

УДК 612.821

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ПОВЕДЕНИИ И БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРАХ У ЖИВОТНЫХ В ОТВЕТ НА НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

© 2020 г. Г. А. Григорьян*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии Российской академии наук, 517485 Москва, Россия*

**e-mail: grigorygrigoryan@hotmail.com*

Поступила в редакцию 13.07.2019 г.

После доработки 20.09.2019 г.

Принята к публикации 02.10.2019 г.

В настоящей обзорной статье рассматриваются влияния раннего липополисахаридного стресса на поведение и биохимические показатели у самцов и самок в зрелом возрасте. Существенную роль в этих влияниях занимает сенситизация нейровоспалительной системы на стресс в раннем возрасте, которая по-разному протекает у самцов и самок, что приводит к существенным половым различиям в реакциях на повторный стресс у ювенальных и взрослых животных. В работе детально описываются половые различия под влиянием липополисахаридного стресса при осуществлении разных форм оборонительного (условно-рефлекторная реакция страха, реакции активного и пассивного избегания), тревожно-подобного и депрессивно-подобного поведения. Рассматривается роль иммунной, нейровоспалительной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, эстрогенной и других систем в этих различиях.

Ключевые слова: липополисахаридный стресс, нейровоспаление, половые различия, депрессивно-подобное поведение, страх, тревожно-подобное поведение, цитокины, кортикостерон, микроглия

DOI: 10.31857/S0301179820010051

Стресс в раннем возрасте активирует периферическую и нервную иммунные системы, что ведет к продукции и высвобождению большого числа провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины вызывают общие характерные расстройства организма, известные как “болезненное состояние” (sickness behavior). Это состояние характеризуется повышением температуры тела, снижением двигательной активности, сонливостью, ослаблением реакций ухода за собой, и потерей аппетита. Такое состояние может влиять на поведенческие реакции, включая обучение и память, но только в том случае, если эти реакции тестируются сразу после действия патогенных агентов или острого стресса. Отдаленные последствия стресса в раннем возрасте на поведение взрослого организма и половые различия при этом связаны с пролонгированным каскадом иммунных, гормональных, нервных и других преобразований, на некоторых из которых мы остановимся ниже.

Микроглия, астроциты и нейроны все секретируют цитокины и экспрессируют цитокиновые рецепторы [33]. Семейство цитокинов включает в себя интерфероны (IFN γ), интерлейкины (IL-1 β , IL-4, IL-10), хемокины (CCL2, CXCL10, CX3-

CL1), фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и некоторые факторы роста (например, фактор роста связанный с инсулином, IGF и фактор роста мозга, BDNF) [27]. Многие цитокины действуют как лиганды. Они связывают рецепторы и инициируют активацию вторичных мессенджеров, сигнальную трансдукцию и транскрипцию, что приводит к продукции или торможению дополнительных цитокинов [59]. Некоторые цитокины действуют как антагонисты рецепторов, например, антагонист IL-1 RA связывает IL-1 рецептор, препятствуя его связыванию с цитокином IL-1 β , что приводит к торможению сигнальной трансдукции транскрипционного фактора NF- κ B [73], играющего важную роль в воспалительных и иммунных реакциях. В других случаях они действуют как адгезивные протеины (молекулы, локализованные на клеточной поверхности и выполняющие функцию “молекулярного клея” с участием в клеточных механизмах роста, контактного торможения и апоптоза), например, CX3CL1 фракталкины [69].

В последние годы все больше данных свидетельствует о том, что нейровоспаление, вызванное в раннем возрасте стрессом или патогенными воздействиями, протекает по-разному у самцов и

самок. Это приводит у них к существенным изменениям поведения в зрелом возрасте. Причем, в зависимости от пола наблюдаются как резистентные, так и наоборот, подверженные тем или иным изменениям [1, 2] поведенческие реакции.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ

О том, что иммунная система по-разному активируется у самцов и самок подробно изложено в обзорной работе [81]. Эти различия имеют как количественные особенности, например, преобладание иммунной активности у самок по сравнению с самцами, так и качественные, которые касаются вовлечения конкретных клеток и путей их запуска в ответ на иммунную стимуляцию. Показано, что у самок лучше, чем у самцов выражена адаптивная иммунная система, связанная с продукцией антител [39]. Различия касаются также врожденных иммунных реакций за счет продукции разных цитокинов и разной их активации [40, 50]. Половые различия начинаются с выявления патогенов на толл-рецепторах и последующей реакции на них цитокинов [64, 81]. Толл-рецепторы – это класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные молекулы микроорганизмов и запускают клеточные иммунные реакции. Показано, что у самцов больше толл-4 [60], а у самок толл-7 рецепторов [10]. Причем у самок больше выражена активация внутриклеточных сигнальных путей [90]. Половые различия связаны также с особенностями активации Т-клеток (helpers) в ответ на иммунную стимуляцию [81]. Так, у мышей больше активируются Th1 клетки, а у самок – Th2 клетки [35]. Так же ведут себя макрофаги, которые в зависимости от характера реакций цитокинов на иммунную стимуляцию подразделяются на M 1 и M 2 типы. У самцов выражена активация клеток M 1 типа, а у самок – клеток M 2 типа [47].

К клеткам иммунной системы мозга относят микроглию, астроциты и олигодендроциты. Функция микроглии при отсутствии видимых патогенных воздействий заключается в регуляции пластических перестроек и общего мониторинга (surveillance) за состоянием мозга [16]. В ответ на иммунную стимуляцию микроглия принимает амebo-подобную форму и высвобождает большое количество цитокинов. Астроциты также выделяют множество цитокинов и участвуют в образовании трехстороннего (между нейронами и глией) синапса. Олигодендроциты обеспечивают выделение нейротрофинов. Миграция микроглии в мозге и разная экспрессия генов в ответ на иммунную стимуляцию у самцов и самок начинается с раннего возраста [63]. Однако в одних случаях половые различия в ответах иммунных клеток

остаются лишь до подросткового периода, а в других сохраняются на протяжении всей жизни [38].

К сожалению, в настоящем кратком обзоре мы не можем подробнее останавливаться на этой проблеме. Детальное изложение половых различий в реакциях врожденной и приобретенной иммунных систем у животных разных видов и человека можно найти в обзорной работе С. Клейн и К. Фланаган [38]. В настоящей работе мы ограничимся описанием половых различий в поведении и биохимических маркерах у животных в ответ на нейровоспалительный липополисахаридный стресс в раннем и/или зрелом возрасте.

ВЛИЯНИЕ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Бактериальные липополисахариды (ЛПС) являются составным компонентом внешней части мембраны различных Грам-отрицательных бактерий. Молекулы ЛПС включают доминантную липофильную зону (липид А) и ковалентно связанную гидрофильную область поли- или олигосахарида. Липид А является главным стимулятором врожденной и приобретенной иммунных систем у животных и человека. Первичными клетками-мишенями для ЛПС являются фагоциты (периферические моноциты, тканевые макрофаги и нейтрофилы), которые экспрессируют связанный с мембраной антиген CD14 (mCD14) и толл-4 рецепторы. Дендритные клетки также относят к толл-4 позитивным миелоидным клеткам. Согласно данным К. Александера и Э. Ритшеля [4] ЛПС связывающий протеин катализирует переход мономерного ЛПС из агрегатных комплексов, а иногда и прямо от Грам-отрицательных бактерий, к связывающему рецептору CD14 (mCD14) на поверхности фагоцитов, который в свою очередь ведет к высвобождению большого числа эндогенных медиаторов через TLR4*MD-2 комплекс. Это – липидные медиаторы, редуцированные формы кислорода и цитокины/хемокины. Среди цитокинов и хемокинов выделяются провоспалительные и противовоспалительные протеины: фактор некроза опухоли альфа, TNF α ; интерлейкины – IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18; интерфероны альфа и бета; MIF (macrophage migration inhibitory factor); MCP-1, MCP-3 (monocyte chemoattractant protein), MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-2 (macrophage inflammatory protein), и фактор роста – TGF β . Специально останавливаться на внутриклеточном сигнальном каскаде преобразований, связанном с активацией TLR4*MD-2 комплекса, мы не будем; он детально описан в работе [4]. В нормальных физиологических условиях сравнительно малые и сбалансированные концентрации перечисленных выше медиаторов ведут к

активации общих противомикробных, противовирусных и противоопухолевых защитных механизмов. В патологических же условиях разбалансирование уровня этих медиаторов приводит к серьезным последствиям, вплоть до угрожающего для жизни септического заражения организма.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ПОВЕДЕНИИ ЖИВОТНЫХ В ОТВЕТ НА ЛИПОПОЛИСАХАРИДНЫЙ СТРЕСС

