

and *Visual Science*. 2015;56(12):7406-16. DOI: 10.1167/iovs.15-17883.

42. Kim Y. Innate inflammatory responses in stroke: mechanisms and potential therapeutic targets. *Current Medicinal Chemistry*. 2014;21(18):2076-2097.

43. Hinson EH. Clinical evidence of inflammation driving secondary brain injury: A systematic review. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2015;78(1):184-91. DOI: 10.1097/TA.0000000000000468.

44. Furukawa M, Shimoda H, Kajwara T, Kato S, Yanagisawa S. Topographic study on nerve-associated lymphatic vessels in the murine craniofacial region by immunohistochemistry and electron microscopy. *Biochemistry Research International*. 2008;29(6):289-296.

45. Kida S, Patazis A, Weller O. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. Anatomy, histology and immunological significance. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 1993;(19):480-488.

46. Weller R, Kisa S, Zhang E-T. Pathway of fluid drainage from the brain – morphological aspects and immunological significance in rat and man. *Brain Pathology*. 1992;(2): 277-284.

47. Choi I, Chung HK, Ramu S, Lee HN, Kim KE, Lee S, Yoo J, Choi D, Lee YS, Aguilar B, Kwon Y. Visualization of lymphatic vessels by Prox1-promoter directed GFP reporter in a bacterial artificial chromosome-based transgenic mouse. *Blood*. 2011;117(1):362-365. DOI: 10.1182/blood-2010-07-298562.

48. Breadsted J. The Edwin Smith Surgical Papyrus. Chicago: University of Chicago Press; 1930.634p.

49. Garrison FH. History of Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company; 1966. 996p.

50. Nutton V. The Chronology of Galen's Early Career. *The Classical Quarterly*. 1973;23:158-171. DOI: 10.1017/S0009838800036600.

51. Thompson S. The cerebrospinal fluid: it's spontaneous escape from the nose. London: Cassell and Co; 1899.

52. O'Malley C. Andreas Vesalius of Brussels. Berkeley: University of California Press; 1964.

53. O'Malley C, Saunders J. Leonardo da Vinci on the Human Body. New York: Henry Schuman; 1952.

54. Gregory A. Harvey's Heart, the Discovery of Blood Circulation. Cambridge: Icon Books; 2001.

55. Russel B. A History of Western Philosophy. New York: Simon & Schuster; 1945.

56. Singer C. A short history of biology: a general introduction to the study of living things. London: Oxford University Press; 1931.

57. Schwalbe G: Die Arachnoidalraum ein Lymphraum und sein Zusammenhang mit den Perichoroidalraum. *Zbl med Wiss Zentralblatt fur die medizinischen Wissenschaften* 1869, 7:465-67.

58. Weed LH. Studies on cerebro-spinal fluid. No. III: the pathways of escape from the subarachnoid spaces with particular reference to the arachnoid villi. *European Journal of Medical Research*. 1914;(31):51-91.

Сведения об авторах

Семьякина-Глушковская Оксана Валерьевна, Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская 83; тел.: +7(927)1155157; e-mail: glushkovskaya@mail.ru

Author information

Oxana V. Semyachkina-Glushkovskaya N.G. Chernyshevsky Saratov State University Address: 83,Astrakhanskaya Str., Saratov, Russian Federation, 410012; Phone: +7(927)1155157; e-mail: glushkovskaya@mail.ru

Поступила 29.05.2017 г.

Принята к печати 10.10.2017 г.

Оригинальные исследования / Original research



© ГОРИНА Я. В., ИПТЫШЕВ А. М., ЛОПАТИНА О. Л., КОМЛЕВА Ю. К., ЧЕРНЫХ А. И., САЛМИНА А. Б.

УДК 612.821.2:57.084.1:577.21

DOI: 10.20333/2500136-2017-6-50-56

АНАЛИЗ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ У NLRP3 - НОКАУТНЫХ ЖИВОТНЫХ

Я. В. Горина¹, А. М. Иптышев¹, О. Л. Лопатина¹, Ю. К. Комлева¹, А. И. Черных², А. Б. Салмина¹

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона, Красноярск 660014, Российская Федерация

Болезнь Альцгеймера является наиболее частой причиной развития деменции в мире. Накопление β-амилоида ведет к развитию нейровоспаления в результате активации микроглии. Известно, что β-амилоид способен активировать NLRP3 инфламмосомы внутри клеток микроглии, что является необходимым условием для созревания интерлейкина 1β и развития дальнейших воспалительных реакций. Нейровоспаление является

одним из патогенетических факторов болезни Альцгеймера, поэтому ингибирование активности NLRP3-инфламмосом, ответственных за его развитие, является потенциальным терапевтическим подходом. Тем не менее, вклад инфламмосом в развитие деструктивных изменений памяти и поведения изучен недостаточно. Исследование различных видов памяти у NLRP3-нокаутных мышей позволит оценить влияние полного ингибирования NLRP3 инфламмосом на когнитивные функции животных.

