 10.1038/s41586-019-1770-6.
41. Muthu, M., Cheriyan, V. T., and Rishi, A. K. (2015) CARP-1/CCAR1: a biphasic regulator of cancer cell growth and apoptosis, *Oncotarget*, **6**, 6499-6510, doi: 10.18632/oncotarget.3376.
42. Wang, Q., Ye, S., Chen, X., Xu, P., Li, K., et al. (2019) Mitochondrial NOS1 suppresses apoptosis in colon cancer cells through increasing SIRT3 activity, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **515**, 517-523, doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.114.
43. Roberts, A. W., Wei, A. H., and Huang, D. C. S. (2021) BCL2 and MCL1 inhibitors for hematologic malignancies, *Blood*, **138**, 1120-1136, doi: 10.1182/blood.202006785.
44. AACR Project GENIE Consortium (2017) AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium, *Cancer Discov.*, **7**, 818-831, doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0151.
45. Osorio, F. G., Soria-Valles, C., Santiago-Fernández, O., Bernal, T., Mittelbrunn, M., et al. (2016) Loss of the proteostasis factor AIRAPL causes myeloid transformation by deregulating IGF-1 signaling, *Nat. Med.*, **22**, 91-96, doi: 10.1038/nm.4013.
46. Zhang, G., and Zhang, G. (2019) Upregulation of FoxP4 in HCC promotes migration and invasion through regulation of EMT, *Oncol. Lett.*, **17**, 3944-3951, doi: 10.3892/ol.2019.10049.
47. Hua, X., Chen, J., and Wu, L. (2019) Identification of candidate biomarkers associated with apoptosis in melanosis coli: GNG5, LPAR3, MAPK8, and PSMC6, *Biosci. Rep.*, **39**, BSR20181369, doi: 10.1042/BSR20181369.
48. Xu, P., Zhang, G., Hou, S., and Sha, L. G. (2018) MAPK8 mediates resistance to temozolomide and apoptosis of glioblastoma cells through MAPK signaling pathway, *Biomed. Pharmacother.*, **106**, 1419-1427, doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.084.
49. Chen, W., Zheng, G., Huang, J., Zhu, L., Li, W., et al. (2021) CircMED13L_012 promotes lung adenocarcinoma progression by upregulation of MAPK8

