

DOI 10.56618/20712693_2022_14_3_89



ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ВИМЕНТИНА В СТРУКТУРАХ ГИППОКАМПА У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Д. А. Ситовская^{1,2}, А. О. Еремина², Т. В. Соколова¹, Ю. М. Забродская¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 191014, Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», 194100, Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, Россия.

РЕЗЮМЕ. Эпилепсия является серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире. У более чем 30 % пациентов заболевание прогрессирует до формирования лекарственно-устойчивой эпилепсии и нуждается в хирургическом лечении. Большое количество работ посвящено разработке патогенетического лечения с учетом молекулярно-генетического статуса, в частности экспрессии различных нейропротективных белков, в том числе большой интерес вызывает распределение в тканях мозга виментина, который относится к белкам промежуточных филаментов тканей мезодермального происхождения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить иммунореактивность виментина в структурах гиппокампа у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Исследован биопсийный материал фрагментов гиппокампа 15 пациентов (6 женщин, 9 мужчин) с фармакорезистентной эпилепсией, средний возраст 32,6 лет. В качестве группы сравнения использовался аутопсийный материал от 7 пациентов, средний возраст которых 51 год. Изучались гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, а также результаты иммуногистохимических реакций с антителами к виментину. Оценка результата реакции проводилась путем подсчета денситометрической плотности окрашенных клеток в 5 полях зрения зон зубчатой извилины, полей CA1 и CA4. Статистический анализ осуществлен с помощью программы Statistica v.10.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При изучении гистологического материала гиппокампа были выявлены атрофические изменения его структур вплоть до развития склероза разных типов. При проведении иммуногистохимических реакций с виментином выявлена яркая иммунопозитивность в цитоплазме ишемически изменённых нейронов, нейронах гранулярного слоя зубчатой извилины, астроцитах, а также микроглии. При исследовании денситометрической плотности виментин-окрашенных клеток выявлено: в ядре CA10,12–0,56 ($\mu = 0,028 \pm 0,008$); в ядре CA40,014–0,044 ($\mu = 0,029 \pm 0,008$); в зубчатой извилине 0,01–0,045 ($\mu = 0,027 \pm 0,009$). При статистической обработке данных получено значимое различие по критериям Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова ($p < 0,05$) во всех исследованных областях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, в структурах гиппокампа у пациентов с ФРЭ достоверно отмечается усиление иммунореактивности виментина в нейронах ядер и дисперсных нейронах зубчатой извилины, связанное с активацией нейрогенеза. С другой стороны, виментин-ассоциированное ремоделирование астроцитов с образованием глиального рубца, препятствует репарации нервной ткани в зоне эпилептического очага и является патогенетическим звеном формирования склероза гиппокампа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Эпилепсия, гиппокамп, виментин.

Для цитирования: Ситовская Д. А., Еремина А. О., Соколова Т. В., Забродская Ю. М. Изменения иммунореактивности виментина в структурах гиппокампа у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(3):89–96. DOI 10.56618/20712693_2022_14_3_89

CHANGES IN VIMENTIN IMMUNOREACTIVITY IN THE STRUCTURES OF THE HIPPOCAMPUS IN PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT EPILEPSY

Sitovskaya D.A.^{1,2}, Eremina A.O.², Sokolova T.V.¹, Zabrodskaya Yu.M.¹

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre, 191014, Mayakovskogo st., 12, Saint-Petersburg, Russia.

² Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University», 194100, Litovskaya st., 2, Saint-Petersburg, Russia.

SUMMARY. Epilepsy is a major public health problem worldwide. In more than 30 % of patients, the disease progresses to drug-resistant epilepsy (DRE) and requires surgical treatment. A large number of works are devoted to the development of pathogenetic treatment taking into account the molecular genetic status, in particular, the expression of

various neuroprotective proteins, including the distribution of vimentin in brain tissues, which belongs to the proteins of intermediate filaments of tissues of mesodermal origin, is of great interest.

PURPOSE OF THE STUDY. To study the immunoreactivity of vimentin in the structures of the hippocampus in patients with DRE.

