

УДК 616.894-092.9

ВАСКУЛЯРНЫЙ КОМПОНЕНТ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА У МЫШЕЙ

© 2020 г. А. В. Моргун¹, *, Е. Д. Осипова¹, Е. Б. Бойцова¹, О. Л. Лопатина¹, Я. В. Горина¹,
Е. А. Пожиленкова¹, А. Б. Салмина¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, Красноярск, 660022 Россия

*E-mail: 441682@mail.ru

Поступила в редакцию 21.06.2019 г.

После доработки 27.08.2019 г.

Принята к публикации 03.09.2019 г.

Исследованы новые RAGE- и CD147-опосредованные механизмы повреждения гиппокампа мышей за счет накопления бета-амилоида (A β), развития локального воспаления, нарушения метаболизма и повреждения гематоэнцефалического барьера на двух экспериментальных моделях болезни Альцгеймера *in vivo*. Изучены новые эффекты A β в ткани гиппокампа при хронической нейродегенерации альцгеймеровского типа, характеризующие нарушения нейропластичности, ангиогенеза, структурно-функциональную целостность гематоэнцефалического барьера, развитие локального нейровоспаления во взаимосвязи с особенностями экспрессии белков RAGE и CD147. Ранние нейродегенеративные изменения в гиппокампе, связанные с аккумуляцией A β , ассоциированы с интенсификацией неангиогенеза и формированием аберрантных межклеточных контактов в слое эндотелия церебральных микрососудов в отдельных субрегионах гиппокампа и развитием локального нейровоспаления. По мере прогрессирования нейродегенерации неангиогенез в гиппокампе подавляется.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, ангиогенез, бета-амилоид, нейровоспаление, гематоэнцефалический барьер

DOI: 10.31857/S0041377120010058

Одним из наиболее распространенных в мире нейродегенеративных заболеваний является болезнь Альцгеймера (БА), характеризующаяся прогрессирующей потерей нейронов, в первую очередь гиппокампа, развитием когнитивных нарушений и других признаков деменции. В настоящее время заболевание остается неизлечимым, снижает продолжительность и качество жизни больных, что делает БА глобальной медицинской и социально-экономической проблемой (Graham et al., 2017).

Вопросам, посвященным этиологии и патогенезу БА, с момента открытия заболевания уделено много внимания. Известно, что биохимическими особенностями заболевания являются отложение амилоидных бляшек во внеклеточном пространстве и внутриклеточная аккумуляция гиперфосфорилированных нейрофибрилярных клубков. Однако вопрос о вкладе бета-амилоида (A β) и тау-белка в начало и развитие БА остается открытым (Armstrong, 2013). В последнее десятилетие обсуждается роль нарушений

со стороны нейроваскулярной единицы (НВЕ) в патогенезе БА. НВЕ представляет совокупность клеток головного мозга (церебральные эндотелиоциты, перициты, периваскулярные астроциты и нейроны). Нарушения НВЕ, развивающиеся при БА, включают в себя изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и микроциркуляции вследствие нарушения глиоваскулярного контроля локального кровотока и нейрон-астроглиального метаболического сопряжения (van de Haar et al., 2016; Liu et al., 2018).

Патология церебральных микрососудов является одним из основных факторов риска развития деменции (Argvanitakis et al., 2016). В дополнении к этому, церебральная амилоидная ангиопатия, являясь важной причиной нарушения проницаемости ГЭБ и одним из патологических признаков БА, вызывает развитие сосудистых нарушений, что способствует снижению познавательной функции (Saito, Ihara, 2016). Таким образом, возникает вопрос о причинно-следственной связи между нейродегенерацией и сосудистым компонентом при развитии БА. Особенно это становится ясным, если учесть, что сосудистые нарушения развиваются достаточно рано, в том числе и до появления первых признаков нейродегенера-

Принятые сокращения: A β – бета-амилоид; БА – болезнь Альцгеймера; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; НВЕ – нейроваскулярная единица; RAGE – рецептор конечных продуктов гликирования белков.

ции (Iturria-Medina et al., 2016), что обуславливает актуальность поиска новых молекулярных механизмов повреждения НВЕ и ГЭБ.

Повреждение кровеносных сосудов вызывает дисфункцию ГЭБ, что, в свою очередь, приводит к повреждению нейронов и накоплению А β в головном мозге (Salmina et al., 2016).

В целом, как показали клинические и экспериментальные исследования, цереброваскулярная дисфункция играет важную роль в развитии БА, а также церебральной амилоидной ангиопатии, с отложением амилоида в крупных сосудах и уменьшением клиренса амилоида из паренхимы мозга, в том числе из-за изменения транспорта амилоида через эндотелий и его неспособность к деградации (Carare et al., 2013; Steinberg et al., 2014; Keable et al., 2016).

