



А.Б. Салмина, Ю.К. Комлева, Н.В. Кувачева, О.Л. Лопатина, Е.А. Пожиленкова, Я.В. Горина,
Э.Д. Гасымлы, Ю.А. Панина, А.В. Моргун, Н.А. Малиновская

Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

Воспаление и старение мозга

Обсуждаются современные представления о клеточно-молекулярных механизмах нейровоспаления и старения, в частности регуляции цитокинпродуцирующей активности клеток астроглиальной природы и реализации межклеточных взаимодействий. Ключевым компонентом феномена старения как результата неэффективной реализации противовоспалительного ответа являются процессы дизрегуляции продукции цитокинов — повышение интенсивности секреции провоспалительных цитокинов и дисбаланс в экспрессии соответствующих рецепторов и рецепторассоциированных белков. Расшифровка клеточных молекулярных механизмов, сопрягающих нейровоспаление и старение клеток, может дать начало новым терапевтическим стратегиям, актуальным для лечения широкого спектра заболеваний центральной нервной системы и разработки новых экспериментальных моделей заболеваний центральной нервной системы.

Ключевые слова: воспаление, цитокины, астроглия, старение.

(Вестник РАМН. 2015; 1: 17–25)

В течение последних лет существенным образом изменились представления о клеточно-молекулярных механизмах воспаления [1]. Развитие воспаления связано с локальной гиперпродукцией цитокинов, активацией рецепторов врожденного иммунитета, таких как Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs), Nod-подобные рецепторы (Nod-like receptors, NLRs), скавенджер-рецепторы и другие, формированием инфламмосом, развитием окислительного стресса, изменением экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов, а также молекул, вовлеченных в процессы межклеточных взаимодействий, активации клеток нейрональной и глиальной природы, нейро- и ангиогенеза (интерлейкины, интерфероны, факторы роста, P2X7 рецепторы, CD 23, CD 38, CD 157, белки системы комплемента и их рецепторы, iNOS, COX 2, НАДФН-оксидаза и другие ферменты). Значительный прогресс достигнут в понимании механизмов развития иммунного ответа и системных реакций организма при воспалении, а также причин перехода воспаления в хроническую форму [2, 3].

Активность иммунной системы и выраженность воспалительной реакции, с одной стороны, определяют эффективность защиты организма от действия факторов, провоцирующих повреждение и дегенерацию, но, с другой, могут стать важным механизмом старения. Прогрес-

сирующая дегенерация при старении организма ассоциирована со многими ключевыми признаками воспаления (окислительный стресс, повреждение клеток, дизрегуляция продукции цитокинов и пр.), поэтому неудивительно, что все большее внимание исследователей привлекают механизмы, сопрягающие эти два процесса, в т.ч. в контексте развития так называемых возрастзависимых заболеваний. Появление термина «inflammaging» (воспаление и старение) в полной мере отражает эту тенденцию в определении исследовательских приоритетов [4].

17

Нейровоспаление: основные механизмы реализации

Нейровоспаление — неотъемлемый компонент патогенеза нейродегенерации, проявляющейся аксональной и синаптической дисфункцией, изменениями межклеточных взаимодействий, деградацией макромолекул, нарушениями метаболизма и развитием апоптоза. Хотя существуют представления о не столь однозначной сопряженности процессов нейродегенерации и воспаления. Кроме того, нейровоспаление актуально и для развития заболеваний, в патогенезе которых долгое время не учитывали или не признавали воспалительный или иммунный механизмы (депрессия, аутизм, шизофрения) [5].

A.B. Salmina, Yu.K. Komleva, N.V. Kuvacheva, O.L. Lopatina, E.A. Pozhilenkova, Ya.V. Gorina, E.L. Gasymlly,
Yu.A. Panina, A.V. Morgun, N.A. Malinovskaya

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Federation

Inflammation and Brain Aging

The review covers current concepts on cell and molecular mechanisms of neuroinflammation and aging with the special focus on the regulation of cytokine-producing activity of astroglial cells and intercellular communication. The review reflects that a key component of the aging phenomenon as a result of ineffective implementation of anti-inflammatory response are processes of the dysregulated cytokine production, in particular, an increase in the secretion of proinflammatory cytokines and an imbalance in the expression of the receptors and receptor associated proteins. Interpretation of the molecular mechanisms of cell conjugating neuroinflammation and aging cells can give rise to new therapeutic strategies that are relevant to the treatment of a wide range of central nervous system diseases and the development of new experimental models of diseases of the central nervous system.

Key words: inflammation, cytokines, astroglia, aging.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 1: 17–25)



Развитие нейровоспаления может быть индуцировано как вирусными или бактериальными агентами, так может носить и стерильный характер и быть обусловлено стрессом, гипоксически-ишемическим повреждением, аккумуляцией продуктов повреждения клеток, развитием феномена эксайтотоксичности, действием патологически измененных макромолекул. Собственно нейрональная активность может вызвать так называемое нейрогенное воспаление, которое, по своей сути, представляет физиологический феномен, вполне объяснимый с учетом недавно полученных экспериментальных доказательств развития повреждения ДНК при физиологической активности мозга [6]. Например, негативные социальные взаимодействия, сопряженные с развитием стресса, приводят к значительному увеличению продукции провоспалительных цитокинов в периферической крови и в ткани головного мозга [7].

Повреждение клеток-мишеней изменяет экспрессию молекул, определяющих эффективность межклеточных взаимодействий, и ответ клеток на повреждение, в клетках в очаге формирующегося воспаления происходит образование высокомолекулярных внутриклеточных комплексов — инфламмасом, а также активация рецепторов, воспринимающих ДНК, РНК, другие молекулы, высвобождающиеся из поврежденных клеток, и вызывающих активацию специфических внутриклеточных сигнальных путей, что обеспечивает секрецию эффекторными клетками провоспалительных цитокинов (интерфероны, ИЛ 1, 18 и 33), модуляцию апоптоза и аутофагии. Кроме того, активированные в клетках, в очаге нейровоспаления, ферменты повреждают нейрофиламенты, вызывают разрывы и нарушения целостности цитоскелета и мембраноцитоскелетных взаимодействий, что приводит к блеббингу, высвобождению мембранных микрочастиц, имеющих антигенный и прокоагулянтный потенциал, а также экзосом, несущих в своем составе молекулы (микроРНК, мРНК), стимулирующие механизмы иммунного ответа. В результате активации в зоне воспаления клетки астро- и микроглии становятся продуцентами большого спектра цитокинов, белков клеточной адгезии, ферментов, модифицирующих внеклеточный матрикс, совокупная активность которых определяет интенсивность нейровоспаления и эффективность процессов восстановления за счет активации процессов репаративного нейрогенеза [1, 5].