Оборонительное поведение

Условно-рефлекторная реакция страха (fear conditioning). Условно-рефлекторную реакцию страха (УРС) исследуют путем сочетания звукового раздражителя с электрокожным болевым раздражением. Обычно дается одно или несколько таких сочетаний в определенном контексте, после чего через 24 ч проверяют память о болевом раздражении (по реакции замирания) при помещении животного в тот же контекст (контекстуальная память) или помещением в новый контекст и предъявлением ему условного раздражителя без подкрепления (“сигнальная” память, *sue memo*). Считается, что контекстуальная память является гиппокамп-зависимой, а “сигнальная” память от него не очень зависит. Донни и соавт. [29] показали, что у взрослых крыс, которым вводили ЛПС в двухнедельном возрасте, УРС вырабатывалась примерно так же, как у контрольных животных. Различий между ними не было также при угашении УРС в том же контексте, в котором происходила выработка УРА. Но угашение в новом контексте при применениях условного раздражителя без подкрепления у самцов и самок, получавших ЛПС, проходило медленнее, чем у контрольных животных. Другими словами, у крыс, получавших ЛПС в раннем возрасте, сигнальная память о болевом раздражении сохранялась дольше, чем у контрольных животных. В работах Бильбо и соавт. [13, 15] память у крыс-самцов, получавших ЛПС в раннем возрасте, также ухудшалась, но только в том случае, если животным вводили ЛПС повторно, за 24 ч до выработки УРС или сразу после нее. Причем ухудшалась только контекстуальная, а не “сигнальная” память, и только долгосрочная, а не краткосрочная память. В другой их работе [14] было показано, что “приручение” (*handling*) животных по 15 мин в день с 4-го по 20-й дни жизни препятствовало ухудшению контекстуальной памяти у крыс, получавших ЛПС на 4-й день жизни. Между тем, не было обнаружено [53] изменений контекстуальной памяти ни у самцов, ни у самок-крыс, которые на 4-й день жизни получали инфекционный стресс введением *E. Coli*, а на 24-й день — повторный стресс введением ЛПС (25 мкг/кг). Однако авторы несколько модифицировали исследование контекстуальной памяти, а именно вместо классической

модели двухдневного тестирования (выработки УРС и собственно проверки реакции замирания на следующий день) опыты проводили в три этапа. В первый день животных помещали в контекст на 5 мин для знакомства с обстановкой. ЛПС вводили в конце пробы. На 2-й день вырабатывали УРС, а на 3-й тестировали интенсивность реакции замирания у всех групп животных. Причем тестирование проводили не у взрослых, а у ювенальных животных (на 24, 25 и 26-й дни), когда у них только начинает формироваться гиппокамп-зависимая контекстуальная память [53]. А.Тишкина и соавт. [78] в ответ на двукратное введение ЛПС (50 мкг/кг) на 3 и 5-й дни жизни обнаружили не ухудшение, а улучшение контекстуальной памяти у взрослых крыс-самцов. Сигнальная память при этом не изменялась. Введение ЛПС сразу после выработки УРС вызывало у крыс в ювенальном и зрелом возрасте ухудшение только контекстуальной, но не “сигнальной” памяти [58]. В опытах на мышцах линии C57BL/6 контекстуальная память у взрослых самцов также ухудшалась при введении ЛПС через 30 мин после выработки УРС [77]. Недавно нами была проведена серия опытов с выработкой и угашением УРС у взрослых самцов и самок крыс линии Вистар, которым в раннем постнатальном периоде (на 3 и 5-й дни жизни) вводили внутривентриально ЛПС (50 мкг/кг). В опытах участвовало шесть групп животных: получавших ЛПС (оба пола), получавших физ. раствор (оба пола) и интактный контроль (оба пола). УРС вырабатывали путем 3-х сочетаний тона продолжительностью 30 с с электрокожным болевым раздражением (2 с) на окончании действия звука. На следующий день у животных тестировали реакцию замирания в условиях контекста и на неподкрепляемый условный раздражитель (тест 1). После этого, в течение 2-х дней УРС угашали путем 10 применений неподкрепляемого условного раздражителя, и еще через день крыс снова тестировали на сохранность у них навыка (тест 2) в условиях контекста и на условный раздражитель. Были получены следующие результаты. Выработка и угашение УРС у самцов и самок, получавших ЛПС, была примерно такой же, как у контрольных крыс. Различий в интенсивности замирания у самок, получавших и не получавших ЛПС, в условиях контекста и в ответ на условный раздражитель в тесте 1 не наблюдалось за исключением небольшого, но достоверного увеличения процента реакции замирания у самцов ЛПС группы в том же контексте (усиление контекстуальной памяти) по сравнению с контролем. В результате процедуры угашения у самок, получавших ЛПС, по сравнению с контрольными животными в тесте 2 произошло значительное ухудшение как контекстуальной, так и сигнальной памяти. Самцы, получавшие ЛПС, не отличались от контрольных животных в условиях контекста, но в ответ на не-

подкрепляемый условный раздражитель “сигнальная” память у них проявилась даже лучше, чем у контрольных крыс. В еще одной недавней работе [74] самки и самцы мышей разных групп получали инъекции двух иммунных стимуляторов: ЛПС (250 мкг/кг) и Poly I:C (6 мг/кг) многократно (5 раз) с интервалами в 3 дня. УРС тестировали через 8 нед. после последней инъекции токсинов, путем сочетания тона продолжительностью 30 с с болевым электрокожным раздражением, которое продолжалось 2 с на окончании действия тона. Через сутки в той же камере у крыс тестировали память на контекст, а еще через день – память на неподкрепляемый “сигнальный” раздражитель. Время пробы в контексте продолжалось 90 с, а тест на сигнальный раздражитель состоял из 3-х изолированных применений тона длительностью 60 с с интервалом тоже в 60 с. Оказалось, что контекстуальная память у самцов и самок, получавших ЛПС, была такой же, как у контрольных животных; процент времени замирания во всех случаях был примерно одинаковым и составлял 50% от общего времени пробы. Достоверные различия были обнаружены у самцов группы Poly I:C по сравнению с контролем, у них существенно ухудшалась контекстуальная память. У самок различий между группами по “сигнальной” памяти не наблюдалось. То же было у самцов, хотя в последнем случае при сравнении группы Poly I:C с контрольной и ЛПС группами в ответ на первое применение условного раздражителя “сигнальная” память заметно ухудшалась (замирание в 40% против 65–80% от общего времени) [74].

Таким образом, из сказанного нетрудно видеть, что половые различия у взрослых животных в ответ на ранний ЛПС стресс обнаруживают неоднозначные результаты. Они связаны с разными методическими условиями выработки и тестирования УРС, применением разных дозировок ЛПС, разных способов его введения, в разные периоды постнатального развития, однократно или многократно, в разные периоды тестирования УРС, в частности, в ювенальном или зрелом возрасте, и т.д. Такая картина складывается также при анализе работ с использованием других моделей поведения (см. ниже).

Условная вкусовая аверсия (conditioned taste aversion). Для выработки условной вкусовой аверсии (УВА) животному вместе со сладким раствором сахарозы дается хлорид лития, который вызывает отравление. При повторном предъявлении этого раствора у животного вызывается отвращение к нему, а в случае предоставления ему возможности выбора между ним и другим (нейтральным) раствором, животное всегда предпочитает второй раствор. Такое поведение называется условным вкусовым избеганием (conditioned taste avoidance). Показано, что введение ЛПС в фазу выработки УВА значительно ослабляет эту реакцию у самок,

но не у самцов, хотя само по себе введение ЛПС не вызывает УВА [21]. У крыс линии Лонг Эванс, получавших внутрибрюшинную инъекцию ЛПС (200 мкг/кг), вырабатывали УВА в течение 2-х дней с интервалом в 72 ч [19]. Через 3 дня после выработки УВА животных помещали в исходный контекст и регистрировали у них рото-лицевые двигательные и соматические реакции с целью оценки степени отвращения. Самки, получавшие хлорид лития проявляли более сильную реакцию отвращения, чем самцы, но введение ЛПС в фазу выработки УВА вызывало у них значительное ослабление этой реакции. У самцов введение ЛПС не вызывало ослабления УВА.

Реакция пассивного и активного избегания/избегания. Имеется всего несколько работ, в которых исследовали влияние ЛПС на поведение пассивного и активного избегания [5, 40, 41, 71] у грызунов. В большинстве из них, однако, исследовали не отдаленные эффекты ЛПС, а вызванные непосредственно перед тестированием поведения. Кроме того, в этих работах практически не исследовали половые различия [80]. Только в одной из известных нам работ [41] при введении ЛПС на 4–5-й дни жизни и повторно в зрелом возрасте происходило ухудшение реакции двустороннего избегания. Причем это наблюдалось только у самцов, но не у самок. В целом же применение однократных или многократных инъекций ЛПС, в разных дозах, до или после выработки рефлекса, приводило к ухудшению реакции двустороннего избегания [71]. Было исследовано [5] влияние двух доз ЛПС (400 и 800 мкг/кг) на выработку реакции пассивного избегания (ПИ) у мышей-самцов линии C57BL/6J, которую оценивали по времени перехода животного из светлого отсека камеры в темный отсек. За день до этого мыши получали в темном отсеке однократное болевое электрическое раздражение. Контрольные крысы после удара током практически не входили в темный отсек камеры (проба продолжалась 10 мин). Мыши, получавшие обе дозы ЛПС, частично утрачивали память о болевом раздражении, поскольку на 7–8 минуте они входили в темный отсек камеры. Причем время входа мышей, получавших большую дозу токсина, достоверно отличалось от времени входа в темный отсек контрольными животными. В работе [87] реакцию ПИ исследовали на другой модели (step through). Вкратце суть ее заключалась в том, что крысы должны были избегать электрического тока, оставаясь без движения на небольшой деревянной платформе в углу камеры. Если животное переходило с платформы на решетчатый металлический пол, то оно получало электрическое раздражение. Реакцию ПИ оценивали по количеству получаемых крысой электрических раздражений, способных удерживать ее на платформе в течение 2-х минут, а также по латентному периоду до момен-

та спуска с платформы на пол. Самкам крыс линии Спрейг–Доули на 5-й день внутричерепно вводили ЛПС (1 мг/кг), а затем у 3-х групп животных в разные возрастные периоды (на 21, 49 и 70-й дни) вырабатывали реакцию ПИ. Причем, у первой группы реакцию без подачи тока на пол тестировали три раза (на 22, 50 и 71-й дни); у второй группы – два раза (на 50 и 71-й дни), а у третьей группы только один раз – на 71-й день. Крысам, которым вводили ЛПС, требовалось примерно в два раза больше электрических раздражений, чтобы удерживать их на безопасной платформе в течение 2-х минут. Латентный период до перехода с платформы на пол в возрасте 22-х и 50-и дней у ЛПС группы был намного меньше, чем у контрольных животных, но на 71-й день различий уже не наблюдалось. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛПС стресс вызывает ухудшение реакции ПИ у самок в подростковом и раннем зрелом периоде, но в более позднем возрасте различия между ЛПС и контрольной группами исчезают [87].