Цель исследования. Оценка влияния нокаутирования гена NLRP3 на пространственную память у исследуемых животных.

Материал и методы. Объект исследования: опытная группа – NLRP3-нокаутные животные (линия B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/JJ), самцы в возрасте 4 месяцев (n=10); контрольная группа – мыши линии C57BL/6 x SJL, самцы в возрасте 4 месяцев (n=10). Тест «Восьмирукавный радиальный лабиринт» использовали для оценки рабочей и долговременной пространственной памяти. Тестирование проводили, когда животные находились в возрасте 4 и 12 месяцев.

Результаты. Долговременную пространственную память анализировали, используя подсчет количества корректных и некорректных входов в рукава. В ходе тестирования у NLRP3-нокаутных животных наблюдалось повышение среднего балла памяти, что указывает об активации долговременной пространственной памяти.

Заключение. Нокаутирование гена NLRP3 у исследуемых животных в процессе онтогенеза не приводит к расстройству пространственного обучения и долговременной памяти, что свидетельствует об отсутствии негативных эффектов ингибирования гена NLRP3 на данный вид памяти.

Ключевые слова: NLRP3, болезнь Альцгеймера, нейровоспаление, инфламмосомы, восьмирукавный радиальный лабиринт, пространственная память.

Для цитирования: Горина ЯВ, Иптышев АМ, Лопатина ОЛ, Комлева ЮК, Черных АИ, Салмина АБ. Анализ пространственной памяти у NLRP3-нокаутных животных. *Сибирское медицинское обозрение.* 2017;(6): 50-56. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-50-56

THE ANALYSIS OF SPATIAL MEMORY IN NLRP3-KNOCKOUT ANIMALS

Ya. V. Gorina¹, A. M. Iptyshev¹, O. L. Lopatina¹, Yu. K. Komleva¹, A. I. Chernykh², A. B. Salmina¹

¹Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Krasnoyarsk City Hospital №20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk 660014, Russian Federation

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in the world. Accumulation of β -amyloid leads to the development of neuroinflammation as a result of activation of microglia. It is known that β -amyloid is able to activate NLRP3 inflammasomes within microglia cells, which is a prerequisite for the maturation of interleukin 1 β and the development of further inflammatory reactions. Neuroinflammation is one of the pathogenetic factors of Alzheimer's disease. Inhibition of the activity of NLRP3-inflammas, responsible for the development of Alzheimer's disease, is a potential therapeutic approach. However, the contribution of inflammasomes to the development of destructive changes in memory and behavior has not been studied enough. The study of different types of memory in NLRP3-knockout mice will allow to evaluate the effect of complete inhibition of NLRP3 by inflammasomes on the cognitive functions of animals.

The purpose of the study is the assessment of the effect of knocking out the gene NLRP3 on spatial memory in test animals.

Material and method: Experimental group - NLRP3-knockout animals (line B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk / JJ), males aged 4 months (n = 10); Control group – line C57BL / 6 x SJL mice, males aged 4 months (n = 10). The test "Eight-arm radial maze" was used to evaluate working and long-term spatial memory. Testing was carried out when the animals were at the age of 4 and 12 months.

Results. Long-term spatial memory was analyzed using the calculation of the number of correct and incorrect entries in the arms. NLRP3-knockout animals showed an increase in the average memory score, which indicates the activation of long-term spatial memory.

The conclusion. Knocking out of the NLRP3 gene in the animals under investigation during ontogeny does not lead to a disruption of spatial learning and long-term memory. This indicates that there are no negative effects of inhibition of the NLRP3 gene on this type of memory.

Key words: NLRP3, Alzheimer's disease, neuroinflammation, inflammasomes, eight-arm radial maze, spatial memory.