Помимо резидентных клеток миелоидной природы — микроглии, традиционно рассматриваемой в качестве ключевого участника процесса нейровоспаления [8], все больше внимания уделяют роли астроцитов как эффекторных клеток в очаге воспаления в ткани головного мозга. Структурно-функциональная гетерогенность астроцитов и участие этих клеток в регуляции функциональной активности нейронов, проницаемости гематоэнцефалического барьера, локальном иммунном ответе создают основу для реализации ими про- или противовоспалительного потенциала при многих видах патологии головного мозга. С одной стороны, астроциты — продуценты большого количества глиотрансмисмитеров и цитокинов, а с другой — мишень действия факторов про- и противовоспалительного характера [9]. Активация астроцитов молекулами категории PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) в результате действия инфекционных агентов или категории DAMPs (damage-associated molecular patterns), высвобождающихся из активированных или поврежденных клеток, происходит благодаря наличию широкого спектра рецепторов врожденного иммунитета, а действие на эти клетки медиаторов воспаления зависит

от активности рецепторов цитокинов, молекул клеточной адгезии и факторов роста, экспрессия которых в астроглии, как правило, значительно возрастает при развитии воспаления [1].

Цитокинпродуцирующая активность клеток при нейровоспалении и старении

Активированные астроциты и микроглия секретируют цитокины в большом количестве, в частности ИЛ 1, ИЛ 6, интерфероны, ФНО α , ТФР β . В большинстве случаев эта секреция происходит путем регулируемого экзоцитоза, но в ряде случаев — за счет активности пуринергических P2X7 рецепторов и инфламмасом [10].

P2X7 рецепторы экспрессируются нейронами, но преимущественно клетками микроглии и астроглии [10], длительное действие АТФ как естественного лиганда «переключает» P2X7 рецепторы с режима работы «типичного» селективного ионного канала для малых катионов (в т.ч. для Ca^{2+}) в режим образования больших пор, что приводит к увеличению проницаемости мембраны и способствует дезагрегации актина и быстрой перестройке цитоскелета, процессам мембранного блеббинга, лизиса клеток, высвобождения цитокинов и апоптоза. Стимуляция P2X7 рецепторов запускает процесс апоптоза астроцитов, контролирует их фагоцитарную активность и секрецию ими провоспалительных цитокинов [11]. В клетках микроглии P2X7 рецепторы регулируют ключевые события их активации при воспалении, например секрецию цитокинов, продукцию свободных радикалов, в т.ч. при хронической нейродегенерации [12].

Интересно, что спектр продуцируемых астроцитами цитокинов может существенным образом меняться в динамике после действия повреждающего фактора с максимальной экспрессией при развитии реактивного глиоза и формировании астроглиального рубца, определяющего характер восстановления ткани после перенесенного повреждения. В то же время сами астроциты — это клетки-мишени для действия цитокинов, синтезируемых при нейровоспалении, причем индукторы врожденного иммунного ответа (например, активаторы TLR 3- и TLR 4-рецепторов, индукторы инфламмасом NLRP 3) стимулируют астроциты к продукции цитокинов (ИЛ 6, ФНО α , ИФН γ) со значительно большей интенсивностью, чем это делают индукторы приобретенного иммунитета, однако именно для действия последних характерна уникальная способность индуцировать антигенпрезентирующую активность астроцитов. ИЛ 1 β активирует астроциты, что приводит к изменению транспорта и метаболизма глюкозы, активности ферментов антиоксидантной защиты в астроглии, продукции нейротрофических факторов, а также оказывает стимулирующее действие в отношении процессов нейро- и ангиогенеза. Регуляция продукции цитокинов астроцитами происходит под контролем активности коннексиновых каналов Cx43 [13] и процессов реорганизации цитоскелета.

Помимо участия в каскаде событий, обеспечивающих развитие иммунного ответа и воспаления, цитокины оказывают значительное влияние на ключевые механизмы функционирования клеток центральной нервной системы.

- ФНО α регулирует глутаматергическую сигнальную трансдукцию, потенцируя эффекты глутамата.
- ИЛ 6 участвует в регуляции процессов нейрональной регенерации.
- ИЛ 1 β регулирует миграцию клеток астроглиальной и нейрональной природы в процессе нейрогенеза [14].

Эти эффекты максимально выражены в развивающемся мозге, но угасают по мере старения. ИЛ 1 β , продуцируемый астроцитами нейрогенных ниш, необходим для реализации феномена LTP-долговременной потенциации и запоминания, причем животные, экспрессирующие мутантную форму рецептора ИЛ 1, демонстрируют отчетливые нарушения памяти.

- ИЛ 1 α опосредует негативные эффекты нейровоспаления на синаптическую активность и когнитивные функции мозга.
- Эксклюзивно экспрессируемый в ткани мозга белок IL1RAPL1, регулирующий активность рецептора ИЛ 1, участвует в контроле синаптогенеза [15], причем нарушение этой регуляторной функции отмечено при аутизме и задержке психического развития.
- ИЛ 1 β и 6, действуя координированно с многочисленными факторами роста и нейротрансмиттерами, регулируют развитие головного мозга.
- ИЛ 1 и 6, ФНО α участвуют в регуляции нейропластичности и сложных форм поведения [16].

Дизрегуляция продукции цитокинов, в частности увеличение секреции провоспалительных цитокинов и дисбаланс в экспрессии соответствующих рецепторов и рецепторассоциированных белков — это ключевой компонент феномена старения, которое в контексте теории «inflammaging» рассматривают как результат неэффективной реализации противовоспалительного ответа с сопутствующим развитием возрастассоциированных заболеваний. Хроническое воспаление может соответствовать как физиологическому, так и ускоренному старению. Последнее сопровождается спровоцированной действием провоспалительных цитокинов и окислительным стрессом дисфункцией аппарата регуляции длины теломерных участков хромосом [17]. Постоянному увеличению концентрации провоспалительных цитокинов в периферической крови соответствует более короткая длина теломерных участков хромосом, что исследователи связывают с развитием хронического окислительного стресса. Однако интересно, что более длинные теломерные участки соответствуют снижению объему гиппокампа и наличию нарушений запоминания. Исследователи связывают это с затруднениями пролиферации клеток при нейрогенезе, который определяет эффективность формирования памяти [18]. Пациенты с минимальными когнитивными нарушениями имеют достоверно меньшую длину теломер по сравнению со здоровыми людьми, что объясняют процессами старения и нейродегенерации. Недавно было предложено использовать определение длины теломерных участков хромосом в качестве биомаркера когнитивных нарушений [19]. Таким образом, пока трудно однозначно судить о том, насколько сокращение длины теломерных участков, которое рассматривают как общепризнанный маркер клеточного старения, способно отражать сохранность процессов нейрогенеза и когнитивных функций. В этом контексте интересны были бы исследования, направленные на изучение активности теломеразы и длины теломерных фрагментов в клетках нейрональной и глиальной природы, а не в лейкоцитах периферической крови, как это было выполнено в цитированных выше работах. В настоящее время известно, что теломеразная активность и длина теломер увеличиваются в вирусинфицированных астроцитах с активированным TLR-опосредованным иммунным ответом [20]. Напротив, значительное подавление теломеразной активности происходит при дифференцировке прогениторных клеток в астроциты, что связывают с влиянием ТФР β ,

направляющим клетки на путь дифференцировки в клетки астроглиальной природы. Прогрессирующее сокращение длины теломерных участков более характерно для клеток микро- и олигодендроглии [21].