Водный лабиринт Морриса. Влияние ЛПС на поведение крыс в водном лабиринте Морриса было исследовано в ряде работ [5, 22, 24, 42, 70]. Поскольку обучение, время тестирования, момент и дозы применения ЛПС и другие факторы были разными в этих работах, неоднозначными оказались и полученные результаты. Например, Дж. Чернявски и соавт. [24] показали, что крысы, получавшие ЛПС, проводили достоверно больше времени в квадранте расположения безопасной платформы, чем контрольные животные. Обучение в водном лабиринте проводили на самцах линии Спрейг–Доули в течение 4 дней по 5 проб в день. На 5-й день за 6 часов до проверки степени обучения в пробе без платформы внутрибрюшинно вводили ЛПС (167 мг/кг), а еще через день проводили реверсивное обучение с расположением платформы в противоположном от исходного квадранта месте. Хотя крысы, получавшие ЛПС, в процессе поиска больше времени проводили в том квадранте, где раньше располагалась платформа, разницы во времени пребывания их непосредственно в зоне платформы (диаметр 8 см) по сравнению с контрольными животными не наблюдалось. У обеих групп животных не было также различий в латентных периодах достижения платформы при реверсивном обучении [24]. В другой работе, однократное введение ЛПС за 4 ч до начала выработки у них навыка поиска скрытой под водой платформы существенно увеличивало время ее достижения, хотя при этом уменьшалась также скорость плавания [70]. Сходные результаты были получены при однократном введении ЛПС (100 мг/кг). Однако различий между группами не было в том случае, когда ЛПС вводили во время обучения ежедневно [68]. В опытах К. Арая и соавт. [5] ЛПС вводили перед 1 и 4-й

пробами за 6 ч до их начала. Обучение проводили в течение 2-х дней, по три пробы в день. Мышисамцы, получавшие ЛПС, находили платформу позже, чем контрольные животные, но эта разница исчезала к 6-й пробе. Авторы полагают, что различия между группами были связаны не с влиянием ЛПС на память, а с его эффектами на общую двигательную активность животных, поскольку у мышей, получавших ЛПС, скорость плавания была существенно меньше, чем у контрольных животных. Введение ЛПС в дозах 100 и 300 мг/кг беременным самкам вызывало у их потомства в зрелом возрасте существенное ухудшение обучения в лабиринте Морриса, но это происходило только у самцов, рожденных от матерей, получавших большую дозу токсина (300 мг/кг) [18]. У самок обучение не ухудшалось. Аналогичные данные были получены при введении беременным самкам ЛПС в дозе 100 мг/кг и при тестировании их потомства в зрелом возрасте [7]. Ухудшение выработки обучения в водном лабиринте в этом случае наблюдалось также только у самцов. Недавно Д. Колмогорова и соавт. [42] обнаружили у взрослых мышей, получавших ЛПС в подростковом возрасте (42-й день), ухудшение обучения в водном лабиринте Морриса по сравнению с контрольными животными. Ухудшение выработки навыка происходило у самцов и самок.

Тревожно-подобное поведение

Светло-темная камера. В своей диссертационной работе Дж. Уорд [88] исследовал влияние двукратного введения ЛПС (на 3 и 5-й дни) на поведение самцов и самок-крыс в подростковом возрасте (35 день) в светло-темной камере. В его опытах животные, получавшие ЛПС в дозах 15 и 50 мг/кг, меньше пересекали границу между отсеками и меньше времени проводили в светлом отсеке камеры по сравнению с контрольными крысами. Самки, получавшие ЛПС, больше заглядывали в светлый отсек, чем самцы, и проходили большее расстояние в темной части камеры. В другой работе [76] самцы и самки крыс линии Лонг–Эванс получали ЛПС (50 мг/кг) на 3-й и 5-й дни жизни. В зрелом возрасте (90 день) у самок, но не у самцов, получавших ЛПС, время пребывания в светлом отсеке камеры было больше, чем у контрольных животных. В экспериментах А. Уолкера и соавт. [85] крысы, получавшие ЛПС на 3 и 5-й дни жизни, в зрелом возрасте (85-й день) получали еще один стресс (3 дня либо с помощью ограничения двигательной активности, либо изоляции). Животные, получавшие ЛПС (50 мг/кг), проводили больше времени в темном отсеке камеры, по сравнению с контрольными крысами, получавшими физ. раствор (150 и 110 с в среднем). Т.е. они испытывали в большей степени тревожно-

но-подобное поведение, чем контрольные крысы. Таким же образом, крысы, получавшие в зрелом возрасте стресс, проводили больше времени в темном отсеке камеры, по сравнению с крысами, не получавшими стресс. В целом, самки проводили достоверно меньше времени в темном отсеке камеры, чем самцы, что свидетельствует о развитии у них в меньшей степени тревожно-подобного поведения [85].

Приподнятый крестообразный лабиринт. Недавно И. Беркикс и соавт. [11] показали, что введение ЛПС (250 мкг/кг) на 14-й день жизни не вызывает различий в общем числе всех входов в рукава приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) и в числе входов в открытые рукава у крыс-самцов и самок линии Вистар в зрелом 3-х месячном возрасте. Однако время пребывания в открытых рукавах существенно различалось у самцов и самок. Самцы проводили в них достоверно больше, а самки достоверно меньше времени, чем контрольные животные. М. Бернарди и соавт. [12] в опытах на крысах той же линии, получавших ЛПС на 2-й день жизни и повторно на 60–70-й дни, наблюдали ту же тенденцию у самцов с двойным стрессом по сравнению с одиночным стрессом. Процент времени их пребывания в открытых рукавах был больше (с тенденцией к достоверности), чем у самцов, получавших стресс только один раз в зрелом возрасте. У самок обеих групп различий практически не было. Б. Мелло и соавт. [48] исследовали поведение мышей-самцов и самок, в ПКЛ спустя 24 ч после введения им ЛПС в дозе 0.5 мг/кг. Различий в общем числе входов в открытые рукава, и в проценте времени пребывания в открытых рукавах у обоих полов по сравнению с контрольными животными выявлено не было. Но процент входа в открытые рукава у самок был ниже по сравнению с контролем. Для проверки предположения о том, что влияние ЛПС на поведение и биохимические показатели реализуется через высвобождение интерлейкина IL-1 β в работе [44] с помощью shRNA лентивируса, введенного в гиппокамп, вызывали ингибирование (silencing) цитокина IL-1 β . Через неделю после этого мышам вводили ЛПС (1 мг/кг). Оказалось, что время пребывания в открытых рукавах ПКЛ и количество переходов в эти рукава у мышей с ингибированным цитокином IL-1 β было достоверно меньше, чем у мышей, получавших ЛПС без ингибирования IL-1 β [44]. В другой работе [6] крысы, получавшие на 26-й день жизни однократное или многократное (7 дней) введение ЛПС, в 2-х месячном возрасте проявляли в ПКЛ тревожно-подобное поведение в меньшей степени, чем контрольные животные. Это проявилось в большем числе выходов в открытые рукава и большем проценте времени пребывания в них самок в случае одно- и многократного введения ЛПС, и самцов при однократном введении. А. Тишкина и

соавт. [78] в ответ на двукратный (на 3 и 5-й дни жизни) ЛПС стресс не обнаружили у крыс самцов в ювенальном возрасте (на 32-й день) разницы в поведении в ПКЛ по сравнению с контрольными животными. Но в зрелом возрасте (на 101-й день) у них наблюдалось тревожно-подобное поведение, о чем судили по уменьшению числа входов в открытые рукава лабиринта.