- mediated by miR-433-3p, *Cancer Cell Int.*, **21**, 111, doi: 10.1186/s12935-021-01811-4.
50. Sohn, E. J., Shin, M. J., Eum, W. S., Kim, D. W., Yong, J. I., et al. (2016) Tat-NOL3 protects against hippocampal neuronal cell death induced by oxidative stress through the regulation of apoptotic pathways, *Int. J. Mol. Med.*, **38**, 225-235, doi: 10.3892/ijmm.2016.2596.
 51. Valentino, M., Dejana, E., and Malinverno, M. (2020) The multifaceted *PDCD10/CCM3* gene, *Genes Dis.*, **8**, 798-813, doi: 10.1016/j.gendis.2020.12.008.
 52. Zhang, H., Ma, X., Deng, X., Chen, Y., Mo, X., et al. (2012) PDCD10 interacts with STK25 to accelerate cell apoptosis under oxidative stress, *Front. Biosci. (Landmark Ed)*, **17**, 2295-2305, doi: 10.2741/4053.
 53. Dong, C., Fan, B., Ren, Z., Liu, B., and Wang, Y. (2021) CircSMARCA5 facilitates the progression of prostate cancer through miR-432/PDCD10 axis, *Cancer Biother. Radiopharm.*, **36**, 70-83, doi: 10.1089/cbr.2019.3490.
 54. Urfali-Mamatoglu, C., Kazan, H. H., and Gündüz, U. (2018) Dual function of programmed cell death 10 (PDCD10) in drug resistance, *Biomed. Pharmacother.*, **101**, 129-136, doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.020.
 55. Liu, J., Chen, Z., Cui, Y., Wei, H., Zhu, Z., et al. (2020) Berberine promotes XIAP-mediated cells apoptosis by upregulation of miR-24-3p in acute lymphoblastic leukemia, *Aging (Albany NY)*, **12**, 3298-3311, doi: 10.18632/aging.102813.
 56. Yang, W.Z., Zhou, H., Yan, Y. (2018) XIAP underlies apoptosis resistance of renal cell carcinoma cells, *Mol. Med. Rep.*, **17**, 125-130, doi: 10.3892/mmr.2017.7925.
 57. Saraei, R., Soleimani, M., Movassaghpour Akbari, A. A., Farshdousti Hagh, M., Hassanzadeh, A., et al. (2018) The role of XIAP in resistance to TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in leukemia, *Biomed. Pharmacother.*, **107**, 1010-1019, doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.065.
 58. Pfeffer, C. M., and Singh, A. T. K. (2018) Apoptosis: A target for anticancer therapy, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 448, doi: 10.3390/ijms19020448.
 59. Ильницкая С. И., Николин В. П., Попова Н. А., Августинович Д. Ф., Каледин В. И., и др. (2009) Влияние этанола на процессы метастазирования аденокарциномы Льюис у самцов мышей с разным эмоциональным состоянием, *Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова*, **95**, 74-78.
 60. Kaledin, V. I., Ilnitskaya, S. I., Nikolin, V. P., Popova, N. A., Smagin, D. A., et al. (2009) Limiting effect of diazepam on Lewis lung carcinoma metastasis in anxious male mice, *Exp. Oncol.*, **31**, 62-64.
 61. Strange, K. S., Kerr, L. R., Andrews, H. N., Eberman, J. T., and Weinberg, J. (2000) Psychosocial stressors and mammary tumor growth: an animal model, *Neurotoxicol. Teratol.*, **22**, 89-102, doi: 10.1016/s0892-0362(99)00049-5.
 62. Wu, X., Liu, B. J., Ji, S., Wu, J. F., Xu, C. Q., et al. (2015) Social defeat stress promotes tumor growth and angiogenesis by upregulating vascular endothelial growth factor/extracellular signal-regulated kinase/matrix metalloproteinase signaling in a mouse model of lung carcinoma, *Mol. Med. Rep.*, **12**, 1405-1412, doi: 10.3892/mmr.2015.3559.
 63. Spiegel, D., and Sephton, S. E. (2001) Psychoneuro-immune and endocrine pathways in cancer: effects of stress and support, *Semin. Clin. Neuropsychiatry*, **6**, 252-265, doi: 10.1053/scnp.2001.26995.
 64. Vegas, O., Beitia, G., Sánchez-Martin, J. R., Arregi, A., and Azpiroz, A. (2004) Behavioral and neurochemical responses in mice bearing tumors submitted to social stress, *Behav. Brain Res.*, **155**, 125-134, doi: 10.1016/j.bbr.2004.04.006.
 65. Azpiroz, A., Garmendia, L., Fano, E., and Sanchez-Martin, J. R. (2003) Relations between aggressive behavior, immune activity, and disease susceptibility, *Aggress. Viol. Behav.*, **8**, 433-453.
 66. Шурлыгина А. В., Мельникова Е. В., Коваленко И. Л., Галямина А. Г., Грицык О. Б., и др. (2014, а) Изменения иммунного статуса у самцов мышей, вызванные повторным опытом агрессии, *Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова*, **11**, 1268-1279.
 67. Alperina, E., Idova, G., Zhukova, E., Zhanaeva, S., and Kozhemyakina, R. (2019) Cytokine variations within brain structures in rats selected for differences in aggression, *Neurosci. Lett.*, **692**, 193-198, doi: 10.1016/j.neulet.2018.11.012.
 68. Rowse, G. J., Weinberg, J., Bellward, G. D., and Eberman, J. T. (1992) Endocrine mediation of psychosocial stressor effects on mouse mammary tumor growth, *Cancer Lett.*, **65**, 85-93, doi: 10.1016/0304-3835(92)90217-j.
 69. Giraldi, T., Perissin, L., Zorzet, S., Rapozzi, V., and Rodani, M. G. (1994) Metastasis and neuroendocrine system in stressed mice, *Int. J. Neurosci.*, **74**, 265-278, doi: 10.3109/00207459408987245.
 70. Palermo-Neto, J., de Oliveira Massoco, C., and Robespierre de Souza, W. (2003) Effects of physical and psychological stressors on behavior, macrophage activity, and Ehrlich tumor growth, *Brain Behav. Immun.*, **1**, 43-54, doi: 10.1016/s0889-1591(02)00057-0.
 71. Perissin, L., Rapozzi, V., Zorzet, S., and Giraldi, T. (1996) Blockers of adrenergic neurons and receptors, tumor progression and effects of rotational stress in mice, *Anticancer Res.*, **16**, 3409-3413.
 72. Ben-Eliyahu, S., Shakhhar, G., Page, G. G., Stefanski, V., and Shakhhar, K. (2000) Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: a role for adrenal catecholamines and beta-adrenoceptors, *Neuroimmunomodulation*, **8**, 154-164, doi: 10.1159/000054276.
 73. Freire-Garabal, M., Rey-Méndez, M., García-Vallejo, L. A., Balboa, J., Suárez, J. M., et al. (2004) Effects of nefazodone on the development of experimentally induced tumors in stressed rodents, *Psychopharmacology (Berl)*, **176**, 233-238, doi: 10.1007/s00213-004-1909-4.
 74. Palm, D., Lang, K., Niggemann, B., Drell IV, T. L., Masur, K., et al. (2006) The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by β -blockers, *Int. J. Cancer*, **118**, 2744-2749, doi: 10.1002/ijc.21723.
 75. Shurlygina, A. V., Galiamina, A. G., Mel'nikova, E. V., Panteleeva, N. G., Tenditnik, M. V., et al. (2015) Effects of roncoleukin on measures of immunity and the anxious-depressive state induced by chronic social stress in male mice, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **45**, 8, 902-909.