Citation: Gorina YaV, Iptyshev AM, Lopatina OL, Komleva YuK, Chernykh AI, Salmina AB. The analysis of spatial memory in NLRP3-knockout animals. *Siberian Medical Review.* 2017;(6): 50-56. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-50-56

Введение

Уже на протяжении последних трех десятилетий активно исследуется сложное взаимодействие между активацией иммунной системы, высвобождением провоспалительных цитокинов и изменениями в ЦНС, связанных с настроением и поведением [3, 7, 20]. В этом контексте значительный интерес представляет роль нейровоспаления в этиологии и прогрессировании заболеваний головного мозга, в частности, болезни Альцгеймера (БА). Нейровоспаление, являясь врожденным иммунным ответом на активацию

в ЦНС широкого спектра раздражителей, таких как бактерии, вирусы, грибы, компоненты умирающих клеток и метаболические токсические продукты реакций, а также на развитие ряда заболеваний – сахарного диабета 2 типа, подагры атеросклероза и др., опосредуется белковыми комплексами – инфламмосомами [19, 25]. Инфламмосомы (NLRP1,2,3), активированные внеклеточным АТФ, кристаллами уратов и холестерина, β -амилоидом, через каспаза-1-сигнальный путь инициируют продукцию биоактивных провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-18, HMGB1 (high

mobility group box) [13], а также, при некоторых обстоятельствах, вызывают гибель клеток посредством пироптоза [14].

Необходимо отметить и тот факт, что у NLRP3-/- или Casp1-/- мышей, несущих мутации, связанные с семейной болезнью Альцгеймера, выявлено как снижение активации каспазы-1 и интерлейкина-1 β , так и усиленного отложения β -амилоида [12].

Наряду с этим, актуальной задачей является выявление причины воспаления в периферических тканях и определения степень воздействия этого процесса на мозг, поскольку активация воспалительных сигнальных путей тесно связана с развитием резистентности мозга к инсулину при болезни Альцгеймера [4, 16]. Так, насыщенные жирные кислоты активируют JNK-сигнальный путь и вызывают периферическую резистентность к инсулину [21], а также деструктивные нарушения в головном мозге, наблюдаемые при болезни Альцгеймера [17]. В дополнение к этому, церамиды, являющиеся важным липидным компонентом клеточной мембраны и образующиеся в печени, способны пересекать гематоэнцефалический барьер и вызывать инсулинорезистентность в мозге и нейродегенерацию [6].

Инсулинорезистентность, связанная дисфункцией IRS-1, является наиболее вероятной причиной микроглиальной секреции провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1 (IL-1), IL-6 и фактор некроза опухолей α (ФНО- α)), активированных β -амилоидом [11]. Такая активация микроглии может иметь решающее значение в патогенезе болезни Альцгеймера, поскольку у мышей, нокаутных по гену, кодирующему внутриклеточный микроглиальный рецептор NLRP3, чувствительный к внеклеточным патогенным агентам [2], включая A β [10], выявлено предотвращение развития нейродегенерации и когнитивной дисфункции, что, как правило, наблюдается у животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера [12].

Все это указывает на то, что ингибирование NLRP3-белковых комплексов представляет собой новое терапевтическое вмешательство при терапии различных хронических дегенеративных заболеваний, в частности БА [9, 12, 18, 26]. Однако вклад инфламмасом в развитие деструктивных изменений памяти и поведения изучен недостаточно.

В связи с выше изложенным, цель настоящего исследования – оценка влияния нокаутирования гена NLRP3 на пространственную память у исследуемых животных для установления возможных негативных эффектов ингибирования NLRP3-инфламмасом.

Материал и методы

1. Животные

Объектом исследования являлись NLRP3-нокаутные животные – мыши линии B6.129S6-Nlrp3tm1Bhk/

JJ, самцы в возрасте 4 месяцев (n=10). Контрольная группа – мыши линии C57BL/6, самцы в возрасте 4 месяцев (n=10). Данные линии мышей получены из The Jackson Laboratory.

Животных содержали в индивидуально вентилируемых клетках в количестве не более 5 на одну клетку, был предоставлен свободный доступ к воде и корму при постоянной температуре 21 \pm 1 С $^\circ$ и регулярной смене освещения в режиме 12 ч день/12 ч ночь.

Исследования на животных проводили в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества (2010/63/EC).