Депрессивно-подобное поведение

Тест “вынужденного” плавания. Различия по времени иммобилизации в тесте “вынужденного” плавания (ТВП) отчетливо проявились у взрослых крыс-самцов, получавших ЛПС в 2-х недельном возрасте. Процент неподвижности у них по сравнению с контрольными крысами был достоверно выше [11]. У самок различий не было, время иммобилизации у них не превышало 5% от общего времени теста. Самцы и самки мышей линии CD-1, получавшие ЛПС в 2-х недельном возрасте на 30-й день тестирования в ТВП меньше времени находились в неподвижном состоянии по сравнению с контрольными животными [28]. Но в зрелом возрасте (на 90-й день) различия были уже прямо противоположными. Мыши, получавшие ранний ЛПС стресс, больше времени проводили в неподвижном состоянии по сравнению с контролем, т.е. проявляли депрессивно-подобное поведение в зрелом возрасте [28]. В работе [23] мышей обоих полов, получавших ЛПС (50 мг/кг) на 3-й и 5-й дни жизни, тестировали в ТВП на 35-й (ювенальный) и 70-й (зрелый возраст) дни от рождения. Время пребывания в неподвижности у самцов в ювенальном периоде было достоверно больше, чем у контрольных животных (примерно 100 с против 50 с); у самок, получавших ЛПС и физ. раствор, различий по времени пребывания в неподвижном состоянии не было. В зрелом возрасте межгрупповые различия у самцов сохранялись, хотя время в неподвижности у них по сравнению с ювенальным периодом существенно уменьшилось и составило 65 и 25 с для ЛПС и контрольной группы, соответственно. У самок различий между группами не было также в зрелом возрасте, хотя у них тоже существенно уменьшилось время пребывания в неподвижном состоянии (20–25 с) [23]. Похожие результаты были получены в опытах на взрослых мышах, получавших ЛПС не отдаленно от момента тестирования, а всего за 24 ч до него [48]. У самцов, получавших ЛПС, время в неподвижном состоянии было достоверно больше, чем у контрольных животных (150 с против 75 с) и самок, получавших ЛПС и физ. раствор (0–25 с). В работе М. Бернарди и соавт. [12] крысам-самцам и самкам линии Вистар ЛПС (50 мкг/кг) вводили на 2-й день жизни, а затем повторно еще раз в дозе 100 мкг/кг в 2-х месячном возрасте. Через два часа после повторного введения ЛПС поведе-

ние животных тестировали в ТВП. У самцов, получавших ЛПС дважды, время пребывания в неподвижном состоянии было примерно в два раза меньше, чем у самцов, получавших ЛПС только в зрелом возрасте (50 с против 100 с). У самок различий между группами не было. В обоих случаях время неподвижности составляло около 100 с. Обратные отношения наблюдались у самцов для латентного периода перехода от плавания к первому неподвижному состоянию. Латентный период был больше у самцов, получавших ЛПС дважды, чем у самцов, получавших ЛПС только один раз в зрелом возрасте. У самок различий по этому показателю также не было выявлено [12]. У мышей получавших ЛПС и ингибированным цитокином IL-1 β , время неподвижности было меньше, чем у мышей, получавших ЛПС без ингибирования цитокина IL-1 β [44]. В том случае, когда мышам линии C57BL/6J вводили ЛПС однократно (0.83 мг/кг) за сутки до тестирования, существенной разницы во времени неподвижности у них по сравнению с контрольными мышами не наблюдалось [89], хотя при этом отчетливо вызывалось “болезненное состояние”. Интересно, что если ЛПС вводили повторно, три дня подряд с нарастающей дозировкой, то, несмотря на ослабление общего “болезненного состояния”, у этих животных развивалось депрессивно-подобное поведение, с достоверным увеличением у них времени пребывания в неподвижном состоянии по сравнению с контролем [89]. Недавно в опытах на мышах было показано, что однократный ЛПС стресс вызывает депрессивно-подобное поведение у самцов, но не вызывает его у самок [36, 49].

Агедония. Тест агедонии связан с оценкой у животного депрессивно-подобного поведения. Оценка проводится на основе измерения количества потребленного раствора сахарозы. В работе [48] было показано, что самки и самцы мышей, получавших ЛПС, потребляют значительно меньше раствора сахарозы, чем контрольные животные. Причем общее потребление сладкого раствора внутри групп было примерно одинаковым. В другой работе, тоже на мышах [55] при введении ЛПС (100 мкг/кг) спустя 24 ч также уменьшалось потребление раствора сахарозы и у самцов и у самок. Однако, еще через 24 ч, различий в потреблении раствора сахарозы у животных, получавших ЛПС, по сравнению с контролем не было. А. Кентнер и соавт. [37] не обнаружили у крыс обоих полов влияние ЛПС (50 мкг/кг) на количество потребленного раствора сахарозы в зрелом возрасте. Такие же результаты были получены в работе [23]. Мыши, получавшие ЛПС на 5–7-й дни жизни, не проявляли различий в потреблении раствора сахарозы по сравнению с контрольными животными и между собой в подростковом и зрелом возрасте.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЯХ В ОТВЕТ НА ЛПС СТРЕСС

Провоспалительные цитокины

Умеренный хронический стресс в раннем возрасте и повторный ЛПС стресс у взрослых животных вызывали усиление продукции IL-1 β в гиппокампе у самок [9] и самцов [14]. В сыворотке крови уровень IL-1 β , IL-6, TNF- α и кортикостерона у них не изменялся. У самцов уровень кортикостерона в крови снижался через 2 часа после инъекции, а уровень IL-1 β увеличивался через 4 ч. У мышей обоих полов, получавших ЛПС дважды, на 2-й день и в 2-х месячном возрасте, не было обнаружено существенных различий в уровне цитокина IL-1 β в сыворотке крови и в селезенке [12], хотя общий уровень этого цитокина в селезенке был выше, чем в сыворотке. Уровни цитокина TNF α в крови у самцов и самок, получавших ЛПС один раз и дважды, также не различались между собой, но в селезенке у самок он был существенно выше у мышей, которые получали ЛПС дважды. В работе [67] введение ЛПС мышам вызывало увеличение уровня цитокинов в сыворотке крови. У самцов ювенального возраста происходило увеличение концентрации IL-1 β через 2 ч и IL-6 через 8 ч после введения ЛПС. У зрелых самок концентрации TNF α , IL-10, IL-12, IL-1 β , IFN γ и IL-6 повышались через 8 и 24 ч после введения ЛПС. У самцов ювенального возраста происходило увеличение экспрессии IL-1 β , TNF α , and IL-6 mRNA в префронтальной коре через 2 ч, а у взрослых самцов через 8 ч после введения ЛПС. У самцов в зрелом возрасте экспрессия IL-1 β mRNA была сильнее, чем у взрослых самок, но экспрессия TNF α mRNA у последних была выражена сильнее, чем у самцов. В другой недавней работе [66] из этой же лаборатории было обнаружено уменьшение концентрации в крови IL-6 и IFN- γ в ответ на повторное введение ЛПС у самцов, получавших его в первый раз в раннем возрасте. У самок mRNA экспрессия цитокинов IL-1 β , TNF- α , и IL-6 в префронтальной коре на второе введение ЛПС была меньше выражена, чем у контрольных животных, получавших инъекцию физ. раствора в раннем возрасте [66]. В опытах на взрослых мышах, получавших ЛПС на 5 и 7-й дни жизни, было обнаружено увеличение IL-4 в префронтальной коре, гиппокампе и гипоталамусе и уменьшение IL-6 в тех же структурах [23]. В работе И. Спейрса и Н. Тронсон [72] был проведен детальный анализ изменения уровня 32 цитокинов в гиппокампе и сыворотке крови через разные промежутки времени (2,6, 24, 48 и 168 ч) после введения ЛПС (250 мкг/кг) мышам линии C57Bl6. Уровень IL-1 β возрастал через 6 часов у самцов и через 2 ч – у самок. Уровень TNF- α в гиппокампе у самцов и самок увеличивался через 6 ч. Уровень IL-6 возрастал в течение 6–24 ч у

самцов, и в течение 2–6 ч у самок. Уровень IL-10 повышался только у самцов в течение 6–24 ч. Уровень IL-4 возрастал только у самок через 2 ч после введения ЛПС, а уровень IL-13 у самок спустя 2 ч, а у самцов спустя 6–24 ч [72]. Уровень цитокинов IL-2 и IL-15 увеличивался только у самок. В другой работе из той же лаборатории [57] в ответ на введение ЛПС (250 мкг/кг) уровни TNF α , IFN γ и IL-10 были выше в гиппокампе у самцов, тогда как уровни IL-2, IL-15 и IL-4 выше в гиппокампе у самок. У последних активность цитокинов возрастала быстрее, чем у самцов, но также быстрее возвращалась к исходному уровню. М. Сантос-Галиндо и соавт. [61] исследовали содержание цитокинов в культуре кортикальных астроцитов у самцов и самок мышей 1-ого дня жизни, предварительно получавших ЛПС. Еще одна группа самок получала дополнительно 100 мкг тестостерона. Уровни mRNA цитокинов IL-6, TNF α и IL-1 β были значительно выше в астроцитах, выделенных у самцов и у андрогенезированных самок по сравнению с уровнем их в астроцитах контрольных животных. У самок крыс после интраназального введения ЛПС экспрессия IL-6 и TNF α в гиппокампе была больше выражена у самок [79]. У самцов, напротив, больше экспрессировался IL-1 β [48]. Д. Чистяков и соавт. [17] показали, что введение ЛПС продуцирует больше TNF α и меньше IL-10 в астроцитах самок, чем самцов. Ингибирование активированных астроцитов с помощью флуороцитрата (fluorocitrate) препятствовало усилению экспрессии IL-1 β , TNF α в гиппокампе, вызываемых введением ЛПС [86], и возвращало к норме поведенческие показатели. Еще в одной работе [30] половые различия в ответ на введение ЛПС проявились для IL-6 и Fgb (фибриноген-бета, стрессовый протеин), которые достигали пика через 7 ч после введения токсина с большей экспрессией у самцов, чем у самок.