Допускается, что избыточный амилоидогенез приводит к неоангиогенезу и формированию сети микрососудов с избыточной проницаемостью сосудистой стенки и усиленным транспортом амилоида из крови в мозг через поврежденный ГЭБ (Biron et al., 2011). В соответствии с этим предположением, при БА регистрируют повышенную экспрессию гиппокампальными эндотелиоцитами белков, транспортирующих А β из крови в ткань мозга (RAGE-белков) (Miller et al., 2008). Известно, что рецептор конечных продуктов гликирования белков (RAGE) опосредует многие физиологические функции – рост нейронов, выживание и регенерацию, играет важную роль в провоспалительных реакциях, индуцируя провоспалительные цитокины, является главным медиатором врожденного иммунного ответа и может участвовать в ряде патологических процессов, включая сахарный диабет, БА, системный амилоидоз (Kierdorf, Fritz, 2013; Ramasamy et al., 2016). Недавние исследования продемонстрировали участие RAGE в транспорте нейрпептида окситоцина в ткань головного мозга (Yamamoto et al., 2019), что обеспечивает действие окситоцина в отношении социального поведения.

Интересна роль молекулы CD147 в патогенезе БА, так как есть доказательства важной роли CD147 в функционировании сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем (Agrawal et al., 2013; Kanuyenda et al., 2014; Seizer et al., 2014). CD147 функционально сопряжен с транспортерами лактата (MCT1, MCT4), гамма-секретазой, участвующей в протеолиза белка-предшественника амилоида, а также регулирует экспрессию и активность матриксных металлопротеиназ (Успенская и др., 2018). CD147 экспрессируется эндотелиальными клетками и астроглией НВЕ/ГЭБ и может функционально интегрировать несколько сигнальных путей, активированных при реализации механизмов ангиогенеза и барьерогенеза.

Примечательно, что “классические” лиганды RAGE – конечные продукты гликирования – могут индуцировать экспрессию CD147 в некоторых клетках-эффекторах воспаления (Bao et al., 2010), тогда

как лиганд CD147 – s100A9 – эффективно взаимодействует с RAGE, например, в участках тромбоза (von Ungern-Sternberg et al., 2018). Таким образом, логично предположить, что лиганды обоих рецепторов могут выступать в качестве т. н. аларминов, высвобождающихся из поврежденных клеток и инициирующих процессы локального воспаления и нарушения микроциркуляции. К категории аларминов также относятся белки группы HMGB1, которые инициируют многие механизмы, лежащие в основе т. н. вторичной альтерации при воспалении при остром нарушении мозгового кровообращения (Kim et al., 2018), черепно-мозговой травме и эпилепсии (Paudel et al., 2018). Известно, что HMGB1 выступают в качестве лигандов RAGE, в том числе в головном мозге при болезни Альцгеймера (Deane, 2012; Meneghini et al., 2013), будучи ответственными за некоторые механизмы повреждения ГЭБ (Festoff et al., 2016).

В связи с вышеизложенным, а также с учетом роли локального нейровоспаления в прогрессировании нейродегенерации альцгеймеровского типа, CD147 и RAGE могут рассматриваться в качестве потенциальных молекул-мишеней, изменение экспрессии которых способно изменить характер течения цереброваскулярной патологии при БА.

Целью настоящего исследований стало изучение молекулярных механизмов нарушения церебрального неоангиогенеза и структурно-функциональной целостности ГЭБ при экспериментальном моделировании БА *in vivo*, оценка роли А β в регуляции метаболизма клеток эндотелия церебральных микрососудов, процессов церебрального ангиогенеза и поддержания структурно-функциональной целостности ГЭБ в норме и при развитии церебральной амилоидной ангиопатии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Моделирование нейродегенерации. Использовали две модели БА – трансгенную модель (сформированная нейродегенерация) и модель с интрагиппокампальным введением амилоида (ранние стадии заболевания и реализация нейротоксического действия А β). Животных содержали в клетках со свободным доступом к воде и корму при постоянной температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$ и фиксированном режиме освещения (12 ч света и 12 ч темноты).

В экспериментах использовали 3 группы животных. Контрольная группа – мыши линии C57BL/6, самцы в возрасте 4 мес. ($n = 5$) – ложно-оперированные животные после введения растворителя А β – фосфатно-солевого буферного раствора (PBS). Генетическая модель БА – мыши линии B6SLJ – Tg(APP^{Sw}FILon, PSEN1*^{M146L}*^{L286V})6799Vas, самцы в возрасте 9 мес. ($n = 5$), были получены из лаборатории The Jackson Laboratory (США).

Экспериментальная БА – мыши линии C57BL/6, самцы в возрасте 4 мес. ($n = 5$). Моделирование БА осуществляли интрагиппокампальным введением 1 мкл препарата агрегированного А β 1-42 (Sigma-Aldrich, США) по стереотаксическим координатам мозга в зону CA1 гиппокампа. Препарат А β растворяли в PBS до концентрации 50 мкМ с последующей агрегацией в термостате при 37°C в течение 7 сут (Erelbaum et al., 2015). Оценку признаков БА с 7 сут после оперативного вмешательства проводили с использованием нейроповеденческого тестирования “Распознавание нового объекта” (Sipos et al., 2007; Miedel et al., 2017). Верификацию экспериментальной модели БА осуществляли окрашиванием 0.015%-ным раствором Тиофлавина S (Sigma-Aldrich, США). После введения амилоида в ткани головного мозга наблюдали флуоресцирующие амилоидные бляшки с характерным спектром испускания.