MATERIAL AND METHODS. The biopsy material of hippocampal fragments of 15 patients (6 women, 9 men) with DRE, mean age 32.6 years, was studied. Autopsy material from 7 patients with an average age of 51 years was used as a comparison group. Histological sections stained with hematoxylin and eosin were studied, as well as the results of immunohistochemical reactions with antibodies to vimentin. The result of the reaction was evaluated by calculating the densitometric density of stained cells in 5 fields of view of the dentate gyrus zones, fields CA1 and CA4. Statistical analysis was carried out using the program Statistica v.10.

RESULTS. When studying the histological material of the hippocampus, atrophic changes in its structures were revealed up to the development of sclerosis of various types. When conducting immunohistochemical reactions with vimentin, bright immunopositivity was revealed in the cytoplasm of ischemic neurons, neurons of the granular layer of the dentate gyrus, astrocytes, and microglia. The study of the densitometric density of vimentin-stained cells revealed: in the CA1 nucleus 0,12–0,56 ($\mu = 0,028 \pm 0,008$); in the CA4 nucleus 0,014–0,044 ($\mu = 0,029 \pm 0,008$); in the dentate gyrus 0,01–0,045 ($\mu = 0,027 \pm 0,009$). Statistical data processing resulted in a significant difference according to the Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnov criteria ($p < 0,05$) in all the studied areas.

CONCLUSION. Thus, in the structures of the hippocampus in patients with DRE, there is a significant increase in the immunoreactivity of vimentin in the neurons of the nuclei and dispersed neurons of the dentate gyrus, associated with the activation of neurogenesis. On the other hand, vimentin-associated remodeling of astrocytes with the formation of a glial scar prevents the repair of nervous tissue in the area of the epileptic focus and is a pathogenetic link in the formation of hippocampal sclerosis.

KEY WORDS: Epilepsy, hippocampus, vimentin.

For citation: Sitovskaya D. A., Eremina A. O., Sokolova T. V., Zabrodskaya Yu. M. Changes in vimentin immunoreactivity in the structures of the hippocampus in patients with drug-resistant epilepsy. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(3):89–96. DOI 10.56618/20712693_2022_14_3_89

Актуальность.

Эпилепсия является серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире. Доля пациентов с эпилепсией составляет 1 % от общего числа всех заболеваний [1]. Несмотря на успехи фармацевтической промышленности, у более чем 30 % пациентов заболевание прогрессирует до формирования лекарственно-устойчивой эпилепсии и нуждается в хирургическом лечении [2]. Большое количество работ посвящено разработке патогенетического лечения с учетом молекулярно-генетического статуса, в частности экспрессии различных нейропротективных белков, в том числе большой интерес вызывает распределение в тканях мозга виментина [3].

Виментин относится к белкам промежуточных филаментов тканей мезодермального происхождения (рис. 1). В нормальной ткани центральной нервной системы взрослого человека виментин проявляет умеренную или сильную реактивность в эндимимальных, эндотелиальных и менингеальных клетках, умеренно или сильно — в некоторых субпиальных астроцитах, слабо — в эндотелиальных клетках и нескольких астроцитах белого вещества. В патологической ткани усиливается экспрессия в некоторых гипертрофированных астроцитах и некоторых реактивных клетках микроглии, насыщенных липидами [5]. Было замечено, что при болезни Альцгеймера активность виментина наблюдается в нейронах мозжечка, гиппокампа и коре больших полушарий [6]. Существует 5 семейств промежуточных филаментов, причем виментин