Кортикостерон и другие гормоны стресса

В работе [6] крысы линии Wistar на 26-й день жизни получали ЛПС, однократно или многократно (7 дней подряд), и через два месяца после повторного стресса у них исследовали уровень кортикостерона в сыворотке крови. У самцов под влиянием раннего многократного ЛПС стресса вызывалось снижение уровня кортикостерона, тогда как у самок снижение происходило под влиянием раннего острого ЛПС стресса. Уровни гормона высвобождения кортикотропина и вазопрессина не изменялись ни у самцов, ни у самок, как под влиянием острого, так и хронического ЛПС стресса [6]. В другой работе [34] ранний ЛПС стресс вызывал увеличение концентрации кортикостерона независимо от пола и возраста мышей. Но у взрослых самок кортикостерона в крови был существенно больше, чем у самцов в

ювенальном и зрелом возрасте, и чем у самок в ювенальном возрасте. Ранний ЛПС стресс вызывал пролонгированное увеличение уровня кортикостерона в сыворотке крови у взрослых крыс линии Вистар [84]. В лаборатории Н.В. Гуляевой было показано, что уровень кортикостерона в крови возрастает на стресс и у самцов и у самок, но существенной разницы между обеими группами, получавшими ЛПС, в ответ на второй поведенческий стресс не наблюдалось. В коре больших полушарий уровень кортикостерона на поведенческий стресс возрастал только у самцов по сравнению с контрольной группой. В ответ на двойной стресс (ЛПС и поведенческий стресс) у самцов он был на том же уровне, что и при одиночном поведенческом стрессе, а у самок при двойном стрессе он был существенно выше, чем при одиночном стрессе и без него. В гиппокампе разницы в уровне кортикостерона у 4-х групп животных не наблюдалось. Но у самок в ответ на ЛПС стресс возрастало число глюкокортикоидных рецепторов (PSer211) в гиппокампе, причем второй стресс существенно не изменял их количество. В коре больших полушарий наблюдалось увеличение глюкокортикоидных рецепторов на оба стресса, но только у самцов.

В табл. 1 приведены обобщенные результаты проявления оборонительного, тревожно-подобного и депрессивно-подобного поведения в ответ на нейровоспалительный ЛПС стресс у крыс и мышей в ювенальном и зрелом возрасте в сравнении с контрольными животными. Видно, что условно-рефлекторная реакция страха у самцов ослабевала (или мало изменялась) в условиях контекста и не изменялась на сигнальный раздражитель. У самок изменений не было как в условиях контекста, так и на сигнальный раздражитель. Условная вкусовая аверсия в ответ на ЛПС стресс, наоборот, ослабевала у самок и не изменялась у самцов. Реакции двустороннего активного избегания и пассивного избегания ухудшались у мышей-самцов при одиночном ЛПС стрессе в зрелом возрасте и двойном стрессе (в раннем и зрелом возрасте), но у самок изменений в последнем случае не наблюдалось. У крыс при раннем стрессе и высокой дозе ЛПС (1000 мкг/кг) реакция пассивного избегания ослабевала только у самок. В водном лабиринте Морриса острый и хронический ЛПС стрессы у взрослых мышей вызывали увеличение времени нахождения безопасной платформы и самцами и самками. В светло-темной камере у крыс при двойном ЛПС стрессе (в раннем и зрелом возрасте) происходило увеличение времени пребывания в темном отсеке камеры, но самки пребывали в нем меньше, чем самцы, что свидетельствует о менее выраженном у них проявлении тревожно-подобного поведения, чем у самцов. В приподнятом крестообразном лабиринте половые различия были не столь однознач-

Таблица 1. Половые различия в поведенческих реакциях животных в ответ на нейровоспалительный ЛПС стресс в раннем и зрелом возрасте

	ЛПС Ран. Воз.	ЛПС Зр. Воз.	Доза	Самцы			Самки			Кр	Мш	Авторы
				Ул.	Ух.	нет изм.	Ул.	Ух.	нет изм.			
Условно-рефлекторная реакция страха Контекст (К) и сигнальная (С) память	+		50 мкг/кг	↑С		– К	↑С		– К	+		Doenni et al., 2017; Bilbo et al., 2006; 2009 Osborn et al., 2017 Tishkina et al., 2016 Pugh et al., 1998 Terrando et al., 2010 Tchesalova, Tronson, 2018
	+	+		↓К		– С			– К	+		
	+	+ Ю		↑К		– С				+		
	+	+			↓К	– С					+	
		+	250 мкг/кг			– К, С			– К, С			
Условная вкусовая аверсия		+				–		↓				Cross-Mellor et al., 1999 Cloutier, 2017
		++				–		↓				
Двустороннее активное избегание	+	+	400, 800 мкг/кг		↓			↓	–	+	+	Kohman et al., 2007; 2008
		+				↓					+	Sparkman et al., 2005b
Пассивное избегание		+	1.0 мг/кг								+	Arai et al., 2001 Wang et al., 2013
	+											
Водный лабиринт Морриса (время достижения безопас- ной платформы)		+	167 мкг/кг			–				+	+	Czerniawski et al., 2015 Sparkman et al., 2005a
		+						↓			+	Shaw et al., 2001
		+	100 мкг/кг		↓			↓	–			Arai et al., 2001
		+++			↓						+	Kolmogorova et al., 2019
		+++										
		+ Ю						↓				
Светло-темная камера (время пребывания в светлом отсеке)	+	+ Ю	15 и 50 мкг/кг		↓↓			↓		+		Ward 2017
	+	+	50 мкг/кг			–		↑		+		Tenk et al., 2013
	+	+	50 мкг/кг		↓↓			↓		+		Walker et al., 2009
Приподнятый крестообразный лабиринт (время в открытых рукавах)	+	+	250 мкг/кг	↑				↓		+		Berkiks et al., 2019
	+	+		↑↑					–	+		Bernardi et al., 2014
	+		500 мкг/к	↑		–			–	+		Mello et al., 2018
	+Ю	+			↑		↑			+		Ariza et al., 2014
	+++											
	+				↓Зр	– Ю				+		Tishkina et al., 2017
Вынужденное плавание (время неподвижности)	+		50 мкг/кг	↑Ю	↓				–	+		Berkiks et al., 2019
	+			↓					–Ю, Зр	+	Dinel et al., 2014	
	+				↓					+		Custodio et al., 2018
	+				Ю, З					+		Mello et al., 2018
	+				р					+		
	+	+	50, 100 мкг/кг		↓				–			Bernardi et al., 2014
		+	830 мкг/кг		↓↓				–	+		Wickens et al., 2017
		+++			↓	–			–			Millett et al., 2019; Jiang et al., 2016
		+			↓				–			

Таблица 1. Окончание

	ЛПС Ран. Воз.	ЛПС Зр. Воз.	Доза	Самцы			Самки			Кр	Мш	Авторы
				Ул.	Ух.	нет изм.	Ул.	Ух.	нет изм.			
Агедония		+	100 мкг/кг		↓			↓			+	Mello et al., 2018
		+			↓	–		↓	–		+	Pitychoutis et al., 2009
	+		50 мкг/кг		–			–	+		+	Kentner et al., 2010
					–			–			+	Custodio et al., 2018

Проявления оборонительного, тревожно-подобного и депрессивно-подобного поведения в ответ на ранний и поздний липополисахаридный стресс у крыс и мышей в ювенальном/зрелом возрасте в сравнении с контрольными животными.

Обозначения: ↓ – ухудшение, ↑ – улучшение, и – отсутствие реакции. Ул. – улучшение, Ух. – ухудшение. Первый вертикальный столбец – применение ЛПС в раннем возрасте, второй столбец – в зрелом возрасте. Один плюс – однократное применение ЛПС, два и три плюса – двух и многократное применение ЛПС. Ю – ювенальный период, Зр – зрелый период. К – контекстуальная память, С – сигнальная память. Две стрелки (вверх и вниз) – сравнительная оценка параметра поведения. Кр – крысы, Мш – мыши.

ными. Наоборот, в тесте вынужденного плавания результаты были практически однотипными. В ответ на однократный, двукратный и хронический умеренный ЛПС стресс у самцов наблюдалось увеличение времени неподвижности, а у самок оно было примерно таким же, как у контрольных животных. В тесте на агедонию различий в потреблении раствора сахарозы у самцов и самок по сравнению с контрольными животными не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ответ на нейровоспалительный ЛПС стресс в разных поведенческих тестах обнаруживаются отчетливые половые различия. Но эти различия проявляются не только в поведенческих, но и в биохимических, иммунных, воспалительных, гормональных и других реакциях организма. Причем, важную роль в них играет стресс раннего периода жизни. Ранний стресс повышает чувствительность гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы [3], в результате повторные стрессы вызывают гипертрофированные и неадекватные реакции организма [26]. Сенситизация нейровоспалительной системы у самцов и самок проходит неодинаково [9, 31]. В то время как у самцов ранний стресс и рост уровня кортикостерона ведут к усилению активности иммунной системы, проявляемой в форме повышенной реактивности микроглии, у самок этот процесс либо вообще не влияет на реактивность микроглии, либо проявляется в форме небольших абберантных изменений [31]. На поведенческом уровне двойной (ранний и повторный) стресс вызывает более выраженное депрессивно-подобное поведение у самцов, чем у самок [31]. Причем, и у тех и других наблюдается примерно одинаковое увеличение провоспалительных цитокинов на первый и второй стрессы. Различия касаются реакции микроглии, оцениваемой по

уровню экспрессии CD200R (мембранный рецептор, который связывает гликопротеин CD200, подавляющий иммунную активность) и CX3CL1 (хемокин/фракталкин, см. подробно в обзоре 83) в гиппокампе. CD200R и CX3CL1 экспрессируются на микроглии [43]. Взаимодействия между экспрессируемыми CD200R и CX3CL1 лигандами и соответствующими рецепторами на микроглии приводят к торможению воспалительного процесса. Поскольку стресс вызывает уменьшение CD200R и CX3CL1, то можно предполагать, что вызывает сенситизацию нейровоспаления посредством уменьшения нейронного торможения микроглии. После стресса у самцов усиливается активация микроглии *in vivo* и потенцируются реакции микроглии *ex vivo* на повторный стресс [32]. Это свидетельствует о том, что активность микроглии обеспечивает нейровоспалительный эффект прайминга у самцов. У самок, хотя и вызывается относительное увеличение провоспалительных цитокинов в нервной системе на оба стресса, микроглия не вызывает эффекта прайминга. Т.е. сенситизация нейровоспалительного процесса у самок осуществляется не за счет усиления реактивности микроглии, а по какому-то другому механизму [31]. В любом случае, сенситизация нейровоспалительной системы зависит от глюкокортикоидов, поскольку экзогенное введение кортикостерона вызывает такие же провоспалительные реакции в гиппокампе, как и повторный стресс, причем, и в этом случае сенситизация нейровоспалительной системы у самок проходит не так, как у самцов [31]. Более детально особенности гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы у самцов и самок, и ее взаимодействие с другими системами, вовлеченными в стресс и развитие депрессивно-подобного поведения, изложены в обзорной работе [54].