Механизмы межклеточной коммуникации при воспалении и старении: роль HMGB1

Развитие нейровоспаления приводит к значимому нарушению продукции гормонов, контролирующих ответ организма на стресс и определяющих интенсивность старения [22], в частности в гипоталамусе. Хронический стресс, как и антигенную нагрузку, рассматривают в качестве триггеров воспаления, ускоряющих старение клеток. Результат действия обоих факторов — это формирование двухцепочечных разрывов ДНК, которые представляют собой серьезный вид нарушения структурной целостности хроматина и приводят к остановке клеточного цикла и запуску ферментов репарации [23]. Аналогичные повреждения ДНК были недавно зарегистрированы при физиологической нейрональной активности даже в молодом мозге, их число увеличивается при амилоидной нейродегенерации, а направленная коррекция таких повреждений открывает новые возможности для фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний [24].

Подавление транскрипции и удаление активных РНК-полимераз из участков поломки генома необходимо для их полноценной репарации [23]. К активным участникам процессов восстановления двухцепочечных разрывов ДНК относят транскрипционный фактор NF- κ B, активируемый в клетках при воспалении или при действии индукторов иммунного ответа [6], а также белки HMGB 1 (high mobility group 1), которые обеспечивают реализацию механизма NHEJ (негомологичное соединение концов нитей ДНК при повреждении) за счет облегчения процессов лигирования, взаимодействуют с p53, выполняют роль «сенсоров» повреждения ДНК, а также контролируют эпигенетические процессы, регулируя ацетилирование гистоновых белков при повреждении ДНК [25]. Старение головного мозга сопровождается сокращением экспрессии HMGB 1 в нейронах, но не астроцитах, в которых регистрируют увеличение его экспрессии, при этом число двухцепочечных разрывов ДНК увеличивается именно в клетках нейрональной природы. При реализации феномена эксайтотоксичности гиперактивация NMDA-рецепторов приводит к передислокации HMGB 1 из ядра в цитозоль, что сопровождается индукцией механизма аутофагии [26]. Высвобождению из клеток HMGB 1 способствует нарушение процесса деацетилирования гистонов [27], что предполагает участие НАД⁺-зависимых гистоновых деацетилаз (HDAC) в регуляции процесса высвобождения HMGB 1 из клеток. С учетом известной роли HDAC в регуляции процессов репарации ДНК, регуляции транскрипции, контроле захвата глюкозы клетками [28] и в процессах старения их регулирующая функция в отношении высвобождения HMGB1 при воспалении может быть дополнительным связующим звеном между указанными событиями.

Секреция HMGB 1 носит p53-зависимый характер, причем нарушение высвобождения окисленной формы HMGB 1 из стареющих клеток вызывает p53-опосредованный арест клеточного цикла [29]. Интересно, что применение ингибиторов HDAC вызывает в клетках нейрональной природы сохранение высокого уровня ацетилирования p53 и предотвращает апоптоз, инициируемый повреждением ДНК [24].

HMGB 1 высвобождаются из поврежденных клеток (в т.ч. за счет механизма формирования экзосом, мембранных микровезикул или при разрушении мембраны) или секретируются из клеток, не имеющих признаков повреждения, например ABC 1-зависимым механизмом или инфламмасомами. Интересно, что в клетках макрофагальной природы подавление экспрессии ABC 1-транспортера (осуществляющего транспорт холестерина во внеклеточное пространство) опосредуется одним из провоспалительных цитокинов — ИФН γ . Кроме того, активность ABC 1 регулирует уровень включения холестерина в состав мембранных рафт и тем самым регулирует процессы кластеризации клеточных рецепторов и оптимизации передачи сигнальной информации в клетках. Подавление механизма ABC 1-зависимого транспорта холестерина характерно для стареющих клеток, что может способствовать значительному изменению активности клеточных сигнальных путей, например Rac1 [30]. Клетки нейрональной и глиальной природы экспрессируют ABC 1, причем астроциты используют ABC 1 для контроля метаболизма ApoE, а β -амилоид подавляет экспрессию ABC 1 на астроцитах *in vitro* [31].

К другому механизму высвобождения HMGB 1 из клеток относят активность инфламмасом — мультибелковых комплексов, сборка которых в клетках происходит при действии на них DAMPs или PAMPs, активирующих TLRs или NLRs, а активность приводит к каспаза-1-зависимому процессингу указанных проинтерлейкинов и высвобождению их во внеклеточное пространство [3]. Установлено, что в астроцитах происходит экспрессия NLRP 1, 2 и 3, в нейронах — NLRP 1 и 3, в микроглии — NLRP 3 [27]. NLRP 2 инфламмасы астроцитов ассоциированы с рецепторами P2X7 и паннексином-1, следовательно, на регуляцию их активности в первую очередь оказывают влияние концентрации внеклеточной АТФ и ионов калия, высвобождаемых из поврежденных клеток или за счет активности коннексиновых или паннексиновых каналов [32].

Инфламмасы обеспечивают высвобождение HMGB 1 из клеток различной природы. Этот механизм находится под контролем РНК-активируемой протеинкиназы R (PKR) [33] — внутриклеточного сенсора двухцепочечных РНК — и запускается в клетках при стимуляции TLR3. PKR стимулирует образование инфламмасом (NLRP 1, NLRP 3), что приводит к секреции ИЛ 1β , 18, 33, а также HMGB 1 [34]. В астроцитах PKR стимулирует экспрессию NO-синтазы при нейровоспалении. Ингибирование этого фермента эффективно для подавления активности нейровоспаления, в т.ч. при нейродегенерации альцгеймеровского типа [35]. Экспрессия NLRP 1 инфламмасом в гиппокампе ассоциирована с развитием когнитивного дефицита, а гиперэкспрессия NLRP 3 в миндалине головного мозга сопровождает развитие экспериментальной депрессии [36] (рис. 1).