является продуктом гена 3 типа наряду с глиальными фибриллярным кислым белком (glial fibrillar acid protein, GFAP), нейронфиламентом, десмином и кератином. При этом виментин и GFAP часто сосуществуют в астроцитах и в глиальных клеточных линиях и обладают морфофункциональной схожестью, что позволяет им компенсировать друг друга. Экспрессия виментина и GFAP астроцитами изменяется в ходе развития. В более ранние периоды развития, во время кортикальной миелинизации, когда делящиеся глиобласты в белом веществе дифференцируются в олигодендроглиоциты и астроциты, астроциты обладают высокой экспрессией виментина, в то время как во взрослом возрасте она снижается и увеличивается экспрессия GFAP [7]. Потеря виментин-иммунореактивности и начало экспрессии GFAP астроцитами считается маркером их зрелости [8]. Однако говорится о том, что уровень экспрессии виментина и GFAP астроцитами может рассматриваться также как показатель функционального состояния. Отмечено, что при обширном ремоделировании синапсов наблюдается снижение экспрессии GFAP и увеличение виментина [9]. Учитывая значение виментина в постнатальном нейрогенезе, нельзя исключить, что данный белок может играть роль в формировании и становлении эпилептической системы.

Цель исследования.

Изучить иммунореактивность виментина в структурах гиппокампа у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ).

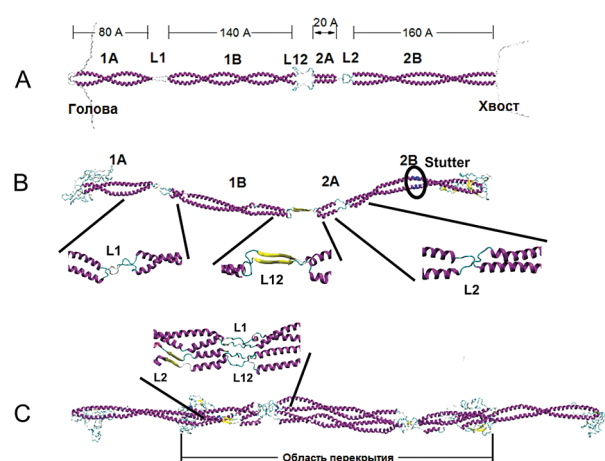


Рисунок 1.

Молекулярные структуры димера и тетрамера виментина (схема и результаты молекулярного моделирования) [4].

Панель А: Схематическое изображение димерной геометрии, включая метки, идентифицирующие различные сегменты и линкерные (L) домены.

Панель В: Снимок атомистической молекулярной модели димера виментина демонстрирует характерную сегментированную геометрию с областями спиральной катушки, соединенными через области компоновщика, представляющего собой мягкие шарнирные структуры, которые соединяют гораздо более жесткие сегменты спиральной катушки. Таким образом, домены компоновщика действуют как петли, вокруг которых молекулярная структура может довольно легко изгибаться и вращаться. Синяя часть обозначает область «stutter» («заикания»), (аминокислоты 345–351), в которой две альфа-спиральные цепи раскручиваются и дают начало гораздо более длинному шагу спиральной катушки, напоминающему две параллельные альфа-спирали в этой области (область, отмеченная синим цветом).

Панель С: Снимок атомистической молекулярной модели виментина тетрамера, состоящей из двух антипараллельных димеров. По сравнению со структурой димера структура тетрамера заметно более жесткая из-за увеличенного момента инерции площади, что приводит к эффективному увеличению длины стойкости.

Figure 1. Molecular structures of vimentin dimer and tetramer (scheme and results of molecular modeling) [4].

Panel A: Schematic representation of the dimeric geometry, including labels identifying different segments and linker (L) domains.

Panel B: A snapshot of an atomistic molecular model of a vimentin dimer showing a characteristic segmented geometry, with helical coil regions connected via linker regions, which are soft hinge structures that connect the much more rigid segments of the helical coil. In this way, the linker domains act as loops around which the molecular structure can bend and rotate quite easily. The blue portion represents the “stutter” region (amino acids 345–351) in which the two alpha helix strands unwind and give rise to a much longer helical coil pitch resembling two parallel alpha helices in this region (area marked in blue).

Panel C: Snapshot of an atomistic molecular model of a vimentin tetramer composed of two antiparallel dimers. Compared to the dimer structure, the tetramer structure is noticeably stiffer due to the increased area moment of inertia, resulting in an effective increase in the tool life.