Иммуногистохимия. На 2 сут после операции осуществляли транскардиальную перфузию 4%-ным параформальдегидом с последующим забором головного мозга. Мозг фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине, после чего погружали в 20%-ный раствор сахарозы. С помощью микротомы Thermo Scientific Microm HM 650 (Thermo Fisher Scientific, США) изготавливали срезы толщиной 50 мкм. Методом непрямой иммуногистохимии для свободно плавающих срезов проводили регистрацию целевых маркеров (Encinas, Enikolopov, 2008).

После промывки в PBS, срезы блокировали 3%-ным козым сывороточным альбумином в PBS и 1%-ным тритоном X-100 в течение 1 ч при комнатной температуре с последующим инкубированием в течение ночи с первичными антителами к RAGE (ab3611; Abcam, Великобритания), HMGB1 (ab77302; Abcam, Великобритания), к CD147 (ab108317; Abcam, Великобритания), JAM1 (ab52647; Abcam, Великобритания) и к CD31 (PECAM-1)-FITC (F8402; Sigma Aldrich, США). Все антитела использовали в разведении 1 : 1000. После инкубации с первичными антителами, срезы промывали и инкубировали со вторичными антителами, конъюгированными с Alexa (Abcam, Великобритания) в разведении 1 : 1000 в течение 2 ч при комнатной температуре. Ядра клеток окрашивали DAPI (Thermo Fisher Scientific, США).

Изображения получали с помощью конфокального микроскопа Olympus FV 10i (Olympus, Япония). В срезах головного мозга подсчитывали количество клеток, экспрессирующих целевые маркеры, не менее чем в пяти полях зрения.

Производили подсчет доли клеток, экспрессирующих целевые молекулы (от общего числа клеток в области сосудов в поле зрения, рассчитанного по ядрам DAPI-позитивных клеток, локализованных в области сосудов), в не менее 5 полях зрения. Солоколизацию целевых меток оценивали по коэффициенту корреляции Пирсона с использованием специ-

ализированного программного обеспечения для микроскопа Olympus FV 10i (Zinchuk V. et al., 2007).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами непараметрической статистики. Для сравнения показателей в независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни, сравнение зависимых выборок осуществляли с помощью критерия Уилкоксона. Различия принимали значимыми при $P < 0.05$. Результаты представлены в виде средних значений и их ошибки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интрагиппокампальное введение А β вызвало развитие нейродегенерации альцгеймеровского типа у экспериментальных животных, которое сопровождалось увеличением количества HMGB1-иммунопозитивных клеток в зубчатой извилине гиппокампа – $4.6 \pm 0.6\%$ по сравнению с контрольной группой ($1.8 \pm 0.4\%$) ($P = 0.0014$) (рис. 1а).

Однонаправленные изменения обнаружили при регистрации RAGE-иммунопозитивных клеток – увеличение количества гиппокампальных клеток, экспрессирующих RAGE, в экспериментальной группе до $13.2 \pm 2.6\%$, по сравнению с ложно-оперированными животными ($5.9 \pm 0.7\%$) ($P < 0.05$) (рис. 1б).

Учитывая, что А β и HMGB1 являются эндогенными лигандами RAGE белков, повышение экспрессии RAGE в эндотелиальных клетках гиппокампа животных с одновременным увеличением экспрессии HMGB1 и аккумуляцией А β при экспериментальной БА свидетельствует о реализации RAGE-опосредованных механизмов локального воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Следующим этапом мы оценили некоторые особенности ангиогенеза, реализуемые посредством молекулы CD147 при экспериментальной БА. У животных с генетической моделью БА в области гиппокампа CA3 количество эндотелиоцитов, экспрессирующих CD147 ($23 \pm 1.6\%$) было меньше ($P = 0.025$), чем в контрольной группе ($39.1 \pm 3.1\%$) (рис. 1в). Одновременно с этим в зубчатой извилине гиппокампа зафиксировали повышенное ($P = 0.004$) количество CD147-иммунопозитивных клеток ($41.4 \pm 4.7\%$) по сравнению с ложно-оперированными животными ($15.3 \pm 1.4\%$) (рис. 1г).

В субрегионах гиппокампа CA1 и CA2 значимых различий в экспрессии CD147 не наблюдали.