Во внеклеточном пространстве белки HMGB 1 выполняют функцию DAMPs, индуцируя механизмы врожденного типа иммунного ответа (через активацию цитозольных ДНК-рецепторов, TLR или NLR) в клетках-мишенях [37], что приводит к секреции ими провоспалительных цитокинов. Тромбомодулин секвестрирует HMGB 1 и предотвращает их провоспалительный эффект [38].

Рецепторы для белков HMGB 1 — белки RAGE (receptor for advanced glycation end products), активность которых раньше ассоциировали исключительно с лигандированием продуктов гликозилирования белков. Позднее было установлено, что активация RAGE происходит в клетках при действии широкого спектра лигандов (s100B, s100A, липополисахарид, β -амилоид, Mac-1 — CD11b/CD18, фосфатидилсерин, HMGB 1), часть из которых — общая для RAGE и TLR (в частности, HMGB 1) [39]. Экспрессия этих белков максимальна во время периода эмбрионального развития, снижается в последующие периоды онтогенеза, но может быть индуцирована при аккумуляции во внеклеточном пространстве соответствующих лигандов [40]. Основной сигнальный механизм, связанный с активацией RAGE рецепторов,



Секреция провоспалительных цитокинов, репарация ДНК, регуляция транскрипции и захвата глюкозы клетками, когнитивный дефицит, нейродегенерация

Рис. 1. Роль HMGB 1 при воспалении и старении

включает в себя NF-κB и находящиеся под его контролем разнообразные внутриклеточные события, например NF-κB-зависимое увеличение экспрессии RAGE в этих же клетках.

В настоящее время участие RAGE в патогенезе воспаления не вызывает сомнений, накоплены данные о роли этих белков в механизмах клеточного старения. Экспрессия RAGE и P2X7 в клетках увеличивается под действием гипоксия-индуцибельного фактора (HIF-1α). Например, это происходит в нейронах после перенесенного эпизода гипоксии/ишемии головного мозга. Интересно отметить, что HIF-1α опосредует механизм предотвращения так называемого онкогениндуцированного старения [41], но может быть вовлечен в механизм НАД⁺-зависимого механизма старения, включающего в себя снижение уровня внутриклеточного НАД⁺ вследствие гиперактивации полиАДФР-полимеразы, необходимой для репарации ДНК, снижение активности НАД⁺-зависимых деацетилаз и стабилизацию HIF-1α в клетках, что приводит к митохондриальной дисфункции и окислительному стрессу [42].

Помимо RAGE, рецепторную функцию для HMGB 1 может выполнять микроглиальный комплекс CD 11b/CD 18 (Mac-1), активность которого под действием HMGB 1 приводит к стимуляции NF-κB-зависимого механизма активации НАДФН-оксидазы клетками микроглии [43]. Интересно, что этот же белковый комплекс в иммунокомпетентных клетках выполняет функцию рецептора C 3b компонента комплемента и двухцепочечной РНК [44], запускающей активность провоспалительного каскада в клетках-мишенях, а структурно и функционально он связан с CD 157, обладающим НАД⁺-гликогидролазной активностью, в т.ч. в клетках микроглиальной природы при хронической нейродегенерации [45].

В центральной нервной системе высвобождающиеся из астроцитов HMGB 1 белки инициируют процессы ремоделирования эндотелиальных клеток в пределах нейроваскулярной единицы головного мозга, способствуя восстановлению после ишемического повреждения, обеспечивают адгезию эндотелиальных прогениторных клеток к эндотелию в составе нейроваскулярной единицы, стимулируют репаративный нейрогенез [46], способствуют активации микроглии. HMGB 1 нейронов участвуют в развитии нейровоспаления после перенесенного субарахноидального кровотечения [47]. Высвобождение HMGB 1 из клеток микроглии приводит к развитию нейропатической боли, индуцирует апоптоз нейронов при хронической нейродегенерации, участвует в патогенезе ишемического повреждения головного мозга и аутоиммунного воспаления [48].

Важная функция HMGB 1 — это стимуляция секреции провоспалительных цитокинов стареющими клетками, что может быть осуществлено как HMGB 1 самостоятельно, так и в комплексе с ДНК, если высвобождение HMGB 1 произошло из разрушенных клеток или путем экзоцитоза [25].

Секреторный фенотип стареющих клеток

Один из важных проявлений фенотипа, присущего стареющим клеткам, — SASP (senescence-associated secretory phenotype), подразумевающий активную секреторную активность стареющих клеток по высвобождению широкого спектра (более 40) провоспалительных цитокинов, в числе которых ИЛ 6, ИЛ 1, ИЛ 8, хемокины, факторы роста (в т.ч. проангиогенного характера), протеазы

(например, матриксные металлопротеиназы, модифицирующие внеклеточный матрикс, активаторы тканевого плазминогена). Разнообразные факторы, инициирующие стресс-ответ клетки и ее старение (дисфункция теломер, повреждение ДНК, активация онкогенов и пр.), имеют своим результатом приобретение клетками способности продуцировать цитокины, формирующие микроокружение для этих клеток и существенно модифицирующие их коммуникацию с другими клетками [29].

Осуществление индукции SASP происходит посредством вовлечения сигнальных путей, ассоциированных с развитием прооксидантного статуса и активностью транскрипционного фактора NF-κB или сопряженных молекул, в частности RIG-I (retinoic acid-inducible gene-1) и p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase) [49], а также разнообразных регуляторных miRNA [50]. RIG-I рецепторы выполняют функцию сенсоров РНК при реализации иммунного ответа врожденного типа: в частности, в головном мозге активность этих белков необходима для развития реактивного астроглиоза [51]. p38 MAPK — участник механизмов иммунного воспаления [52], в т.ч. нейровоспаления [34]. Специфическое подавление экспрессии RIG-I и p38 MAPK тормозит процессы старения и ассоциированной продукции провоспалительных цитокинов в клетках различной природы, но может оказывать как нейропротективный эффект, так и способствовать интенсификации воспаления [53] (рис. 2).