Материал и методы. Ретроспективно исследован биопсийный материал фрагментов гиппокампа ПАО РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, полученный интра-операционно от 15 пациентов (из них 6 женщин, 9 мужчин) с локально обусловленной ФРЭ в возрасте от 19 до 61 года, средний возраст 32,6 лет. Зона эпилептического очага определялась с использованием МРТ по программе «эпилепсия», ПЭТ-КТ, ЭЭГ с инвазивным мониторингом. В качестве группы сравнения использовался аутопсийный материал от 7 пациентов, умерших от соматических заболеваний и не имевших в анамнезе неврологических расстройств. Из них 3 женщины, 4 мужчины, средний возраст — 51 год. Материал фиксировали в 10 % забуференном формалине, обезжизняли стандартным способом и заливали в парафин. Изучались гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, а также результаты иммуногистохимических (ИГХ) реакций с антителами к виментину (антитела фирмы Dako (Дания), система визуализации EnVision). Гистологический анализ и микрофотографирование проводилось с помощью микроскопа Leica DM2500 M, оборудованного цифровой камерой DFC 320 и с использованием менеджера изображений IM50 (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). Оценка результата реакции проводилась путем подсчета денситометрической плотности окрашенных клеток в 5 полях зрения зон зубчатой извилины, полей СА1 и СА4 в каждом случае (программа PhotoM, Россия). Программа рассчитывает денситометрическую плотность относительно фоновых областей. Подсчитывалась денситометрическая плотность всех клеток, попавших в каждое поле зрения, при наличии в поле зрения стенки сосуда, экспрессирующей виментин, данная область исключалась из исследования. Данные представлены в формате среднего и его отклонения. Статистический анализ осуществлен с помощью программы Statistica v.10. Для статистического анализа исследовались методы непараметрической статистики. Исследование одобрено этическим Комитетом Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова — филиала НМИЦ им. В. А. Алмазова Санкт-Петербурга (протокол № 0305–2016 от 16.05.2016 г.) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Предоперационное обследование и хирургическое лечение пациентов проводилось в соответствии с Клиническими рекомендациями Ассоциации нейрохирургов России 2015 г.

Результаты. При изучении гистологического материала гиппокампа были выявлены атрофические изменения его структур вплоть до развития склероза разных типов. В зубчатой извилине отмечена дисперсия гранулярного слоя разной степени выраженности — рассеивание гранулярного слоя, распространение гранулярных нейронов в вышележащий молекулярный слой, как одиночными кластерами, так и в виде расслоения, а также очаговая нейрональная утрата. В изученных фрагментах ядер СА1 и СА4

обнаружено выпадение нейронов, вплоть до опустошения ядер, их ишемические изменения по тёмному типу, явления саттелитоза и нейронофагии. Кроме того, обнаруживалась астроцитарная пролиферация с формированием клеточного глиоза как в ядрах, так и в зубчатой извилине (рис. 2, А-В).

При проведении ИГХ реакций с виментином выявлена яркая иммунопозитивность в структурах гиппокампальной формации у пациентов с ФРЭ (рис. 3,

А-В). Виментин обнаруживался в цитоплазме ишемически изменённых нейронов, нейронах гранулярного слоя зубчатой извилины, астроцитов, формирующих пакуобразные разрастания из утолщенных, деформированных отростков, а также микроглии. В то время как в группе сравнения экспрессия обнаруживалась только в цитоплазме эндотелия сосудов (внутренний контроль) и в единичных астроцитах (рис. 3, Г-Е).

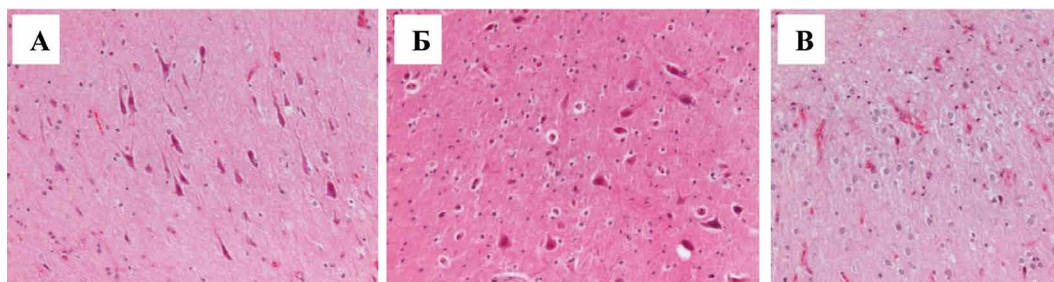


Рисунок 2. Морфологические изменения в резецированных гиппокампах. Окраска гематоксилином и эозином, ×200. Нарушение цитоархитектоники, атрофические изменения в виде очагов выпадения нейронов в ядрах гиппокампа, вплоть до опустошения структур, клеточный глиоз.