Учитывая выявленные нарушения ангиогенеза у животных с экспериментальной моделью БА, мы оценили особенности экспрессии маркера эндотелиальной дисфункции (CD31) и белка адгезивных контактов (JAM1) в гиппокампе. В экспериментальной группе доля CD31-иммунопозитивных эндотелиоцитов была в два раза больше, чем в контрольной группе животных, и составляла $5.5 \pm 0.9\%$ против $2.4 \pm 0.4\%$ соответственно ($P = 0.0053$).

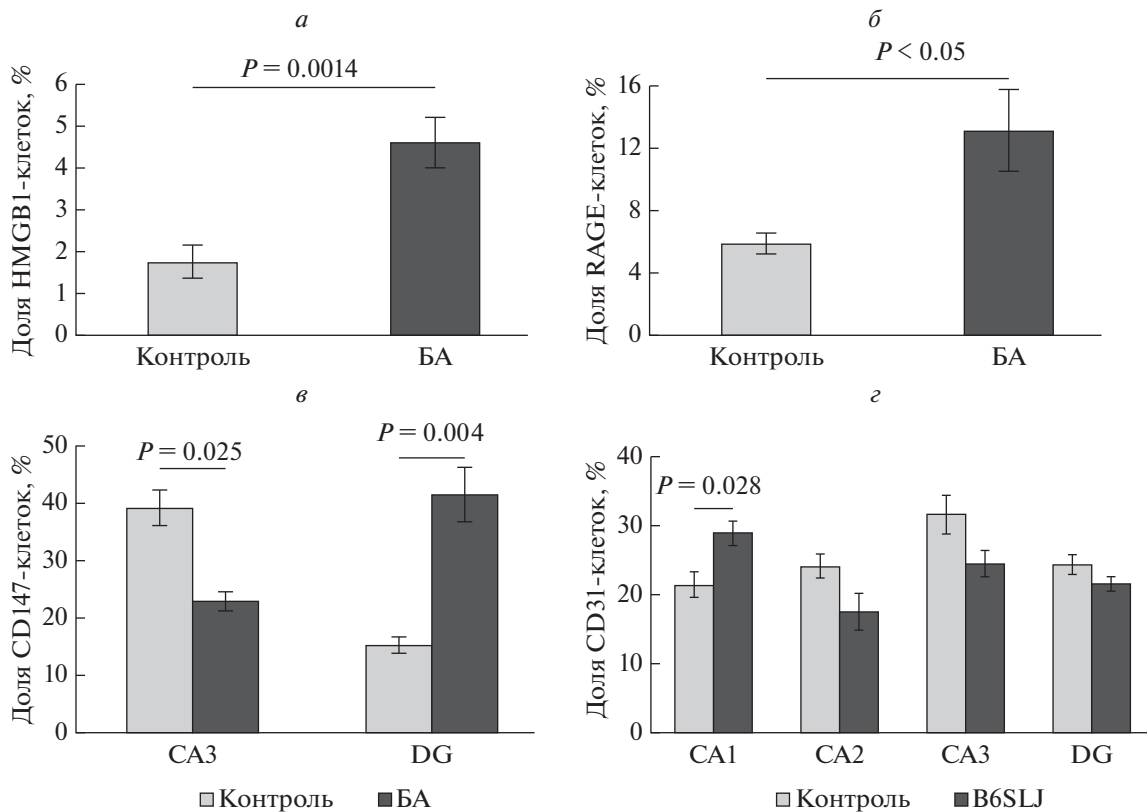


Рис. 1. Относительное количество клеток, иммунопозитивных на белки группы HMGB1 (а), RAGE (б), CD147 (в) и CD31 (г) у контрольных мышей и мышей с моделью болезни Альцгеймера. Иммуногистохимия с использованием соответствующих антител. Контроль – ложно-оперированные животные с введением PBS; БА – болезнь Альцгеймера смоделирована посредством интрагиппокампального введения препарата бета-амилоида; B6SLJ – мыши с генетической моделью болезни Альцгеймера. CA1, CA2, CA3, DG – зоны гиппокампа.

Однако при моделировании БА в эндотелиальных клетках произошло снижение индекса солокализации CD31 с молекулой адгезионных контактов – JAM1, который составил $21 \pm 7\%$. В контрольной группе индекс солокализации достигал $92.7 \pm 5.2\%$ ($P < 0.0001$).

Обнаруженное увеличение количества CD31-иммунопозитивных эндотелиоцитов у животных с моделью ранних нарушений вызвало интерес к оценке характера экспрессии CD31 в отдельных субрегионах гиппокампа у животных с уже сформировавшимися нейродегенеративными изменениями (генетическая модель БА).

У животных с генетической моделью БА мы выявили тенденцию ($P = 0.223$) к снижению количества эндотелиоцитов, экспрессирующих CD31, в зубчатой извилине гиппокампа ($21.5 \pm 1\%$) по сравнению с контролем ($24.3 \pm 1.4\%$). Аналогичная ситуация наблюдается в зонах CA2 и CA3 гиппокампа (рис. 1г). Однако в субрегионе гиппокампа CA1 доля CD31-иммунопозитивных клеток оказалась выше в экспериментальной группе ($28.9 \pm 1.7\%$) по сравнению с контрольной ($21.4 \pm 1.8\%$) ($P = 0.028$).