Клетки, имеющие двухцепочечные разрывы ДНК (не транзиторного, а постоянного характера), приобретают способность активно секретировать цитокины (например, ИЛ 6), формируя тем самым провоспалительное микроокружение. Присутствие ИЛ 6 во внеклеточном пространстве дополнительно усиливает репаративную активность в клетках, несущих повреждения ДНК. Аналогичным образом другие провоспалительные цитокины

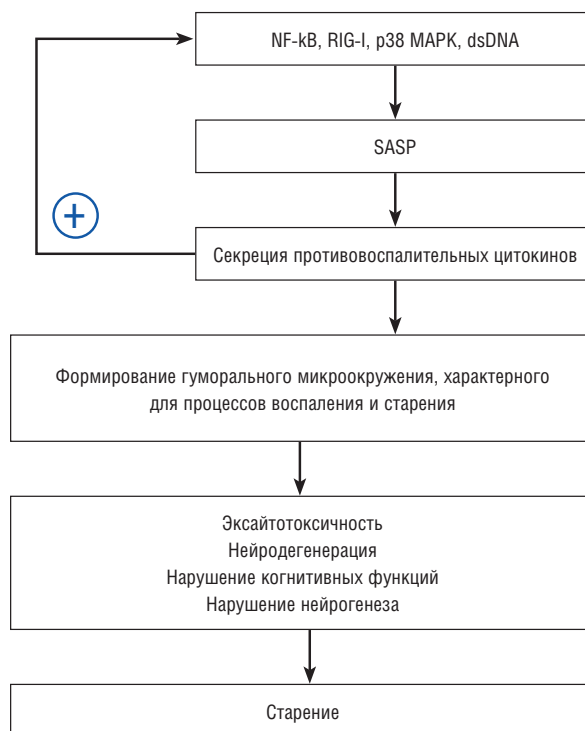


Рис. 2. Индукция фенотипа стареющих клеток (SASP)

(ИЛ 1 β и 18) могут стимулировать процессы репарации ДНК за счет MyD88-опосредованного сигнального механизма, утилизируемого и TLRs врожденного иммунитета (кроме TLR 3), экспрессируемые клетками нейрональной и глиальной природы [54].

В свою очередь, ИЛ 1 β и ИЛ 18 — это продукты функциональной активности инфламмасом. Таким образом, в контексте межклеточных взаимодействий (нейрон-астроглиальных или астроглия-микроглиальных) при развитии нейровоспаления существует последовательная активация инфламмасом во взаимодействующих клетках, приводящая к секреции HMGB 1 и выделению цитокинов в клетках-мишенях действия HMGB 1 (макрофаги, моноциты, дендритные клетки). Наличие такого координированного механизма экспрессии инфламмасом при нейровоспалении подразумевает возможность использования белков — компонентов инфламмасом в качестве молекул-мишеней для терапии нейровоспаления [51].

Насколько актуально формирование SASP в центральной нервной системе? Согласно некоторым данным [55], астроциты демонстрируют признаки SASP в стареющем мозге, секретировав провоспалительные цитокины (ИЛ 1, ИЛ 6), хемокины, протеазы, оксид азота и HMGB 1. Вероятнее всего, формирование SASP в астроцитах способно компрометировать те процессы, в которых астроциты играют важную роль (нейрон-астроглиальное метаболическое сопряжение, глиоваскулярный контроль, контроль структурно-функциональной целостности гемато-энцефалического барьера, регуляция нейрогенеза).

Провоспалительные цитокины (ИЛ 1 β , ИЛ 6, ФНО α , ИФН γ) стимулируют захват глюкозы астроцитами *in vitro*, в то время как противовоспалительные цитокины подавляют его. Известно, что важный компонент функциональной активности астроцитов — это формирование нейрон-астроглиального метаболического сопряжения, обеспечивающего энергетические потребности активированных нейронов за счет транспорта и утилизации глутамата, глюкозы и лактата [56]. Метаболизм глюкозы в астроцитах приводит к образованию лактата, захватываемого нейронами, использующими его в качестве энергетического субстрата [57], нарушение этого процесса способствует гибели нейронов, в частности, при гиперактивации NMDA-рецепторов, хотя существуют данные, ослабляющие значимость этого механизма [58]. Этот же механизм необходим для реализации процессов, сопряженных с активным нейрогенезом или реактивным астроглиозом. Известно, что реактивные астроциты изменяют характер утилизации глюкозы, что необходимо для приобретения ими соответствующего фенотипа и экспрессии белков, регулирующих их пролиферативный потенциал [59].

В литературе имеются данные о роли хронического воспаления в патогенезе инсулинорезистентности, изменения чувствительности рецепторов врожденного иммунитета и формирования инфламмасом [60]. Само понятие «метаболическо-когнитивный синдром», связывающее развитие метаболического синдрома с когнитивной дисфункцией в патогенезе нейродегенерации, изначально было предложено для обозначения нарушений при болезни Альцгеймера, но в последующем распространено и на другие виды нейродегенерации. Болезнь Альцгеймера — классический пример патологии, при которой нейровоспаление и нейродегенерация патогенетически связаны с развитием инсулинорезистентности в ткани мозга, однако, например, нарушение толерантности к глюкозе было зарегистрировано примерно у половины пациентов с болезнью Паркинсона [61]. Сопряжение метаболических и когнитивных нарушений

возможно на основе понимания механизмов формирования и реализации функциональной активности инфламмасом [62]. Аккумуляция рибозилированных белков способствует увеличению экспрессии RAGE-рецепторов на астроцитах, что соответствует развитию когнитивного дефицита у пациентов с сахарным диабетом [63]. Дисрегуляция глюкозных транспортеров GLUT 4 и GLUT 8, преимущественно в гиппокампе и миндалине головного мозга, характерна для нейровоспаления. HMGB 1 белки предложены в качестве биомаркеров метаболического синдрома, сопровождающегося развитием инсулинорезистентности [64]. Реализация TLR4-зависимого механизма врожденного иммунитета способствует проявлению инсулинорезистентности. Более того, инсулин все чаще рассматривают в качестве гормона с противовоспалительной активностью [65], что открывает новые подходы к интерпретации процессов, лежащих в основе формирования инсулинорезистентности при старении или нейровоспалении.

Таким образом, одним из возможных результатов хронического увеличения концентраций провоспалительных цитокинов во внеклеточном пространстве в стареющем мозге может быть формирование локального микроокружения, максимально способствующего проявлению тех или иных свойств клеток, регулируемых цитокинами: например, способности утилизировать глюкозу или проявлять прогеренеративный потенциал, характерный для цитокинактивированных астроцитов. Установлено, что p38 MAPK-контролируемые механизмы секреции провоспалительных цитокинов в астроцитах, характерные для SASP, регистрируют при болезни Альцгеймера [66]. Однако необходимы дополнительные исследования, которые позволят выявить критерии и механизмы, дифференцирующие цитокинпродуцирующую активность астроцитов при реализации иммунного ответа и таковую при формировании SASP.