А — Ядро гиппокампа CA1. Б — Ядро гиппокампа CA4. В — Дисперсия гранулярного слоя зубчатой извилины.

Figure 2. Morphological changes in the resected hippocampus. Staining H&E, ×200. Violation of cytoarchitectonics, atrophic changes in the form of foci of loss of neurons in the nuclei of the hippocampus, up to the devastation of structures, cellular gliosis.

А — Nucleus of the hippocampus CA1. Б — Nucleus of the hippocampus CA4. C — Dispersion of the granular layer of the dentate gyrus.

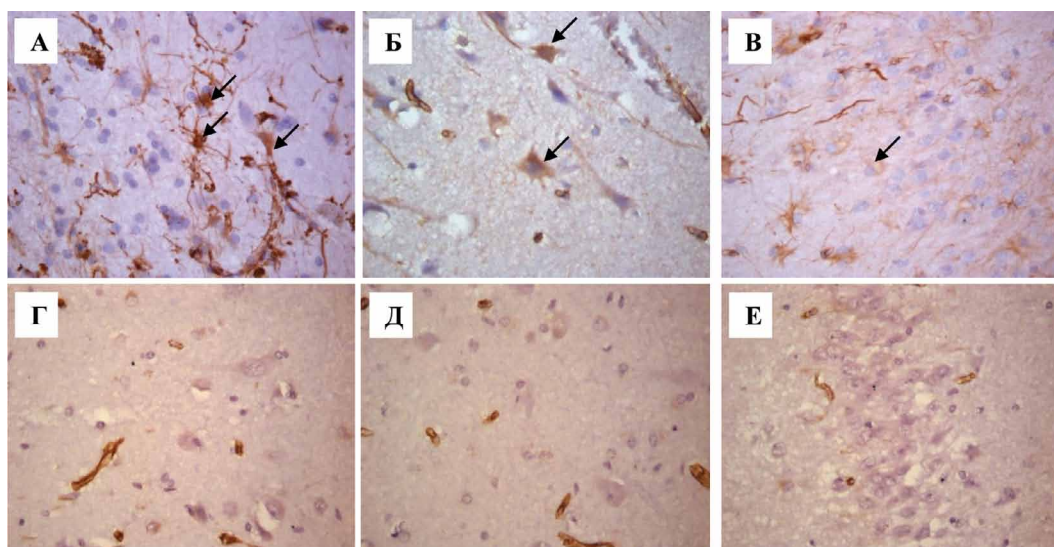


Рисунок 3. Экспрессия виментина в гиппокампе пациентов с ФРЭ и в группе сравнения (описание в тексте).

Иммуногистохимическая реакция, ×400

А — Ядро CA1 пациента с эпилепсией. Реактивные астроциты указаны стрелкой.

Б — Ядро CA4 пациента с эпилепсией. Виментин-позитивные нейроны указаны стрелкой.

В — Зубчатая извилина пациента с эпилепсией. Виментин-позитивные нейроны гранулярного слоя указаны стрелкой.

Г — Ядро CA1 пациента группы сравнения.

Д — Ядро CA4 пациента группы сравнения.

Е — Зубчатая извилина пациента группы сравнения.

Figure 3. Vimentin expression in the hippocampus of patients with DRE and in the comparison group (description in the text).

Immunohistochemical reaction, ×400

А — Nucleus CA1 of a patient with epilepsy. Reactive astrocytes are indicated by an arrow.

Б — CA4 nucleus of a patient with epilepsy. Vimentin-positive neurons are indicated by an arrow.