Другой аспект проблемы, касающийся половых различий в реакциях на стресс, связан с влиянием эстрогенов. Эстрогены обладают выраженным

противовоспалительным действием. Это было показано *in vitro* введением 17β -эстрадиола, которое предохраняло от морфологических изменений, вызываемых ЛПС и сопутствующего синтеза провоспалительных цитокинов [82]. Считается, что эстрогенные рецепторы альфа играют более существенную роль, чем эстрогенные рецепторы бета в уменьшении воспалительных эффектов микроглии [83]. Овариоэктомию у грызунов ведет к большему вовлечению микроглии в морфологию нейровоспалительного процесса и усилению регуляции большего числа маркеров реактивности микроглии, включая рецепторы для провоспалительных сигналов и фагоцитоза [62]. Введение эстрадиола перед овариоэктомией блокирует активацию микроглии, свидетельствуя о том, что именно отсутствие эстрогенов при овариоэктомии связано с усилением нейровоспалительных процессов [62, 82]. Показано, что овариоэктомию усиливает проявления депрессивно-подобного поведения, развившегося в результате инфаркта миокарда у крыс, и уровень провоспалительных цитокинов в префронтальной коре [51]. Введение 17β -эстрадиола восстанавливало уровень провоспалительных цитокинов и ослабляло развитие депрессивно-подобного поведения [45, 54, 56]. Однако роль эстрогенов в стрессовых реакциях не лишена противоречий. Имеются данные, что эстрогены могут усиливать стрессовые реакции у самок. Так активация системы стресса с помощью обратного бензодиазепинового агониста, FG7142 вызывала ослабление рабочей памяти у самок во время проэструса (высокий уровень эстрогенов), но не эструса (низкий уровень эстрогенов), что свидетельствует о том, что эстрогены могут усиливать чувствительность к стрессу у самок [65]. Защитные действия эстрадиола на нервные клетки частично реализуются через нейротрофические факторы (инсулино-подобный фактор роста, IGF-I, тирозин киназа A, Trk A, нервный фактор роста NGF). Они также модулируют действия нейротрофинов, которые в свою очередь регулируют синаптогенез и синаптическую пластичность. Другой эффект эстрадиола связан с его способностью модулировать воспалительные реакции через глиальные клетки и высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов (см. подробно об этом в обзоре [83]).

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-015-00129А).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьян Г.А., Гуляева Н.В. Моделирование депрессии на животных: поведение как основа методологии, критериев оценки и классификации // Журн. Высш. Нервн. Деят. 2015а. Т. 65. № 6. С. 643–660.
2. Григорьян Г.А., Гуляева Н.В. Стресс-реактивность и стресс-устойчивость в патогенезе депрессивно-подобных расстройств. Роль эпигенетических механизмов // Журн. Высш. Нервн. Деят. 2015б. Т. 65. № 1. С. 19–32.
3. Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б., Степанючев М.Ю., Гуляева Н.В. Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, и нейротрофических факторов в генезе депрессивных расстройств // Успехи физ. наук. 2014. Т. 44. № 2. С. 3–20.
4. Alexander C., Rietschel E.T. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity // J. Endotoxin Res. 2001. V. 7. № 3. P. 167–202.
5. Arai K., Matsuki N., Ikegaya Y., Nishiyama N. Deterioration of spatial learning performances in lipopolysaccharide-treated mice // Jpn. J. Pharmacol. 2001. V. 87. № 3. P. 195–201.
6. Ariza Traslaviña G.A., de Oliveira F.L., Franci C.R. Early adolescent stress alters behavior and the HPA axis response in male and female adult rats: the relevance of the nature and duration of the stressor // Physiol. Behav. 2014. V. 133. P. 178–189.
7. Batinić B., Santrač A., Divović B., Timić T., Stanković T., Obradović A.Lj., Joksimović S., Savić M.M. Lipopolysaccharide exposure during late embryogenesis results in diminished locomotor activity and amphetamine response in females and spatial cognition impairment in males in adult, but not adolescent rat offspring // Behav. Brain Res. 2016. V. 299. P. 72–80.
8. Bekhbat M., Howell P.A., Rowson S.A., Kelly S.D., Tansey M.G. Chronic adolescent stress sex-specifically alters central and peripheral neuro-immune reactivity in rats // Brain Behav. Immun. 2019. V. 76. P. 248–257.
9. Bekhbat M., Neigh G.N. Sex differences in the neuroimmune consequences of stress: Focus on depression and anxiety // Brain Behav. Immun. 2018. V. 67. P. 112.
10. Berghöfer B., Frommer T., Haley G., Fink L. TLR7 ligands induce higher IFN- α production in females // J. Immunol. 2006. V. 177. P. 2088–2096.
11. Berkiks I., Garcia-Segura L.M., Nassiri A., Mesfioui A., Ouichou A., Boulbaroud S., Bahbiti Y., Lopez-Rodriguez A.B., Hasnaoui E., El Hessni A. The sex differences of the behavior response to early life immune stimulation: Microglia and astrocytes involvement // Physiol. Behav. 2019. V. 199. P. 386–394.
12. Bernardi M.M., Teixeira L.P., Ligeiro-de-Oliveira A.P., Tavares-de-Lima W., Palermo-Neto J., Kirsten T.B. Neonatal lipopolysaccharide exposure induces sexually dimorphic sickness behavior in adult rats // Psych. Neuroscience. 2014. V. 7. № 2. P. 113–123.
13. Bilbo S.D., Schwarz J.M. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system // Front. Behav. Neurosci. 2009. V. 3. P. 14.
14. Bilbo S.D., Newsom N.J., Sprunger D.B., Watkins L.R., Rudy J.W., Maier S.F. Differential effects of neonatal handling on early life infection-induced alterations in cognition in adulthood // Brain Behav. Immun. 2007. V. 1. № 3. P. 332–342.
15. Bilbo S.D., Rudy J.W., Watkins L.R., Maier S.F. A behavioural characterization of neonatal infection-facili-