Возрастзависимые изменения в экспрессии генов в астроцитах во многом определены нейрон-астроглиальными взаимодействиями [67]. Секреция цитокинов в головном мозге может существенно модифицироваться под действием внешних факторов, в частности обогащенной среды, подразумевающей влияние комплекса социальных и несоциальных стимулов, приводящего к стимуляции нейрогенеза, улучшению когнитивных функций и предотвращающего прогрессирование нейродегенерации [68]. Нарушение продукции и биологических эффектов ИЛ 1 в головном мозге (в т.ч. обеспечение процессов запоминания) успешно компенсируется действием обогащенной многостимульной среды, вызывающей увеличение продукции нейротрофических факторов, стимулирующих нейрогенез. Однако недавно было показано, что пребывание в условиях обогащенной среды соответствует действию стрессорных факторов, имеющих своим результатом изменение экспрессии рецепторов ИЛ 6 в гиппокампе [69], что приводит к повышению агрессивности. Таким образом, зарегистрированные ранее поведенческие изменения при действии обогащенной среды могут быть следствием неоднозначных эффектов многостимульной среды на активность глиальных клеток, регулирующих реакции локального воспаления и секреции провоспалительных медиаторов, что дополнительно определяется действием многостимульной среды на здоровый или поврежденный мозг или в разные периоды онтогенеза [68].

Расшифровка клеточных молекулярных механизмов, сопрягающих нейровоспаление и старение клеток, может дать начало новым терапевтическим стратегиям,

актуальным для лечения широкого спектра заболеваний центральной нервной системы (ишемия головного мозга, нейродегенерация, нарушения развития головного мозга) и разработки новых экспериментальных моделей заболеваний центральной нервной системы.

Конфликт интересов

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-1172.2014.7).

ЛИТЕРАТУРА

- Hayward J.H., Lee S.J. A decade of research on TLR2 discovering its pivotal role in glial activation and neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Exp. Neurol.* 2014; 23 (2): 138–147.
- Walker A.K., Kavelaars A., Heijnen C.J., Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev.* 2013; 66 (1): 80–101.
- Lasselín J., Capuron L. Chronic low-grade inflammation in metabolic disorders: relevance for behavioral symptoms. *Neuroimmunomodulation.* 2014; 21 (2–3): 95–101.
- Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev. Healthspan.* 2013; 2 (1): 8.
- Streit W.J., Xue Q.S., Braak H., del Tredici K. Presence of severe neuroinflammation does not intensify neurofibrillary degeneration in human brain. *Glia.* 2014; 62 (1): 96–105.
- Volcic M., Karl S., Baumann B., Salles D., Daniel P., Fulda S., Wiesmüller L. NF- κ B regulates DNA double strand break repair in conjunction with BRCA1-CtIP complexes. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40 (1): 181–195.
- Chiang J.J., Eisenberger N.I., Seeman T.E., Taylor S.E. Negative and competitive social interactions are related to heightened proinflammatory cytokine activity. *Proc. Natl Acad Sci USA.* 2012; 109 (6): 1878–1882.
- Heneka M.T., Kummer M.P., Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14 (7): 463–477.
- Sofroniew M.V. Multiple roles for astrocytes as effectors of cytokines and inflammatory mediators. *Neuroscientist.* 2014; 20 (2): 160–172.
- Rubini P., Pagel G., Mehri S., Marquardt P., Riedel T., Illes P. Functional P2X7 receptors at cultured hippocampal astrocytes but not neurons. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2014; 387 (10): 943–954.
- Barbierato M., Facci L., Argentinì C., Marinelli C., Skaper S.D., Giusti P. Astrocyte-microglia cooperation in the expression of a pro inflammatory phenotype. *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets.* 2013; 12 (5): 608–618.
- Lee H.G., Won S.M., Gwag B.J., Lee Y.B. Microglial P2X₇ receptor expression is accompanied by neuronal damage in the cerebral cortex of the APP^{Swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease. *Exp. Mol. Med.* 2011; 43 (1): 7–14.
- Chen G., Park C.K., Xie R.G., Berta T., Nedergaard M., Ji R.R. Connexin-43 induces chemokine release from spinal cord astrocytes to maintain late phase neuropathic pain in mice. *Brain.* 2014; 138 (8): 2193–2209.
- Ma L., Li X.W., Zhang S.J., Yang F., Zhu G.M., Yuan X.B., Jiang W. Interleukin-1 beta guides the migration of cortical neurons. *J. Neuroinflamm.* 2014; 11: 114.
- Yoshida T., Shiroshima T., Lee S.J., Yasumura M., Uemura T., Chen X., Iwakura Y., Mishina M. Interleukin-1 receptor accessory protein organizes neuronal synaptogenesis as a cell adhesion molecule. *J. Neurosci.* 2012; 32 (8): 2588–2600.
- Ota Y., Zanetti A.T., Hallock R.M. The role of astrocytes in the regulation of synaptic plasticity and memory formation. *Neural Plast.* 2013; 2013: 185463.
- Jurk D., Wilson C., Passos J.F., Oakley F., Correia-Melo C., Greaves L., Saretzki G., Fox C., Lawless C., Anderson R., Hewitt G., Pender S.L., Fullard N., Nelson G., Mann J., van de Sluis B., Mann D.A., von Zglinicki T. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. *Nat. Commun.* 2014; 2: 4172.
- Wikgren M., Karlsson T., Lind J., Nilbrink T., Hultdin J., Slegers K., Van Broeckhoven C., Roos G., Nilsson L.G., Nyberg L., Adolfsson R., Norrback K.F. Longer leukocyte telomere length is associated with smaller hippocampal volume among non-demented APOE ϵ 3/ ϵ 3 subjects. *PLoS One.* 2012; 7 (4): 34292.
- Ma S.L., Lau E.S., Suen E.W., Lam L.C., Leung P.C., Woo J., Tang N.L. Telomere length and cognitive function in southern Chinese community dwelling male elders. *Age Ageing.* 2013; 42 (4): 450–455.
- Ojeda D., López-Costa J.J., Sede M., López E.M., Berria M.I., Quarleri J. Increased *in vitro* glial fibrillary acidic protein expression, telomerase activity, and telomere length after productive human immunodeficiency virus-1 infection in murine astrocytes. *J. Neurosci Res.* 2014; 92 (2): 267–274.
- Szebeni A., Szebeni K., DiPeri T., Chandley M.J., Crawford J.D., Stockmeier C.A., Ordway G.A. Shortened telomere length in white matter oligodendrocytes in major depression: potential role of oxidative stress. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014; 17 (10): 1569–1578.
- Zhang G., Li J., Purkayastha S., Tang Y., Zhang H., Yin Y., Li B., Liu G., Cai D. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and GnRH. *Nature.* 2013; 497 (7448): 211–216.
- Polo S.E., Jackson S.P. Dynamics of DNA damage response proteins at DNA breaks: a focus on protein modifications. *Genes Dev.* 2011; 25 (5): 409–433.
- Brochier C., Dennis G., Rivieccio M.A., McLaughlin K., Coppola G., Ratan R.R., Langley B. Specific acetylation of p53 by HDAC inhibition prevents DNA damage induced apoptosis in neurons. *J. Neurosci.* 2013; 33 (20): 8621–8632.
- Liu L., Yang M., Kang R., Dai Y., Yu Y., Gao F., Wang H., Sun X., Li X., Li J., Wang H., Cao L., Tang D. HMGB1-DNA complex induced autophagy limits AIM2 inflammasome activation through RAGE. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 450 (1): 851–856.
- Pérez-Carrión M.D., Ceña V. Pharm Res. Knocking down HMGB1 using dendrimer-delivered siRNA unveils its key role in NMDA induced autophagy in rat cortical neurons. *Pharm. Res.* 2013; 30 (10): 2584–2595.
- Zou J.Y., Crews F.T. Release of neuronal HMGB1 by Ethanol through decreased HDAC activity activates brain neuroimmune signaling. *PLoS One.* 2014; 9 (2): 87915.
- Schroeder F.A., Chonde D.B., Riley M.M., Moseley C.K., Granda M.L., Wilson C.M., Wagner F.F., Zhang Y.L., Gale J., Holson E.B., Haggarty S.J., Hooker J.M. FDG-PET imaging reveals local brain glucose utilization is altered by class I histone deacetylase inhibitors. *Neurosci Lett.* 2013; 550: 119–124.
- Davalos A.R., Kawahara M., Malhotra G.K., Schaum N., Huang J., Ved U., Beausejour C.M., Coppe J.P., Rodier F., Campisi J. P53-dependent release of Alarmin HMGB1 is a central mediator of senescent phenotypes. *J. Cell. Biol.* 2013; 201 (4): 613–629.
- Pagler T.A., Wang M., Mondal M., Murphy A.J., Westerterp M., Moore K.J., Maxfield F.R., Tall A.R. Deletion of ABCA1 and ABCG1 impairs macrophage migration because of increased Rac1 signaling. *Circ. Res.* 2011; 108 (2): 194–200.