С — Dentate gyrus of a patient with epilepsy. Vimentin-positive neurons of the granular layer are indicated by an arrow.

Д — Nucleus CA1 of the patient of the comparison group.

Е — CA4 nucleus of the patient of the comparison group.

Ф — Dentate gyrus of the patient of the comparison group.

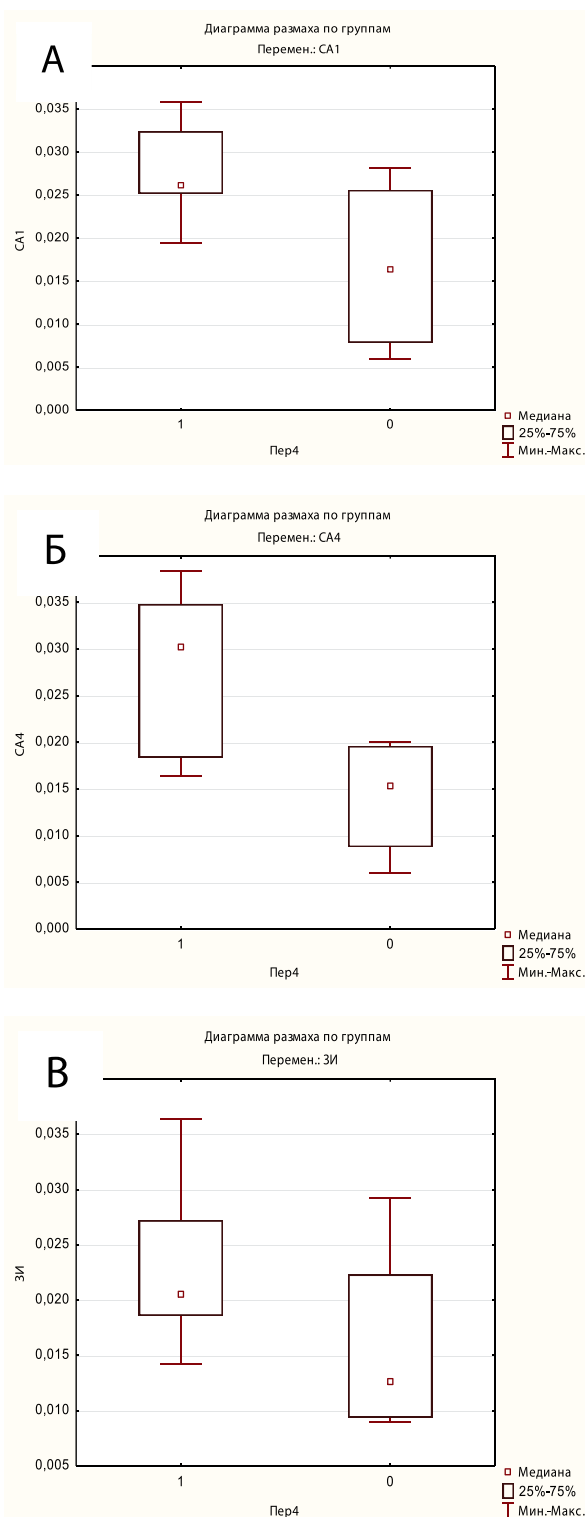


Рисунок 4. Диаграмма размаха данных в структурах гиппокампа: в ядрах CA1 (А) и CA4 (Б), зубчатой извилине (В) (объяснение в тексте).

Figure 4. Range diagram of data in hippocampal structures: in nuclei CA1 (A) and CA4 (B), dentate gyrus (C) (explanation in text).

При исследовании денситометрической плотности виментин-окрашенных клеток в гиппокампальной формации у пациентов с ФРЭ выявлено: в ядре CA1 $0,12\text{--}0,56$ ($\mu = 0,028 \pm 0,008$); в ядре CA4 $0,014\text{--}$

$0,044$ ($\mu = 0,029 \pm 0,008$); в зубчатой извилине $0,01\text{--}0,045$ ($\mu = 0,027 \pm 0,009$). У пациентов группы сравнения денситометрическая плотность виментина в аналогичных исследованных областях составила в ядре CA1 $0,001\text{--}0,03$ ($\mu = 0,009 \pm 0,007$); в ядре CA4 $0,001\text{--}0,04$ ($\mu = 0,007 \pm 0,006$); в зубчатой извилине $0,001\text{--}0,06$ ($\mu = 0,012 \pm 0,006$). При статистической обработке данных выявлено, что выраженность экспрессии виментина у больных с ФРЭ и в группе сравнения получено значимое различие по критериям Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова ($p < 0,05$) во всех исследованных областях (рис. 4, А-В).