Таким образом, можно предположить, что начальные этапы нейродегенерации альцгеймеровского типа сопровождаются интенсификацией процессов неангиогенеза в гиппокампе, однако по мере прогрессирования заболевания неангиогенез подавляется. Исключение составляет субрегион гиппокампа CA1, в котором высокий уровень экспрессии CD31-иммунопозитивных клеток сохраняется.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами получены новые данные о фундаментальных механизмах сопряжения процессов нейропластичности в норме и при хронической нейродегенерации, а также механизмах развития амилоидной ангиопатии. В ходе работы реализован экспериментальный подход с использованием двух экспериментальных моделей БА *in vivo* для подтверждения возможного участия в патогенезе CD147- и RAGE-опосредованных механизмов в развитии эндотелиальной дисфункции, ремоделировании сосудистой сети и нарушениях структурной целостности гематоэнцефалического барьера. Изучены новые эффекты Aβ в ткани гиппокампа (на ранних этапах и при сформирова-

рованной нейродегенерации альцгеймеровского типа), характеризующие нарушения ангиогенеза (экспрессия CD31 в различных областях гиппокампа), структурно-функциональной целостности ГЭБ (экспрессия белка JAM1), развития локального нейровоспаления (экспрессия HMGB1) во взаимосвязи с особенностями экспрессии CD147 и RAGE белков.

Ранние нейродегенеративные изменения в гиппокампе, связанные с аккумуляцией А β , сопровождаются интенсификацией неоангиогенеза, нарушением формирования межэндотелиальных контактов, нарастанием эндотелиальной дисфункции в гиппокампе и развитием локального нейровоспаления, с последующим угнетением неоангиогенеза по мере прогрессирования заболевания.

Обнаруженное увеличение экспрессии CD31 на фоне редуцирования экспрессии JAM1 в клетках эндотелия микрососудов гиппокампа максимально в CA1 субрегионе. Вероятнее всего, аккумуляция А β в сосудистой стенке вызывает интенсификацию ангиогенеза и формирование новых сосудов с aberrантной экспрессией JAM1, что одновременно ассоциировано с увеличением экспрессии CD147 как молекулы, регулирующей процессы ангиогенеза и внеклеточного метаболизма амилоида. Считается, что уменьшение количества CD31-иммунопозитивных клеток характерно для нейровоспаления и нейродегенеративных заболеваний. В целом, уменьшение экспрессии CD31 в ткани головного мозга характерно для эндотелиальной дисфункции и/или гибели клеток эндотелия. В частности, снижение уровня экспрессии CD31 отмечали у пациентов с БА, что позволяет предположить, что во время прогрессирования заболевания наблюдается обширная дегенерация эндотелия (Grammas, 2011; Magaki et al., 2018).

Обнаруженные нами наиболее ранние изменения в гиппокампе, которые характеризуются увеличением количества CD31-иммунопозитивных эндотелиоцитов и четырехкратным уменьшением коэффициента солокализации JAM1 и CD31 в этих клетках, позволяют предположить, что аккумуляция А β вызывает интенсификацию ангиогенеза и формирование новых сосудов, но с aberrантной экспрессией белка адгезивных контактов JAM1. В свою очередь, нарушение экспрессии белков адгезивных контактов, обеспечивающих целостность эндотелиального монослоя, при интенсивном неоангиогенезе сопровождается формированием функционально некомпетентного ГЭБ на ранних стадиях нейродегенерации альцгеймеровского типа.

Указанные изменения регистрируются на фоне развития локального воспаления, в том числе за счет белка HMGB1, высвобождающегося из поврежденных клеток. Увеличение экспрессии RAGE белков на клетках церебрального эндотелия обеспечивает действие HMGB1 в отношении этих клеток, что может являться причиной развития повреждения и дисфункции эндотелия. Известно, что HMGB1 яв-

ляется маркером нейровоспаления и играет существенную роль в патогенезе БА — индуцирует дегенерацию клеток, модифицирует процессы агрегации А β и является независимым медиатором действия А β (Fujita et al., 2016). С другой стороны, HMGB1 является лигандом RAGE в различных тканях, и их взаимодействие индуцирует процессы воспаления (Weber et al., 2015). А взаимодействие А β с RAGE-позитивными эндотелиоцитами, нейронами и микроглией инициирует окислительный стресс, образование липидных пероксидов (Chen et al., 2018).

В совокупности с накоплением А β в сосудистой стенке, что стимулирует активацию провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, все указанные процессы вызывают повреждение нейронов, гладкомышечных клеток и перицитов, эндотелиальную дисфункцию, способствуя повреждению ГЭБ (Erickson, Banks, 2013). Помимо прочего, RAGE рассматривают как транспортер А β в головной мозг из периферической крови, а RAGE-рецепторы опосредуют транслокацию А β из внеклеточного пространства во внутриклеточное (Andrade et al., 2018; Reich et al., 2018).