- tated memory impairment in adult rats // *Behav. Brain Res.* 2006. V. 169. № 1. P. 39–47.
16. *Casano A.M., Peri F.* Microglia: multitasking specialists of the brain // *Dev. Cell.* 2015. V. 32. P. 469–477.
17. *Chistyakov D.V., Azbukina N.V., Astakhova A.A., Gorainov S.V., Chistyakov V.V., Sergeeva M.G.* Sex-mediated differences in LPS induced alterations of TNF α , IL-10 expression, and prostaglandin synthesis in primary astrocytes // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 9. E2793.
18. *Chlodzinska N., Gajerska M., Bartkowska K., Turlejski K., Djavadian R.L.* Lipopolysaccharide injected to pregnant mice affects behavior of their offspring in adulthood // *Acta Neurobiol. Exp.* 2011. V. 71. № 4. P. 519–527.
19. *Cloutier C.J., Kavaliers M., Ossenkopp K.P.* Rodent sex differences in disgust behaviors (anticipatory nausea) conditioned to a context associated with the effects of the toxin LiCl: Inhibition of conditioning following immune stimulation with lipopolysaccharide // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2017. V. 152. P. 4–12.
20. *Couto-Pereira N.S., Ferreira C.F., Lampert C., Arcego D.M., Toniazzo A.P., Bernardi J.R., da Silva D.C., Von Poser Toigo E., Diehl L.A., Krolow R., Silveira P.P., Dalmaç C.* Neonatal interventions differently affect maternal care quality and have sexually dimorphic developmental effects on corticosterone secretion // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2016. V. 55. P. 72–81.
21. *Cross-Mellor S.K., Kent W.D., Ossenkopp K.P., Kavaliers M.* Differential effects of lipopolysaccharide and cholecystokinin on sucrose intake and palatability // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 277. № 3. P. 705–715.
22. *Cunningham C., Sanderson D.J.* Malaise in the water maze: untangling the effects of LPS and IL-1 β on learning and memory // *Brain Behav. Immun.* 2008. V. 22. № 8. P. 1117–1127.
23. *Custódio C.S., Mello B.S.F., Filho A.J.M.C., de Carvalho Lima C.N., Cordeiro R.C., Miyajima F., Réus G.Z., Vasconcelos S.M.M., Barichello T., Quevedo J., de Oliveira A.C., de Lucena D.F., Macedo D.S.* Neonatal immune challenge with lipopolysaccharide triggers long-lasting sex- and age related behavioral and immune/neurotrophic alterations in mice: relevance to autism spectrum disorders // *Mol. Neurobiol.* 2018. V. 55. № 5. P. 3775–3788.
24. *Czerniawski J., Miyashita T., Lewandowski G., Guzowski J.F.* Systemic lipopolysaccharide administration impairs retrieval of context-object discrimination, but not spatial, memory: Evidence for selective disruption of specific hippocampus-dependent memory functions during acute neuroinflammation // *Brain Behav. Immun.* 2015. V. 44. P. 159–166.
25. *D'Andrea I., Gracci F., Alleva E., Branchi I.* Early social enrichment provided by communal nest increases resilience to depression-like behavior more in female than in male mice // *Behav. Brain Res.* 2010. V. 215. № 1. P. 71–76.
26. *Danese A., Pariante C.M., Caspi A., Taylor A., Poulton R.* Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007. V. 104. № 4. P. 1319–1324.
27. *Dinarello C.A.* Historical Review of Cytokines // *Eur. J. Immunol.* 2007. V. 37. S34–S45.
28. *Dinel A.L., Joffre C., Trifilieff P., Aubert A., Foury A., Le Ruyet P., Layé S.* Inflammation early in life is a vulnerability factor for emotional behavior at adolescence and for lipopolysaccharide-induced spatial memory and neurogenesis alteration at adulthood // *J. Neuroinflammation.* 2014. V. 11. P. 155.
29. *Doenni V.M., Song C.M., Hill M.N., Pittman Q.J.* Early life inflammation with LPS delays fear extinction in adult rodents // *Brain Behav. Immun.* 2017. V. 63. P. 176–185.
30. *Everhardt Queen A., Moerdyk-Schauwecker M., McKee L.M., Leamy L.J., Huet Y.M.* Differential expression of inflammatory cytokines and stress genes in male and female mice in response to a lipopolysaccharide challenge // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 4. e0152289.
31. *Fonken L.K., Frank M.G., Gaudet A.D., D'Angelo H.M., Daut R.A., Hampson E.C., Ayala M.T., Watkins L.R., Maier S.F.* Neuroinflammatory priming to stress is differentially regulated in male and female rats // *Brain Behav. Immun.* 2018. V. 70. P. 257–267.
32. *Frank M.G., Hershman S.A., Weber M.D., Watkins L.R., Maier S.F.* Chronic exposure to exogenous glucocorticoids primes microglia to pro-inflammatory stimuli and induces NLRP3 mRNA in the hippocampus // *Psychoneuroendocrinology.* 2014. V. 40. P. 191–200.
33. *Galic M.A., Riazi K., Pittman Q.J.* Cytokines and brain excitability // *Front. Neuroendocrinol.* 2012. V. 33. P. 116–125.
34. *Girard-Joyal O., Faragher A., Bradley K., Kane L., Hrycyk L., Ismail N.* Age and sex differences in c-Fos expression and serum corticosterone concentration following LPS treatment // *Neuroscience.* 2015. V. 305. P. 293–301.
35. *Huber S.A., Pfaeffle B.* Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with coxsackievirus group B type 3 // *J. Virol.* 1994. V. 68. P. 5126–5132.
36. *Jiang X., Chen L., Shen L., Chen Z., Xu L., Zhang J., Yu X.* Trans-astaxanthin attenuates lipopolysaccharide induced neuroinflammation and depressive-like behavior in mice // *Brain Res.* 2016. V. 1649 (Pt A). P. 30.
37. *Kentner A.C., McLeod S.A., Field E.F., Pittman Q.J.* Sex-dependent effects of neonatal inflammation on adult inflammatory markers and behavior // *Endocrinology.* 2010. V. 151. № 6. P. 2689–2699.
38. *Klein S.L., Flanagan K.L.* Sex differences in immune responses // *Nat. Rev. Immunol.* 2016. V. 16. № 10. P. 626–638.
39. *Klein S.L., Marriott I., Fish E.N.* Sex-based differences in immune function and responses to vaccination // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2015. V. 109. P. 9–15.
40. *Kohman R.A., Tarr A.J., Sparkman N.L., Bogale T.M., Boehm G.W.* Neonatal endotoxin exposure impairs avoidance learning and attenuates endotoxin-induced sickness behavior and central IL-1 β gene transcription in adulthood // *Behav. Brain Res.* 2008. V. 194. № 1. P. 25–31.
41. *Kohman R.A., Tarr A.J., Sparkman N.L., Day C.E., Paquet A., Akkaraju G.R., Boehm G.W.* Alleviation of the effects of endotoxin exposure on behavior and hippocampal IL-1 β by a selective non-peptide antago-

- nist of corticotropin-releasing factor receptors // *Brain Behav. Immun.* 2007. V. 21. № 6. P. 824–835.
42. *Kolmogorova D., Paré C., Kostuck S., Hudson E.C., Lebel N., Houlding E., Gregory J.G., Ismail N.* Pubertal immune stress transiently alters spatial memory processes in adulthood // *Psychoneuroendocrinology.* 2019. V. 102. P. 261–272.
 43. *Koning N., Swaab D.F., Hoek R.M., Huitinga I.* Distribution of the immune inhibitory molecules CD200 and CD200R in the normal central nervous system and multiple sclerosis lesions suggests neuron-glia and glia-glia interactions // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2009. V. 68. № 2. P. 159–167.
 44. *Li M., Li C., Yu H., Cai X., Shen X., Sun X., Wang J., Zhang Y., Wang C.* Lentivirus-mediated interleukin-1 β (IL-1 β) knock-down in the hippocampus alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced memory deficits and anxiety- and depression-like behaviors in mice // *J. Neuroinflammation.* 2017. V. 14. № 1. P. 190.
 45. *Mahmoud R., Wainwright S.R., Chaiton J.A., Lieblisch S.E., Galea L.A.M.* Ovarian hormones, but not fluoxetine, impart resilience within a chronic unpredictable stress model in middle-aged female rats // *Neuropharmacology.* 2016. V. 107. P. 278–293.
 46. *Majidi-Zolbanin J., Azarfarin M., Samadi H., Enayati M., Salari A.A.* Adolescent fluoxetine treatment decreases the effects of natal immune activation on anxiety-like behavior in mice // *Behav. Brain Res.* 2013. V. 250. P. 123–132.
 47. *Martinez F.O., Gordon S.* The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment // *F1000 Prime Rep.* 2014. V. 6. P. 13.
 48. *Mello B.S.F., Chaves Filho A.J.M., Custódio C.S., Cordeiro R.C., Miyajima F., de Sousa F.C.F., Vasconcelos S.M.M., de Lucena D.F., Macedo D.* Sex influences in behavior and brain inflammatory and oxidative alterations in mice submitted to lipopolysaccharide-induced inflammatory model of depression // *J. Neuroimmunol.* 2018. V. 320. P. 133–142.
 49. *Millett C.E., Phillips B.E., Saunders E.F.H.* The Sex-specific effects of LPS on depressive-like behavior and oxidative stress in the hippocampus of the mouse // *Neuroscience.* 2019. V. 399. P. 77–88.
 50. *Moxley G., Posthuma D., Carlson P., Estrada E., Han J., Benson L.L., Neale M.C.* Sexual dimorphism in innate immunity // *Arthritis Rheum.* 2002. V. 46. P. 250–258.
 51. *Najjar F., Ahmad M., Lagace D., Leenen F.H.H.* Sex differences in depression-like behavior and neuroinflammation in rats post MI: role of estrogens // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00615.2017>
 52. *Onufriev M.V., Freiman S.V., Peregud D.I., Kudryashova I.V., Tishkina A.O., Stepanichev M.Y., Gulyaeva N.V.* Neonatal proinflammatory stress induces accumulation of corticosterone and interleukin-6 in the hippocampus of juvenile rats: potential mechanism of synaptic plasticity impairments // *Biochemistry (Mosc).* 2017. V. 82. № 3. P. 275–281.
 53. *Osborne B.F., Caulfield J.I., Solomotis S.A., Schwarz J.M.* Neonatal infection produces significant changes in immune function with no associated learning deficits in juvenile rats // *Dev. Neurobiol.* 2017. V. 77. № 10. P. 1221–1236.
 54. *Oyola M.G., Handa R.J.* Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity // *Stress.* 2017. V. 5. P. 476–494.
 55. *Pitychoutis P.M., Nakamura K., Tsonis P.A., Papadopoulou-Daifoti Z.* Neurochemical and behavioral alterations in an inflammatory model of depression: sex differences exposed // *Neuroscience.* 2009. V. 159. № 4. P. 1216–1232.
 56. *Pooley A.E., Benjamin R.C., Sreedhar S., Eagle A.L., Robison A., Mazei-Robison M.S., Breedlove S.M., Jordan C.L.* Sex differences in the traumatic stress response: the role of adult gonadal hormones // *Biol. Sex Differ.* 2018. V. 9. № 1. P. 32.
 57. *Posillico I C.K., Speirs I., Tronson N.C.* Sex differences in the hippocampal cytokine response following systemic lipopolysaccharide // *Brain Behav. Immun.* 2017. V. 66. e40.
 58. *Pugh C.R., Kumagawa K., Fleshner M., Watkins L.R., Maier S.F., Rudy J.W.* Selective effects of peripheral lipopolysaccharide administration on contextual and auditory-cue fear conditioning // *Brain Behav. Immun.* 1998. V. 12. № 3. P. 212–229.
 59. *Qiao Y., Giannopoulou E.G., Chan C.H., Park S-H, Gong S., Chen J., Hu X., Elemento O., Ivashkiv L.B.* Synergistic activation of inflammatory cytokine genes by interferon- γ -induced chromatin remodeling and toll-like receptor signaling // *Immunity.* 2013. V. 39. P. 454–469.
 60. *Roberts B.J., Moussawi M., Huber S.A.* Sex differences in TLR2 and TLR4 expression and their effect on coxsackievirus-induced autoimmune myocarditis // *Exp. Mol. Pathol.* 2013. V. 94. P. 58–64.
 61. *Santos-Galindo M., Acaz-Fonseca E., Bellini M.J., Garcia-Segura L.M.* Sex differences in the inflammatory response of primary astrocytes to lipopolysaccharide // *Biol. Sex Differ.* 2011. V. 2. P. 7.
 62. *Sárvári M., Hrabovszky E., Kalló I., Solymosi N., Likó I., Berchtold N., Cotman C., Liposits Z.* Menopause leads to elevated expression of macrophage-associated genes in the aging frontal cortex: rat and human studies identify strikingly similar changes // *J. Neuroinflammation.* 2012. V. 9. P. 264.
 63. *Schwarz J.M., Sholar P.W., Bilbo S.D.* Sex differences in microglial colonization of the developing rat brain // *J. Neurochem.* 2012. V. 120. P. 948–963.
 64. *Scotland R.S., Stables M.J., Madalli S., Watson P., Gilroy D.W.* Sex differences in resident immune cell phenotype underlie more efficient acute inflammatory responses in female mice // *Blood.* 2011. V. 118. P. 5918–5927.
 65. *Shansky R.M., Glavis-Bloom C., Lerman D., McRae P., Benson C., Miller K., Cosand L., Horvath T.L., Arnsten A.F.* Estrogen mediates sex differences in stress-induced prefrontal cortex dysfunction // *Mol. Psychiatry.* 2004. V. 9. № 5. P. 531–538.
 66. *Sharma R., van Mil S., Melanson B., Thomas B.J., Rooke J., Mallet J.F., Matar C., Schwarz J.M., Ismail N.* Programming effects of pubertal lipopolysaccharide