Обсуждение. Экспрессия виментина нейронами в постнатальном периоде является эволюционной программой, направленной на формирование дендритов и установление синаптических связей, и в дальнейшем используется как механизм реагирования на повреждение [6]. В ходе развития центральной нервной системы (ЦНС) наблюдается высокий уровень виментинпротеазы и увеличение синтеза виментина в гиппокампе, что связано с быстрым ростом и обширным ремоделированием цитоскелета виментин-иммунореактивных глиальных клеток [10]. Данные процессы являются ключевыми в нормальном созревании ЦНС и указывают на важность виментина в нейрогенезе [11] (рис. 5). Но при этом другое исследование показывает, что мыши с дефицитом GFAP и виментина демонстрируют повышенную посттравматическую синаптическую пластичность, а также повышенный базальный и посттравматический нейрогенез гиппокампа [12]. Несмотря на то, что с возрастом экспрессия виментина в нервной системе снижается, этот белок необходим для выхода взрослых нейрональных стволовых клеток (НСК) из состояния покоя [13]. В ходе старения в НСК нарушается способность поддерживать протеостаз, что приводит к накоплению в них неправильно свернутых, поврежденных или агрегированных белков и к их последующей дисфункции. Виментин пространственно локализует протеасомы в агрегосомы в ответ на клеточный стресс и совместно сегрегируется с убиквитинированными белками во время митоза НСК. Эти процессы обеспечивают в НСК клиренс белка и регуляцию баланса между его синтезом и деградацией [13].

Однако, в последнее время больше стали обращать внимание на роль виментина в процессе воспаления в нервной ткани. Виментин способствует воспалительным реакциям в головном мозге путём непосредственного участия в активации астроцитов и микроглии и опосредованно, через гематоэнцефалический барьер. В гематоэнцефалическом барьере виментин эндотелиальных клеток сосудов головного мозга и лимфоцитов сильно реорганизуется, облегчая тем самым трансэндотелиальную миграцию лимфоцитов через данный барьер [14]. Известно, что помимо нитевидного виментина в эндотелии микрососудов головного мозга существует также нефиламентный виментин, располагающийся на поверхно-

сти клеток. Он способствует проникновению инфекционного агента в эндотелиоциты сосудов головного мозга и в ЦНС [15–17]. Виментин совместно с GFAP регулируют реакцию астроглии на воспаление путём регуляции везикулярного транспорта и гипертрофии астроцитов [18–19, 20]. При этом виментин необходим для включения в GFAP-содержащие сети нестина и синемина — белков, синтезирующихся астроцитами в ответ на нейротравму, и необходимых для их активации [21]. Данный факт указывает на то, что наличие виментина является более необходимым для активации астроцитов, нежели наличие GFAP. Стоит упомянуть, что реактивные астроциты, окрашивающиеся антителами к синемину, обнаруживаются вокруг ишемических поражений или эпилептических очагов [22]. Также известно, что дисфункция астроцитов играет роль в эпилептогенезе [23–24], а участие виментина в регуляции активности астроцитов может влиять на данный процесс. Было установлено, что в течение эпилепсии содержание виментин-положительной глии в вентро-латеральном продолговатом мозге и латеральном медулярном субпиальном слое может увеличиваться и иметь отношение