**DYSFUNCTION OF THE GENES ASSOCIATED
WITH CARCINOGENESIS AND APOPTOSIS,
DEVELOPING IN THE HYPOTHALAMUS
UNDER CHRONIC SOCIAL DEFEAT STRESS IN MALE MICE**

**A. G. Galyamina^{1#}, D. A. Smagin^{1#}, I. L. Kovalenko¹, O. E. Redina¹,
V. N. Babenko¹, N. N. Kudryavtseva^{1,2*}**

¹ *FRC Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
630090 Novosibirsk, Russia; e-mail: natnik@bionet.nsc.ru*

² *Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 199034 Saint-Petersburg, Russia*

Chronic social stress caused by daily agonistic interactions in male mice leads to the development of a mixed anxiety/depression-like disorder, which is accompanied by the development of psychogenic immunodeficiency and stimulation of oncological processes, accompanied by many neurogenomic changes in brain regions. The aim of the study was to identify differentially expressed genes (DEGs) involved in the mechanisms of carcinogenesis and apoptosis in the hypothalamus of male mice with depression-like symptoms and, for comparison, in aggressive male mice with positive social experience. To obtain animals with a 20-day alternative social experience, a model of chronic social conflict was used. The analysis of mouse hypothalamic transcriptome data (RNA-Seq) revealed similar changes in many DEGs in aggressive and depressed animals in relation to the control state, however, the number of differentially expressed genes was significantly less in aggressive than in depressed males. It can be assumed that a unidirectional genes expression change associated with the oncogenesis and apoptosis processes may be the result of a long-term social stress effect of different severity caused by agonistic interactions. In addition, 26 genes with unchanged expression were found in aggressive animals, which can provoke carcinogenesis or inhibit apoptosis. We suppose that the *Akt1*, *Bag6*, *Foxp4*, *Mapk3*, *Mapk8*, *Nol3*, *Pdcd10* and *Xiap* genes, the expression of which was most correlated with the expression of other DEGs, makes it possible to put forward them as coordinating neurogenomic changes in the hypothalamus. Further study of the role of these genes may be useful for the development of methods for the pharmacological correction of psychosomatic pathologies.

Keywords: apoptosis, carcinogenesis, RNA-Seq, DEG, hypothalamus, chronic social stress