2. Нейроповеденческое тестирование

Для изучения пространственной памяти у экспериментальных животных проводили тест «Восьмирукавный радиальный лабиринт». Для этого была использована классическая конструкция теста [24], которая представляет собой восьмирукавный радиальный лабиринт с круглой площадкой в центре, выполненный из гладкого ПВХ серого цвета. Длина каждого из рукавов составляет 35 см, ширина – 6 см, диаметр центральной площадки – 20 см, высота стенок – 20 см и высота над полом – 50 см. Каждый рукав отделен от площадки гильотинной дверкой. В конце каждого рукава расположена кормушка с пищевым подкреплением в виде кусочка сахара, которая также отделена гильотинной дверкой. Видеорегистрацию проводили с помощью программы AnyMaze.

Протокол тестирования состоял из 3 этапов:

I Этап – привыкание. Проводился только на первый день тестирования для ознакомления животного с условиями тестирования. Состоял из трех фаз, каждая из которых длилась в течение 5 мин. Перерыв между фазами составлял 30 сек, во время которого животное было изолировано в центре лабиринта, при этом все рукава закрыты гильотинными дверками. В каждой фазе у животного была возможность свободно исследовать лабиринт. Пищевое подкрепление в кормушках отсутствовало.

II Этап – тест. Этап состоял фазы тренировки и фазы тестирования, каждая из которых длилась в течение 5 мин. Перерыв между фазами составлял 30 сек. В фазу тренировки в конце каждого из рукавов помещали пищевое подкрепление, при этом четыре случайных рукава были закрыты. После, в фазу задержки, животное помещали в центре лабиринта, закрывая все двери. В фазе тестирования открывали все восемь дверей, предварительно помещая пищевое подкрепление в те рукава, которые раньше были заблокированы. При этом животное должно было посещать только те рукава, которые были заблокированы на фазе тренировки. Этап тестирования оценивался по количеству корректных и некорректных входов в рукава. Ошиб-

кой считался вход в рукава, кормушка которых была открыта в фазу тренировки, а также повторное посещение рукавов, открытых в фазу тестирования.

III Этап – повторение этапа II после перерыва в течение 60 мин.

В качестве исследуемого критерия выступил средний балл памяти (Memory score – MS), который был подсчитан по формуле:

$$MS = \frac{\text{верн. вх.} - \text{неверн. вх.}}{\text{верн. вх.} + \text{неверн. вх.}}$$

3. Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statplus Professional, сборка 5.9.8.5/Core v.5.9.33 методами непараметрической статистики. Данные представлены в виде: Me (Q1...Q3), где Me – медиана, Q1...Q3 – межквартильный размах. Для сравнения показателей в независимых выборках применяли критерий Манна-Уитни, сравнение зависимых выборок осуществляли с помощью критерия Уилкоксона. Различия принимали значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Долговременную пространственную память анализировали, используя подсчет количества корректных и некорректных входов в рукава на 3 этапе теста в фазе тестирования.

В первый день тестирования, после предварительной тренировки, NLRP3-нокаутные животные в возрасте 4 месяцев показали средний балл памяти -0,18 (-0,32...-0,04), который на второй день тестирования статистически значимо ($p=0,012$) увеличился и составил 0,15 (0,04...0,28) (рис. 1). Однако к четвертому дню

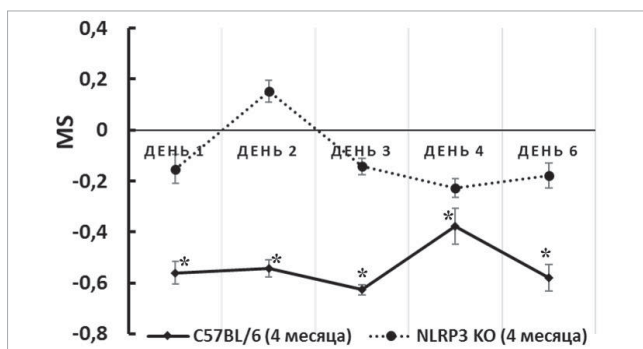


Рисунок 1. Результат нейроповеденческого тестирования «Восьмирукавный радиальный лабиринт» NLRP3-нокаутных животных в возрасте 4 месяцев: средний балл памяти, зависящий от количества корректных и некорректных входов в рукава. Каждая точка означает среднее значение балла памяти в фазе тестирования за один день.

* – сравнение группы NLRP3 KO с группой C57BL/6 ($p \leq 0,05$).