Аналогичным образом, в гиппокампе возрастает экспрессия CD147 (преимущественно в зубчатой извилине), что может носить характер “ответной” реакции на аккумуляцию А β и интенсификацию ремоделирования микрососудов.

CD147 является молекулой, экспрессия которой в клетках НВЕ регулирует процессы протеолиза белка-предшественника амилоида, секреции матричных металлопротеиназ, транспорта лактата, а также ангиогенез (Vetrivel et al., 2008; Muramatsu, 2016). Важно отметить, что при повреждении головного мозга экспрессия CD147 увеличивается (Wei et al., 2014).

Интересно, что у животных контрольной группы зубчатая извилина гиппокампа демонстрирует минимальный (по сравнению с другими субрегионами гиппокампа) уровень экспрессии CD147.

Известно, что уровень экспрессии CD147 обратно пропорционален локальной продукции А β вследствие того, что CD147 негативно контролирует активность ассоциированной с ним в составе мультипротеинового комплекса гамма-секретазы и стимулирует внеклеточную деградацию А β . Логично предположить, что высокий уровень экспрессии CD147 в зубчатой извилине гиппокампа, а также зарегистрированные нами высокие уровни экспрессии HMGB1 и RAGE в этом регионе совокупно маркируют интенсивность процессов воспаления, ремоделирования микрососудов и метаболизма амилоида.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при государственной финансовой поддержке Президента РФ ведущих научных школ РФ (проект НШ-6240.2018.7).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты на животных проведены в соответствии с общепринятыми этическими международными нормами с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества (2010/63/ЕС) и требованиями приказа Минздрава России № 267 от 19.06.2003 “Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В., Пожиленкова Е.А., Белова О.А., Салмина А.Б. 2018. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. Сибирское медицинское обозрение. № 4. С. 22. (Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Gorina Ya.V., Pozhilenkova EA, Belova OA, Salmina A.B. 2018. Multifunctionality of CD147 and new opportunities for diagnosis and therapy. Siberian Medical Review. № 4. P. 22.)
- Agrawal S.M., Williamson J., Sharma R., Kebir H., Patel K., Prat A., Yong V.W. 2013. Extracellular matrix metalloproteinase inducer shows active perivascular cuffs in multiple sclerosis. *Brain*. V. 6. P. 1760.
- Andrade S., Ramalho M.J., Pereira M.D.C., Loureiro J.A. 2018. Resveratrol brain delivery for neurological disorders prevention and treatment. *Front. Pharmacol.* V. 9. P. 1261.
- Armstrong R.A. 2013. What causes Alzheimer’s disease? *Folia neuropathologica*. V. 3. P. 169.
- Arvanitakis Z., Capuano A.W., Leurgans S.E., Bennett D.A., Schneider J.A. (2016). Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer’s disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* V. 9. P. 934.
- Bao W., Min D., Twigg S.M., Shackel N.A., Warner F.J., Yue D.K., McLennan S.V. 2010. Monocyte CD147 is induced by advanced glycation end products and high glucose concentration: possible role in diabetic complications. *Am. J. Physiology-Cell Physiology*. V. 5. P. C1212.
- Biron K.E., Dickstein D.L., Gopaul R., Jefferies W.A. 2011. Amyloid triggers extensive cerebral angiogenesis causing blood brain barrier permeability and hypervascularity in Alzheimer’s disease. *PLoS One*. V. 8: e23789.
- Carare R.O., Hawkes C.A., Jeffrey M., Kalara R.N., Weller R.O. 2013. Review: cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* V. 6. P. 593.
- Chen F., Ghosh A., Hu M., Long Y., Sun H., Kong L., Hong H., Tang S. 2018. RAGE-NF-κB-PPARγ signaling is involved in AGEs-induced upregulation of amyloid-β influx transport in an in vitro BBB model. *Neurotox. Res.* V. 2. P. 284.
- Deane R.J. 2012. Is RAGE still a therapeutic target for Alzheimer’s disease? *Future Med. Chem.* V. 7. P. 915.
- Encinas J.M., Enikolopov G. 2008. Identifying and quantitating neural stem and progenitor cells in the adult brain. *Methods Cell Biol.* V. 85. P. 243.
- Epelbaum S., Youssef I., Lacor P.N., Chaurand P., Duplus E., Brugg B., Duyckaerts C., Delatour B. 2015. Acute amnestic encephalopathy in amyloid-β oligomer-injected mice is due to their widespread diffusion *in vivo*. *Neurobiol. Aging*. V. 6. P. 2043.
- Erickson M.A., Banks W.A. 2013. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer’s disease. *J. Cerebral Blood Flow Metabolism*. V. 10. P. 1500.
- Festoff B.W., Sajja R.K., van Dreden P., Cucullo L. 2016. HMGB1 and thrombin mediate the blood-brain barrier dysfunction acting as biomarkers of neuroinflammation and progression to neurodegeneration in Alzheimer’s disease. *J. Neuroinflamm.* V. 1. P. 194.
- Fujita K., Motoki K., Tagawa K., Chen X., Hama H., Nakajima K., Homma H., Tamura T., Watanabe H., Katsuno M., Matsumi C., Kajikawa M., Saito T., Saito T., Sobue G., Miyawaki A., Okazawa H. 2016. HMGB1, a pathogenic molecule that induces neurite degeneration via TLR4-MARCKS, is a potential therapeutic target for Alzheimer’s disease. *Sci. Reports*. V. 6 : 31895. <https://doi.org/10.1038/srep31895>
- Graham W.V., Bonito-Oliva A., Sakmar T.P. 2017. Update on Alzheimer’s disease therapy and prevention strategies. *Ann. Rev. Med.* V. 1. P. 413.
- Grammas P. 2011. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer’s disease. *J. Neuroinflammation*. V. 8 : 26. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-26>
- Haar H.J. van de, Jansen J.F.A., van Osch M.J.P., van Buchem M.A., Muller M., Wong S.M., Hofman P.A.M., Burgmans S., Verhey F.R.J., Backes W.H. 2016. Neurovascular unit impairment in early Alzheimer’s disease measured with magnetic resonance imaging. *Neurobiol. Aging*. V. 45. P. 190.
- Iturria-Medina Y., Sotero R.C., Toussaint P.J., Mateos-Pérez J.M., Evans A.C. 2016. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer’s disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat. Commun.* V. 21 : 11934. <https://doi.org/10.1038/ncomms11934>
- Kanyenda L.J., Verdile G., Martins R., Meloni B.P., Chieng J., Mastaglia F., Laws S.M., Anderton R.S., Boulous S. 2014. Is cholesterol and amyloid-β stress induced CD147 expression a protective response? Evidence that extracellular cyclophilin A mediated neuroprotection is reliant on CD147. *J. Alzheimer’s Disease*. V. 3. P. 545.
- Keable A., Fenna K., Yuen H.M., Johnston D.A., Smyth N.R., Smith C., Rustam Al-Shahi Salman, Samarasekera N., James N.A.R., Attems J., Kalara R.N., Weller R.O., Carare R.O. 2016. Deposition of amyloid β in the walls of human leptomeningeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy. *Biochim. Biophys. Acta*. V. 5. P. 1037.
- Kierdorf K., Fritz G. 2013. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *J. Leukocyte Biol.* V. 1. P. 55.