31. Canepa E., Borghi R., Viña J., Traverso N., Gambini J., Domenicotti C., Marinari U.M., Poli G., Pronzato M.A., Ricciarelli R. Cholesterol and amyloid- β : evidence for a cross-talk between astrocytes and neuronal cells. *J. Alzheimers Dis.* 2011; 25 (4): 645–653.
32. Salmina A.B., Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Lopatina O.L., Komleva Y.K., Malinovskaya N.A., Pozhilenkova E.A. Establishment of neurogenic microenvironment in the neurovascular unit: the connexin 43 story. *Rev. Neurosci.* 2014; 25 (1): 97–111.
33. Li W., Li J., Sama A.E., Wang H. Carbenoxolone blocks endotoxin-induced protein kinase R (PKR) activation and high mobility group box 1 (HMGB1) release. *Mol. Med.* 2013; 19: 203–211.
34. Kang S.M., More S.V., Park J.Y., Kim B.W., In P.J., Yoon S.H., Choi D.K. A novel synthetic HTB derivative, BECT inhibits lipopolysaccharide mediated inflammatory response by suppressing the p38 MAPK/JNK and NF- κ B activation pathways. *Pharmacol. Rep.* 2014; 66 (3): 471–479.
35. Couturier J., Paccalin M., Morel M., Terro F., Milin S., Pontcharraud R., Fauconneau B., Page G. Prevention of the β -amyloid peptide induced inflammatory process by inhibition of double stranded RNA dependent protein kinase in primary murine mixed co cultures. *J. Neuroinflammation.* 2011; 8: 72.
36. Язуина Н.А. Тревожно-депрессивные расстройства и инсулинорезистентность: клинико-патогенетические параллели. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск. 2013. 26 с.
37. Nakamura T., Ito T., Igarashi H., Uchida M., Hijioka M., Oono T., Fujimori N., Niina Y., Suzuki K., Jensen R.T., Takayanagi R. Cytosolic double stranded DNA as a damage associated molecular pattern induces the inflammatory response in rat pancreatic stellate cells: a plausible mechanism for tissue injury associated pancreatitis. *Int. J. Inflamm.* 2012; 2012: 504128.
38. Rauvala H., Rouhiainen A. Physiological and pathophysiological outcomes of the interactions of HMGB1 with cell surface receptors. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1799 (1–2): 164–170.
39. Ibrahim Z.A., Armour C.L., Phipps S., Sukkar M.B. RAGE and TLRs: relatives, friends or neighbours? *Mol. Immunol.* 2013; 56 (4): 739–744.
40. Chuah Y.K., Basir R., Talib H., Tie T.H., Nordin N. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *Int. J. Inflamm.* 2013; 2013: 403460.
41. Kilic Eren M., Tabor V. The role of hypoxia inducible factor-1 alpha in bypassing oncogene induced senescence. *PLoS One.* 2014; 9 (7): 101064.
- Mendelsohn A.R., Larrick J.W. Partial reversal of skeletal muscle aging by restoration of normal NAD⁺ levels. *Rejuvenation Res.* 2014; 17 (1): 62–69.
42. Gao H.M., Zhou H., Zhang F., Wilson B.C., Kam W., Hong J.S. HMGB1 acts on microglia Mac1 to mediate chronic neuroinflammation that drives progressive neurodegeneration. *J. Neurosci.* 2011; 31 (3): 1081–1092.
43. Zhou H., Liao J., Aloor J., Nie H., Wilson B.C., Fessler M.B., Gao H.M., Hong J.S. CD11b/CD18 (Mac-1) is a novel surface receptor for extracellular double-stranded RNA to mediate cellular inflammatory responses. *J. Immunol.* 2013; 190 (1): 115–125.
44. Малиновская Н.А. Роль НАД⁺-зависимых механизмов в регуляции нейрон-глиальных взаимодействий при ишемии головного мозга и нейродегенерации. Автореф. дис... докт. мед. наук. Кемерово. 2014. 41 с.
45. Hayakawa K., Pham L.D., Arai K., Lo E.H. Reactive astrocytes promote adhesive interactions between brain endothelium and endothelial progenitor cells via HMGB1 and beta-2 integrin signaling. *Stem. Cell. Res.* 2014; 12 (2): 531–538.
46. Sun Q., Wu W., Hu Y.C., Li H., Zhang D., Li S., Li W., Li W.D., Ma B., Zhu J.H., Zhou M.L., Hang C.H. Early release of high mobility group box 1 (HMGB1) from neurons in experimental subarachnoid hemorrhage *in vivo* and *in vitro*. *J. Neuroinflamm.* 2014; 11 (1): 106.
47. Shin J.H., Lee H.K., Lee H.B., Jin Y., Lee J.K. Ethyl pyruvate inhibits HMGB1 phosphorylation and secretion in activated microglia and in the postischemic brain. *Neurosci. Lett.* 2014; 558: 159–163.
48. Салмина А.Б., Инжутова А.И., Моргун А.В., Окунева О.С., Малиновская Н.А., Лопатина О.Л., Петрова М.М., Таранушенко Т.Е., Фурсов А.А., Кувачева Н.В. НАД⁺-конвертирующие ферменты в клетках нейрональной и глиальной природы: CD38 как новая молекула-мишень для нейропротекции. *Вестник ПAMH.* 2012; 10: 29–37.
49. Feliciano A., Sánchez-Sendra B., Kondoh H., Leonart M.E. MicroRNAs Regulate Key Effector Pathways of Senescence. *J. Aging. Res.* 2011; 2011: 205378.
50. de Rivero Vaccari J. P., Dietrich W. D., Keane R. W. Activation and regulation of cellular inflammasomes: gaps in our knowledge for central nervous system injury. *J. Cereb. Blood Flow & Metabolism.* 2014; 34: 369–375.
51. Yang Y., Kim S.C., Yu T., Yi Y.S., Rhee M.H., Sung G.H., Yoo B.C., Cho J.Y. Functional roles of p38 mitogen-activated protein kinase in macrophage-mediated inflammatory responses. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 352371.
52. Xing B., Bachstetter A.D., Van Eldik L.J. Inhibition of Neuronal p38 α , but not p38 β MAPK, Provides Neuroprotection Against Three Different Neurotoxic Insults. *J. Mol. Neurosci.* 2014; 11: 172.
53. Kfoury A., Le Corf K., El Sabeih R., Journeaux A., Badran B., Hussein N., Lebecque S., Manié S., Renno T., Coste I. MyD88 in DNA repair and cancer cell resistance to genotoxic drugs. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2013; 105 (13): 937–946.
54. Salminen A., Ojala J., Kaarmiranta K., Haapasalo A., Hiltunen M., Soininen H. Astrocytes in the aging brain express characteristics of senescence associated secretory phenotype. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 34 (1): 3–11.
55. Salmina A.B. Neuron-glia interactions as therapeutic targets in neurodegeneration. *J. Alzheimers. Dis.* 2009; 16 (3): 485–502.
56. Salmina A.B., Petrova M.M., Taranushenko T.E., Prokopenko S.V., Malinovskaya N.A., Okuneva O.S., Inzhutova A.I., Morgun A.V., Fursov A.A. Alteration of Neuron-Glia Interactions in Neurodegeneration. In: Neurodegenerative Diseases Processes, Prevention, Protection and Monitoring. 2011. P. 273–300.
57. Patel A.B., Lai J.C., Chowdhury G.M., Hyder F., Rothman D.L., Shulman R.G., Behar K.L. Direct evidence for activity dependent glucose phosphorylation in neurons with implications for the astrocyte to neuron lactate shuttle. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2014; 111(14): 5385–5390.
58. Zamanian J.L., Xu L., Foo L.C., Nouri N., Zhou L., Giffard R.G., Barres B.A. Genomic Analysis of Reactive Astroglia. *J. of Neuroscience.* 2012; 32 (18): 6391–6410.
59. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., Scheen A.J., Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2014; 105 (2): 141–150.
60. Santiago J.A., Potashkin J.A. System based approaches to decode the molecular links in Parkinson's disease and diabetes. *Neurobiol. Dis.* 2014; 72: 84–91.
61. Choi J.S., Ryter S.W. Inflammasomes: molecular regulation and implications for metabolic and cognitive diseases. *Mol. Cells.* 2014; 37 (6): 441–448.
62. Han C., Lu Y., Wei Y., Wu B., Liu Y., He R. D-ribosylation induces cognitive impairment through RAGE dependent astrocytic inflammation. *Cell. Death. Dis.* 2014; 13 (5): 1117.
63. Arrigo T., Chirico V., Salpietro V., Munafò C., Ferraro V., Gitto E., Lacquaniti A., Salpietro C. High mobility group protein B1: a new biomarker of metabolic syndrome in obese children. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 168 (4): 631–638.
64. Sun Q., Li J., Gao F. New insights into insulin: The anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World J. Diabetes.* 2014; 5 (2): 89–96.