тестирования NLRP3-нокаутные животные совершили статистически значимо ($p=0,041$) больше ошибок, а именно, повторных входов в рукав, по сравнению

со вторым днем тестирования, о чем свидетельствовал средний балл памяти во второй 0,15 (0,04...0,28) и четвертый день -0,24 (-0,28...-0,16). При перерыве на пятый день тестирования у NLRP3-нокаутных животных значение среднего балла памяти от четвертого -0,24 (-0,28...-0,16) к шестому дню тестирования -0,17 (-0,39...-0,11) статистически значимо не изменилось ($p=0,473$). В дополнении к этому, значение среднего балла памяти на шестой день -0,17 (-0,39...-0,11) тестирования статистически значимо ($p=0,876$) не отличалось от первого дня -0,18 (-0,32...-0,04).

В возрасте 12 месяцев у NLRP3-нокаутных животных наблюдалась общая положительная динамика среднего балла памяти в период с первого -0,50 (-0,58...-0,33) по четвертый день тестирования -0,33 (-0,58...0,49) при $p=0,038$ (рис. 2). Кроме того, сред-

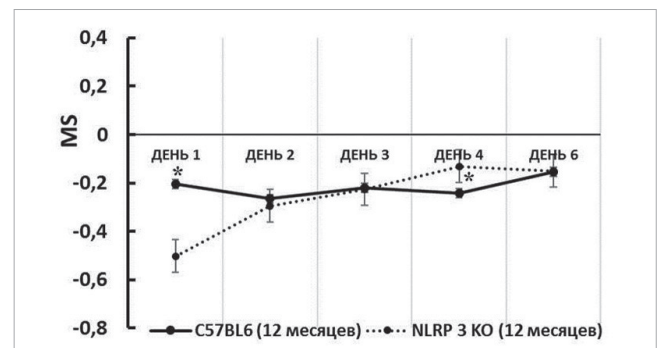


Рисунок 2. Результат нейроповеденческого тестирования «Восьмирукавный радиальный лабиринт» NLRP3-нокаутных животных в возрасте 12 месяцев: средний балл памяти, зависящий от количества корректных и некорректных входов в рукава. Каждая точка означает среднее значение балла памяти в фазе тестирования за один день.

* – сравнение группы NLRP3 KO с группой C57BL/6 ($p \leq 0,05$).

ний балл памяти на первый и четвертый день тестирования статистически значимо отличался ($p \leq 0,05$) от контрольной группы. Стоит отметить, что на четвертый день тестирования изучаемый показатель у NLRP3-нокаутных животных -0,33 (-0,58...0,49) статистически значимо ($p=0,038$) выше, чем у контрольной группы -0,41 (-0,53...-0,32) (рис. 2). Перерыв на пятый день тестирования у NLRP3-нокаутных животных статистически значимо ($p=0,981$) не изменил значение среднего балла памяти от четвертого -0,33 (-0,58...0,49) к шестому дню тестирования -0,33 (-0,61...0,11).

Как показывают многочисленные исследования, метаболическая дисфункция увеличивает риск развития умеренных когнитивных нарушений и, впоследствии, болезни Альцгеймера [5, 8]. Однако до сих пор остается неясным – сахарный диабет, резистентность мозга к инсулину, нейровоспаление или метаболическая дисфункция является ко-фактором развития болезни Альцгеймера. В дополнение к этому, остается

открытым вопросом о степени влияния выше перечисленных ко-факторов на познавательные функции и различные виды памяти (эмоциональная, пространственная, оперативная и долговременная) при болезни Альцгеймера, поскольку в областях мозга (гиппокамп, миндалина, кора), которые поддерживают эти процессы, выявлена относительно высокая плотность рецепторов инсулина [1]. Так, резистентность мозга к инсулину особенно отчетливо проявляется при болезни Альцгеймера и в меньшей степени при умеренных когнитивных нарушениях, о чем свидетельствуют посмертные исследования гиппокампа пациентов с болезнью Альцгеймера, где выявлено нарушение передачи сигналов IRS1 (субстрат рецептора инсулина), что коррелирует с предсмертным ухудшением памяти и когнитивной деятельности [22].

Стоит отметить, что хроническое воспаление усиливает агрегацию β -амилоида, который в сочетании с нарушением инсулин-сигнальной трансдукции снижает транспорт и утилизацию глюкозы в головном мозге, активирует гликогенсинтаз-киназы 3 (GSK3), что увеличивает гиперфосфорилирование тау-белка, в конечном итоге, приводя к нейродегенерации [23]. В дополнение к этому, воспалительные цитокины, экспрессируемые в ответ на активность инфламмосом NLRP3, вносят решающий вклад в развитие резистентности к инсулину путем активации различных киназ, тем самым нарушая передачу сигналов инсулина [15].