- Kim I.D., Lee H., Kim S.W., Lee H.K., Choi J., Han P.L., Lee J.K. 2018. Alarmin HMGB1 induces systemic and brain inflammatory exacerbation in post-stroke infection rat model. *Cell Death Disease*. V. 4. P. 426.
- Liu X., Hou D., Lin F., Luo J., Xie J., Wang Y., Tian Y. 2018. The role of neurovascular unit damage in the occurrence and development of Alzheimer's disease. *Rev. Neurosci*. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0056>
- Magaki S., Tang Z., Tung S., Williams C.K., Lo D., Yong W.H., Khanlou N., Vinters H.V. 2018. The effects of cerebral amyloid angiopathy on integrity of the blood-brain barrier. *Neurobiol. Aging*. V. 70. P. 70.
- Meneghini V., Bortolotto V., Francese M.T., Dellarole A., Carraro L., Terziewa S., Grilli M. 2013. High-mobility group box-1 protein and β -amyloid oligomers promote neuronal differentiation of adult hippocampal neural progenitors via receptor for advanced glycation end products/nuclear factor-kb axis: relevance for Alzheimer's disease. *J. Neurosci*. V. 14. P. 6047.
- Miedel C.J., Patton J.M., Miedel A.N., Miedel E.S., Levenson J.M. 2017. Assessment of spontaneous alternation, novel object recognition and limb claspings in transgenic mouse models of amyloid- β and tau neuropathology. *J. Vis. Exp*. V. 123. <https://doi.org/10.3791/55523>
- Miller M.C., Tavares R., Johanson C.E., Hovanessian V., Donahue J.E., Gonzalez L., Silverberg G.D., Stopa E.G. 2008. Hippocampal RAGE immunoreactivity in early and advanced Alzheimer's disease. *Brain Res*. V. 1230. P. 273.
- Muramatsu T. 2016. Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners. *J. Biochem*. V. 5. P. 481.
- Paudel Y.N., Shaikh M.F., Chakraborti A., Kumari Y., Aledo-Serrano Á., Aleksovskaja K., Alvim M.K.M., Othman I. 2018. HMGB1: a common biomarker and potential target for TBI, neuroinflammation, epilepsy, and cognitive dysfunction. *Front. Neurosci*. V. 12. P. 628.
- Ramasamy R., Shekhtman A., Schmidt A.M. 2016. The multiple faces of RAGE—opportunities for therapeutic intervention in aging and chronic disease. *Expert Opinion Therap. Targets*. V. 4. P. 431.
- Reich D., Gallucci G., Tong M., de la Monte S.M. 2018. Therapeutic advantages of dual targeting of PPAR- δ and PPAR- γ in an experimental model of sporadic Alzheimer's disease. *J. Parkinson's Dis. Alzheimer's Dis*. V. 1. P. 1.
- Saito S., Ihara M. 2016. Interaction between cerebrovascular disease and Alzheimer pathology. *Current Opinion Psychiatry*. V. 2. P. 168.
- Salmina A.B., Pozhilenkova E.A., Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Shuvaev A.N., Lopatina O.L., Boitsova E.B., Taranushenko T.E. 2016. Glial dysfunction and blood-brain barrier impairment in the developing brain. *Adv. Neuroimmune Biol*. V. 2. P. 69.
- Seizer P., Gawaz M., May A.E. 2014. Cyclophilin A and EMM-PRIN (CD147) in cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Res*. V. 1. P. 17.
- Sipos E., Kurunczi A., Kasza A., Horváth J., Felszeghy K., Laroche S., Toldi J., Párducz A., Penke B., Penke Z. 2007. Beta-amyloid pathology in the entorhinal cortex of rats induces memory deficits: implications for Alzheimer's disease. *Neurosci*. V. 1. P. 28.
- Steinberg M., Hess K., Corcoran C., Mielke M.M., Norton M., Breitner J., Green R., Leoutsakos J., Welsh-Bohmer K., Lyketsos C., Tschanz J. 2014. Vascular risk factors and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: The cache county study. *Int. J. Geriatric Psychiatry*. V. 2. P. 153.
- Ungern-Sternberg S.N.I., von Zernecke A., Seizer P. 2018. Extracellular matrix metalloproteinase inducer EMM-PRIN (CD147) in cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci*. V. 19. pii: E507. <https://doi.org/10.3390/ijms19020507>
- Vetrivel K.S., Zhang X., Meckler X., Cheng H., Lee S., Gong P., Lopes K.O., Chen Y., Iwata N., Yin K.J., Lee J.M., Parent A.T., Saido T.C., Li Y.M., Sisodia S.S., Thinakaran G. 2008. Evidence that CD147 modulation of beta-amyloid (A β) levels is mediated by extracellular degradation of secreted A β . *J. Biol. Chem*. V. 28. P. 19489.
- Weber D.J., Allette Y.M., Wilkes D.S., White F.A. 2015. The HMGB1-RAGE inflammatory pathway: implications for brain injury-induced pulmonary dysfunction. *Antiox. Red. Signaling*. V. 17. P. 1316.
- Wei M., Li H., Shang Y., Zhou Z., Zhang J. 2014. Increased CD147 (EMM-PRIN) expression in the rat brain following traumatic brain injury. *Brain Res*. V. 1585. P. 150.
- Yamamoto Y., Liang M., Munesue S., Deguchi K., Harashima A., Furuhashi K., Yuh T., Zhong J., Akther S., Goto H., Eguchi Y., Kitao Y., Hori O., Shiraiishi Y., Ozaki N., et al. 2019. Vascular RAGE transports oxytocin into the brain to elicit its maternal bonding behaviour in mice. *Commun. Biol*. V. 1. P. 76.
- Zinchuk V., Zinchuk O., Okada T. 2007. Quantitative colocalization analysis of multicolor confocal immunofluorescence microscopy images: Pushing pixels to explore biological phenomena. *Acta Histochem Cytochem*. V. 40. P. 101.