65. Bhat R., Crowe E.P., Bitto A., Moh M., Katsetos C.D., Garcia F.U., Johnson F.B., Trojanowski J.Q., Sell C., Torres C. Astrocyte senescence as a component of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2012; 7 (9): 45069.
66. Kremsky I., Morgan T. E., Hou X., Li L., Finch C. E. Age-changes in gene expression in primary mixed glia cultures from young vs. old rat cerebral cortex are modified by interactions with neurons. *Brain. Behav. Immun.* 2012; 26 (5): 797–802.
67. Комлева Ю.К., Салмина А.Б., Прокопенко С.В., Шестакова Л.А., Петрова М.М., Малиновская Н.А., Лопатина О.Л. Изменения структурно-функциональной пластичности головного мозга, индуцированные обогащенной средой. *Вестник РАМН*. 2013; 6: 39–48.
68. McQuaid R.J., Audet M.C., Jacobson-Pick S., Anisman H. Environmental enrichment influences brain cytokine variations elicited by social defeat in mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38 (7): 987–996.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Салмина Алла Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1, тел.: +7 (391) 228-07-69, e-mail: allasalmina@mail.ru

Комлева Юлия Константиновна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1, тел.: +7 (391) 228-07-69, e-mail: yuliakomleva@mail.ru

Кувачева Наталья Валерьевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1, тел.: +7 (391) 228-07-69, e-mail: natalya.kuvacheva@gmail.com

Лопатина Ольга Леонидовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1, тел.: +7 (391) 228-07-69, e-mail: ol.lopatina@gmail.com

Пожиленкова Елена Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1, тел.: +7 (391) 220-06-28, e-mail: elena.a.pozhilenkova@gmail.com

Горина Яна Валерьевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1, тел.: +7 (391) 220-06-28, e-mail: yana_20@bk.ru

Гасымлы Эльтадж Джамил кызы, клинический ординатор кафедры нервных болезней, традиционной медицины с курсом последипломного образования КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1, тел.: +7 (391) 220-06-28, e-mail: elya_qasimli@mail.ru

Панина Юлия Анатольевна, аспирант кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1, тел.: +7 (391) 220-06-28, e-mail: elving-girl@list.ru

Моргун Андрей Васильевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ИПО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1, тел.: +7 (391) 220-06-28, e-mail: 441682@mail.ru

Малиновская Наталья Александровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патофизиологии КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1, тел.: +7 (391) 228-07-69, e-mail: konsuelo81@mail.ru