Кроме того, исследования показали, что улучшение чувствительности к инсулину у NLRP3-нокаутных мышей проявляется в достаточно зрелом возрасте, и проявление резистентности к инсулину не является центральным событием для развития дегенеративных расстройств, наблюдаемых при старении [27].

Таким образом, нокаутирование гена NLRP3 у исследуемых животных не вызывает видимых деструктивных изменений пространственного обучения и долговременной памяти в процессе онтогенеза.

Заключение

На основании проведенного нейроповеденческого тестирования можно заключить, что у NLRP3-нокаутных животных в процессе онтогенеза не выявлено расстройство в сфере долговременной памяти и пространственного обучения. Это может свидетельствовать об эффективности ингибирования NLRP3 инфламмосом, что важно для терапии нейровоспаления, развивающегося у пациентов с БА, так как пространственная память входит в число важнейших когнитивных функций человека [28] и его повреждение является неприемлемым побочным эффектом.

Литература

1. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain:

there and back again. *Pharmacology and Therapeutics*. 2012;(136):82-93. DOI: 0.1016/j.pharmthera.2012.07.006.

2. Campbell L, Raheem I, Malemud CJ, Askari AD. The Relationship between NALP3 and Autoinflammatory Syndromes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;(17):E725. DOI: 10.3390/ijms17050725.

3. Choi AJ, Ryter SW. Inflammasomes: molecular regulation and implications for metabolic and cognitive diseases. *Molecules and Cells*. 2014;(37):441-48. DOI: 10.14348/molcells.

4. Clark IA, Alleva LM, Vissel B. TNF and leptin tell essentially the same story in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;(26):201-5. DOI: 3233/JAD-2011-110266.

5. De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes*. 2014;(63):2262-72. DOI: 10.2337/db13-1954.

6. De La Monte SM. Metabolic derangements mediate cognitive impairment and Alzheimer's disease: role of peripheral insulin-resistance diseases. *Panminerva Medica*. 2012;(54):171-78. PMID: 22801434.

7. Ericsson A, Liu C, Hart RP, Sawchenko PE. Type 1 interleukin-1 receptor in the rat brain: distribution, regulation, and relationship to sites of IL-1-induced cellular activation. *Journal of Comparative Neurology*. 1995;(361):681-98. DOI: 10.1002/cne.903610410.

8. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, De Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2014;(10):76-83. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.12.010.

9. Freeman LC, Ting JP. The pathogenic role of the inflammasome in neurodegenerative diseases. *Journal of Neurochemistry*. 2016;(136):29-38. DOI:10.1111/jnc.13217.

10. Gold M, El Khoury J. β -amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease. *Seminars in Immunopathology*. 2015;(37):607-11. DOI: 10.1007/s00281-015-0518-0.

11. Hanzel CE, Pichet-Binette A, Pimentel LS, Iulita MF, Allard S, Ducatenzeiler A, Do Carmo S, Cuello AC. Neuronal driven pre-plaque inflammation in a transgenic rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2014;(35):2249-62. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.026.

12. Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, Delekate A, Schwartz S, Vieira-Saecker A, Griep A, Axt D, Remus A, Tzeng TC, Gelpi E, Halle A, Korte M, Latz E, Golenbock DT. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*. 2013;(493):674-78. DOI: 10.1038/nature11729.

13. Jin C, Flavell RA. Molecular mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *Journal of Clinical Immunology*. 2010;(30):628-31. DOI: 10.1007/s10875-010-9440-3.

14. Kovarova M, Hesker PR, Jania L, Nguyen M, Snouwaert JN, Xiang Z, Lommatzsch SE, Huang MT, Ting JP,

Koller BH. NLRP1-dependent pyroptosis leads to acute lung injury and morbidity in mice. *The Journal of Immunology*. 2012;(189):2006-16. DOI: 4049/jimmunol.1201065.

15. Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, Shong M, Ku BJ, Jo EK. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;(62):194-204. DOI: 10.2337/db12-0420.

16. Nagae T, Araki K, Shimoda Y, Sue LI, Beach TG, Konishi Y. Cytokines and Cytokine Receptors Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical and Cellular Immunology*. 2016;(7):pii441. DOI: 10.4172/2155-9899.1000441.