VASCULAR COMPONENT OF NEUROINFLAMMATION IN EXPERIMENTAL ALZHEIMER'S DISEASE

A. V. Morgun^{a,*}, E. D. Osipova^a, E. B. Boytsova^a, O. L. Lopatina^a, Ya. V. Gorina^a,
E. A. Pozhilenkova^a, and A. B. Salmina^a

^aVoyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022 Russia

*e-mail: 441682@mail.ru

We assessed RAGE- and CD147-mediated mechanisms of hippocampal damage caused by the accumulation of beta-amyloid, development of local inflammation, metabolic disorders, and damage to the blood-brain barrier using

two experimental models of Alzheimer's disease *in vivo*. We studied the new effects of A β in the tissue of the hippocampus during chronic neurodegeneration of the Alzheimer's type, characterizing disorders of neuroplasticity, angiogenesis, structural and functional integrity of the blood-brain barrier, the development of local neuroinflammation in relation to the patterns of RAGE and CD147 expression. Early neurodegenerative changes in the hippocampus associated with accumulation of A β suggest induction of neoangiogenesis and establishment of aberrant intercellular contacts in endothelial cells in certain subregions of hippocampus as well as development of local neuroinflammation. Along the progression of neurodegeneration, neoangiogenesis is further suppressed in hippocampus.

Keywords: Alzheimer's disease, angiogenesis, beta-amyloid, neuroinflammation, blood-brain barrier