- treatment in male and female CD-1 mice // *J. Immunol.* 2019. V. 202. № 7. P. 2131–2140.
67. *Sharma R., Rooke J., Kolmogorova D., Melanson B., Mallet J.F., Matar C., Schwarz J., Ismail N.* Sex differences in the peripheral and central immune responses following lipopolysaccharide treatment in pubertal and adult CD-1 mice // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2018. V. 71. P. 94–104.
68. *Shaw K.N., Commins S., O'Mara S.M.* Lipopolysaccharide causes deficits in spatial learning in the water maze but not in BDNF expression in the rat // *Behav. Brain Res.* 2001. V. 124. № 1. P. 47–54.
69. *Sheridan G.K., Murphy K.J.* Neuron-glia crosstalk in health and disease: fractalkine and CX3CR1 take centre stage // *Open Biol.* 2013. V. 3. P. 130181–130181.
70. *Sparkman N.L., Kohman R.A., Scott V.J., Boehm G.W.* Bacterial endotoxin-induced behavioral alterations in two variations of the Morris water maze // *Physiol. Behav.* 2005a. V. 86. № 1–2. P. 244–251.
71. *Sparkman N.L., Kohman R.A., Garcia A.K., Boehm G.W.* Peripheral lipopolysaccharide administration impairs two-way active avoidance conditioning in C57BL/6J mice // *Physiol. Behav.* 2005b. V. 85. № 3. P. 278–288.
72. *Speirs I.C., Tronson N.C.* Sex differences in hippocampal cytokines after systemic immune challenge. 2018. bioRxiv: 1101/378257. <https://doi.org/10.1101/378257>
73. *Spulber S., Mateos L., Oprica M., Cedazo-Minguez A., Winblad B., Schultzberg M.* Impaired long term memory consolidation in transgenic mice overexpressing the human soluble form of IL-1ra in the brain // *J. Neuroimmunol.* 2009. V. 208. P. 46–53.
74. *Tchessalova D., Tronson N.C.* Memory deficits in males and females long after subchronic immune challenge // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2019. V. 158. P. 60–72.
75. *Tenk C.M., Kavaliers M., Ossenkopp K.P.* Neonatal treatment with lipopolysaccharide differentially affects adult anxiety responses in the light-dark test and taste neophobia test in male and female rats // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2013. V. 31. № 3. P. 171–180.
76. *Tenk C.M., Kavaliers M., Ossenkopp K.P.* Sexually dimorphic effects of neonatal immune system activation with lipopolysaccharide on the behavioural response to a homotypic adult immune challenge // *J. Dev. Neurosci.* 2008. V. 26. № 3–4. P. 331–338.
77. *Terrando N., Rei Fidalgo A., Vizcaychipi M., Cibelli M., Ma D., Monaco C., Feldmann M., Maze M.* The impact of IL-1 modulation on the development of lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction // *Crit. Care.* 2010. V. 14. № 3. R88.
78. *Tishkina A., Stepanichev M., Kudryashova I., Freiman S., Onufriev M., Lazareva N., Gulyaeva N.* Neonatal proinflammatory challenge in male Wistar rats: Effects on behavior, synaptic plasticity, and adrenocortical stress response. *Behav // Brain Res.* 2016. V. 304. P. 1–10.
79. *Tonelli L.H., Holmes A., Postolache T.T.* Intranasal immune challenge induces sex-dependent depressive-like behavior and cytokine expression in the brain // *Neuropsychopharmacology.* 2008. V. 33. № 5. P. 1038–1048.
80. *Trofimov A., Strekalova T., Mortimer N., Zubareva O., Schwarz A., Svirin E., Umriukhin A., Svistunov A., Lesch K.P., Klimenko V.* Postnatal LPS challenge impacts escape learning and expression of plasticity factors Mmp9 and Timp1 in rats: effects of repeated training // *Neurotox. Res.* 2017. V. 32. № 2. P. 175–186.
81. *Tronson N.C., Collette K.M.* (Putative) sex differences in neuroimmune modulation of memory // *J. Neurosci. Res.* 2017. V. 95. № 1–2. P. 472–486.
82. *Vegeto E., Pollio G., Ciana P., Maggi A.* Estrogen blocks inducible nitric oxide synthase accumulation in LPS-activated microglia cells // *Exp. Gerontol.* 2000. V. 35. № 9–10. P. 1309–1316.
83. *Villa A., Vegeto E., Poletti A., Maggi A.* Estrogens, neuroinflammation, and neurodegeneration // *Endocr. Rev.* 2016. V. 37. № 4. P. 372–402.
84. *Walker A.K., Nakamura T., Hodgson D.M.* Neonatal lipopolysaccharide exposure alters central cytokine responses to stress in adulthood in Wistar rats // *Stress.* 2010. V. 3. № 6. P. 506–515.
85. *Walker A.K., Nakamura T., Byrne R.J., Naicker S., Tynan R.J., Hunter M., Hodgson D.M.* Neonatal lipopolysaccharide and adult stress exposure predisposes rats to anxiety-like behavior and blunted corticosterone responses: implications for the double-hit hypothesis // *Psychoneuroendocrinology.* 2009. V. 34. № 10. P. 1515–1525.
86. *Wang Y., Ni J., Zhai L., Gao C., Xie L., Zhao L., Yin X.* Inhibition of activated astrocyte ameliorates lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors // *J. Affect. Disord.* 2019. V. 242. P. 52–59.
87. *Wang K.C., Fan L.W., Kaizaki A., Pang Y., Cai Z., Tien L.T.* Neonatal lipopolysaccharide exposure induces long-lasting learning impairment, less anxiety like response and hippocampal injury in adult rats // *Neuroscience.* 2013. V. 234. P. 146–157.
88. *Ward J.M.* Early life immune and physical stress directly influences anxiety-like behaviour in adolescent rats: examining sex difference // The doctoral thesis. August 2017. The University of Western Ontario. <https://ir.lib.uwo.ca/cgi/viewcontent.cgi?referer=https://www.google.com/&httpsredir=1&article=6718&context=et>.
89. *Wickens R.A., Ver Donck L., MacKenzie A.B., Bailey S.J.* Repeated daily administration of increasing doses of lipopolysaccharide provides a model of sustained inflammation-induced depressive-like behaviour in mice that is independent of the NLRP3 inflammasome // *Behav. Brain Res.* 2018. V. 352. P. 99–108.
90. *Zheng R., Pan G., Thobe B.M., Choudhry M.A., Matsutani T., Samy T.S.A., Kang S.-C., Bland K.I., Chaudry I.H.* MyD88 and Src are differentially regulated in Kupffer cells of males and proestrus females following hypoxia // *Mol. Med.* 2006. V. 12. P. 65–73.

Sex Differences in Behaviour and Biochemical Markers in Animals in Response to Neuroinflammatory stress

G. A. Grigoryan*

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 517485 Moscow, Russia

**e-mail: grigorygrigoryan@hotmail.com*

Received July 13, 2019; revised September 20, 2019; accepted October 2, 2019

In the current review the effects of early lipopolysaccharide stress on behavior and biochemical markers in the adult males and females are described. The substantial role in these effects plays a sensitization of neuroinflammatory system to stress in an early age, which occurs differently in males and females, bringing to the essential sex differences in response to a repeated stress in juvenile and adult animals. The sex differences under the influence of the lipopolysaccharide stress at the various forms of defensive (fear conditioning, active and passive avoidance), anxiety-like and depressive-like behavior are presented. The role of the immune, neuroinflammatory, hypothalamic-pituitary- adrenal, estrogenic and other systems in these differences are considered.

Keywords: lipopolysaccharide stress, neuroinflammation, sex differences, depressive-like behavior, conditioned fear, anxiety-like behavior, cytokines, corticosterone, microglia