17. Najem D, Bamji-Mirza M, Yang Z, Zhang W. A β -Induced Insulin Resistance and the Effects of Insulin on the Cholesterol Synthesis Pathway and A β Secretion in Neural Cells. *Neuroscience Bulletin*. 2016;(32):227-38. DOI: 1007/s12264-016-0034-9.

18. Perera A, Kunde D. NLRP3 Inhibitors as potential therapeutic agents for treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(16):2321-27. DOI: 10.2174/1381612823666170201162414.

19. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;(140):821-32. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040.

20. Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Frontiers in Neuroscience*. 2014; (8):315. DOI: 10.3389/fnins.2014.00315.

21. Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Molecular Metabolism*. 2016;(6):174-84. DOI: 1016/j.molmet.2016.12.001.

22. Talbot K, Wang HY. The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2014; (10):12-25. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.12.007.

23. Verdile G, Keane KN, Cruzat VF, Medic S, Sabale M, Rowles J, Wijesekara N, Martins RN, Fraser PE, News-holme P. Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation*. 2015; (2015):105828. DOI: 10.1155/2015/105828.

24. Vorhees C, Williams M. Assessing Spatial Learning and Memory in Rodents. *ILAR Journal*. 2014;(55):310-32. DOI: 10.1093/ilar/ilu013.

25. Xia M, Abais JM, Koka S, Meng N, Gehr TW, Boini KM, Li PL. Characterization and Activation of NLRP3 Inflammasomes in the Renal Medulla in Mice. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2016;(41):208-21. DOI: 10.1159/000443424.

26. Yin J, Zhao F, Chojnacki JE, Fulp J, Klein WL, Zhang S, Zhu X. NLRP3 Inflammasome Inhibitor Ameliorates Amyloid Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*. 2017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12035-017-0467-9.

27. Youm YH, Grant RW, McCabe LR, Albarado DC, Nguyen KY, Ravussin A, Pistell P, Newman S, Carter R,

Laque A, Münzberg H, Rosen CJ, Ingram DK, Salbaum JM, Dixit VD. Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging. *Cell Metabolism*. 2013;(18):519-32. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.010.

28. Young L. The neurobiology of social recognition, approach, and avoidance. *Biological Psychiatry*. 2002;(51):18-26. PMID:11801228.

References

1. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacology and Therapeutics*. 2012;(136):82-93. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.006.

2. Campbell L, Raheem I, Malemud CJ, Askari AD. The Relationship between NALP3 and Autoinflammatory Syndromes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;(17):E725. DOI: 10.3390/ijms17050725.

3. Choi AJ, Ryter SW. Inflammasomes: molecular regulation and implications for metabolic and cognitive diseases. *Molecules and Cells*. 2014;(37):441-48. DOI: 10.14348/molcells.

4. Clark IA, Alleva LM, Vissel B. TNF and leptin tell essentially the same story in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;(26):201-5. DOI: 10.3233/JAD-2011-110266.

5. De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes*. 2014;(63):2262-72. DOI: 10.2337/db13-1954.

6. De La Monte SM. Metabolic derangements mediate cognitive impairment and Alzheimer's disease: role of peripheral insulin-resistance diseases. *Panminerva Medica*. 2012; (54):171-78. PMID: 22801434.

7. Ericsson A, Liu C, Hart RP, Sawchenko PE. Type 1 interleukin-1 receptor in the rat brain: distribution, regulation, and relationship to sites of IL-1-induced cellular activation. *Journal of Comparative Neurology*. 1995;(361):681-98. DOI: 10.1002/cne.903610410.

8. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, De Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2014; (10):76-83. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.12.010.

9. Freeman LC, Ting JP. The pathogenic role of the inflammasome in neurodegenerative diseases. *Journal of Neurochemistry*. 2016;(136):29-38. DOI:10.1111/jnc.13217.

10. Gold M, El Khoury J. β -amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease. *Seminars in Immunopathology*. 2015; (37):607-11. DOI: 10.1007/s00281-015-0518-0.

11. Hanzel CE, Pichet-Binette A, Pimentel LS, Iulita MF, Allard S, Ducatenzeiler A, Do Carmo S, Cuellar AC. Neuronal driven pre-plaque inflammation in a transgenic rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2014; (35):2249-62. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.026.

12. Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, Delekate A, Schwartz S, Vieira-Saecker A, Griep A, Axt D, Remus A, Tzeng TC, Gelpi E, Halle A, Korte M, Latz E, Golenbock DT. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*. 2013; (493):674-78. DOI: 10.1038/nature11729.

13. Jin C, Flavell RA. Molecular mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *Journal of Clinical Immunology*. 2010; (30):628-31. DOI: 10.1007/s10875-010-9440-3.

14. Kovarova M, Hesker PR, Jania L, Nguyen M, Snouwaert JN, Xiang Z, Lommatzsch SE, Huang MT, Ting JP, Koller BH. NLRP1-dependent pyroptosis leads to acute lung injury and morbidity in mice. *The Journal of Immunology*. 2012;(189):2006-16. DOI: 4049/jimmunol.1201065.

15. Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, Shong M, Ku BJ, Jo EK. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;(62):194-204. DOI: 10.2337/db12-0420.

16. Nagae T, Araki K, Shimoda Y, Sue LI, Beach TG, Konishi Y. Cytokines and Cytokine Receptors Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical and Cellular Immunology*. 2016;(7):pii441. DOI: 10.4172/2155-9899.1000441.

17. Najem D, Bamji-Mirza M, Yang Z, Zhang W. A β -Induced Insulin Resistance and the Effects of Insulin on the Cholesterol Synthesis Pathway and A β Secretion in Neural Cells. *Neuroscience Bulletin*. 2016;(32):227-38. DOI: 1007/s12264-016-0034-9.

18. Perera A, Kunde D. NLRP3 Inhibitors as potential therapeutic agents for treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(16):2321-27. DOI: 10.2174/1381612823666170201162414.

19. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;(140):821-32. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.040.

20. Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Frontiers in Neuroscience*. 2014; (8):315. DOI: 10.3389/fnins.2014.00315.

21. Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Molecular Metabolism*. 2016;(6):174-84. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.12.001.

22. Talbot K, Wang HY. The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2014; (10):12-25. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.12.007.

23. Verdile G, Keane KN, Cruzat VF, Medic S, Sabale M, Rowles J, Wijesekara N, Martins RN, Fraser PE, Newsholme P. Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. *Mediators of Inflammation*. 2015; (2015):105828. DOI: 10.1155/2015/105828.

24. Vorhees C, Williams M. Assessing Spatial Learning

and Memory in Rodents. *ILAR Journal*. 2014;(55):310-32. DOI: 10.1093/ilar/ilu013.

25. Xia M, Abais JM, Koka S, Meng N, Gehr TW, Boini KM, Li PL. Characterization and Activation of NLRP3 Inflammasomes in the Renal Medulla in Mice. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2016;(41):208-21. DOI: 10.1159/000443424.

26. Yin J, Zhao F, Chojnacki JE, Fulp J, Klein WL, Zhang S, Zhu X. NLRP3 Inflammasome Inhibitor Ameliorates Amyloid Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*. 2017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s12035-017-0467-9.

27. Youm YH, Grant RW, McCabe LR, Albarado DC, Nguyen KY, Ravussin A, Pistell P, Newman S, Carter R, Laque A, Münzberg H, Rosen CJ, Ingram DK, Salbaum JM, Dixit VD. Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging. *Cell Metabolism*. 2013;(18):519-32. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.010.

28. Young L. The neurobiology of social recognition, approach, and avoidance. *Biological Psychiatry*. 2002;(51):18-26. PMID:11801228.

Сведения об авторах

Горина Яна Валерьевна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: yana_20@bk.ru

Иптышев Александр Максимович, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: alexandriptshev@gmail.com

Лопатина Ольга Леонидовна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: ol.lopatina@gmail.com

Комлева Юлия Константиновна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: yuliakomleva@mail.ru

Черных Анатолий Игоревич, Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона; адрес: Российская Федерация, 660123, Россия, Красноярск, Инструментальная ул., 12А; тел.: +7(391)2280769; e-mail: chernyh_a@bk.ru

Салмина Алла Борисовна, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru

Author information

Yana V. Gorina, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: yana_20@bk.ru

Aleksandr M. Iptyshev, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: alexandriptshev@gmail.com

Olga L. Lopatina, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: ol.lopatina@gmail.com

Yuliya K. Komleva, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: yuliakomleva@mail.ru

Anatolii I. Chernykh, Krasnoyarsk Clinical Hospital №20 named after I. S. Berzona. Address: 12A, Instrumental Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660123; Phone: +7(391)2280769; e-mail: chernyh_a@bk.ru

Alla B. Salmina, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru

Поступила 22.05.2017 г.
Принята к печати 10.10.2017 г.