к нарушению вегетативных дыхательных функций после приступов [25]. Известно, что виментин участвует в активации микроглии в ответ на ишемию мозга [26]. У виментин-иммунореактивных мышей в модели ишемии мозга инфаркт ткани и неврологический дефицит были более выраженными, нежели у мышей, у которых активация виментина отсутствовала. В результате воздействия данного белка микроглия активируется и начинает вырабатывать факторы воспаления, повреждающие участок головного мозга и приводящие к активации астроглии. Активация микроглии и астроцитов приводит к реактивному астроглиозу (рис. 6). При этом астроглиоз, обусловленный активацией виментин- и GFAP-иммунореактивных астроцитов, на острых стадиях ответа на нейротравму играет положительную роль, но в более поздних стадиях он ограничивает регенеративный потенциал, ухудшает нейрогенез в повреждённом участке и способствует образованию рубца [27–28]. В то время как при астроглиозе при дефиците виментина и GFAP в реактивных астроцитах наблюдается обратная ситуация с лучшим восстановлением повреждённого участка ткани головного мозга [27–28].

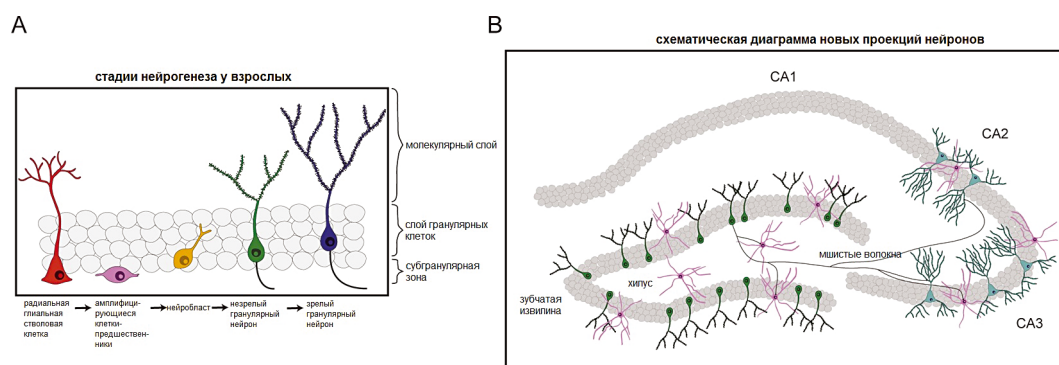


Рисунок 5. Обзор нейрогенеза в гиппокампе у взрослых, схемы включения новых клеток [11].

А — Различные стадии нейрогенеза у взрослых в зубчатой извилине гиппокампа. Новые гранулярные нейроны происходят из радиальных глияльных стволовых клеток субгранулярной зоны, дающих начало амплифицирующимся клеткам-предшественникам, которые, в свою очередь, производят нейробласты. Нейробласты мигрируют в слой зернистых клеток и развиваются в незрелые гранулярные нейроны с одним дендритным деревом, простирающимся к молекулярному слою, и аксоном (мшистое волокно), проходящим через хилус к подполям CA3 и CA2.

В — Схематическая диаграмма новых проекций нейронов, показывающая различные подполя гиппокампа (зубчатая извилина, CA3, CA2 и CA1), которые служат новыми мишенями для миграции нейронов. Мшистые волокна из новых гранулярных нейронов образуют связи с мшистыми клетками хилуса, пирамидными клетками в CA3 и CA2, а также с тормозными интернейронами в зубчатой извилине, хилусе и CA3.

Figure 5. Overview of neurogenesis in the adult hippocampus, schemes for incorporating new cells [11].

A — Various stages of neurogenesis in adults in the dentate gyrus of the hippocampus. New granular neurons are derived from subgranular zone radial glial stem cells, which give rise to amplifying progenitor cells, which in turn produce neuroblasts. Neuroblasts migrate into the granular cell layer and develop into immature granular neurons with a single dendritic tree extending to the molecular layer and an axon (mossy fiber) passing through the chyle to the CA3 and CA2 subfields.

B — Schematic diagram of new neuronal projections showing the different subfields of the hippocampus (dentate gyrus, CA3, CA2 and CA1) that serve as new targets for neuronal migration. Mossy fibers from new granular neurons form connections with mossy chyle cells, pyramidal cells in CA3 and CA2, and with inhibitory interneurons in the dentate gyrus, hilus, and CA3.

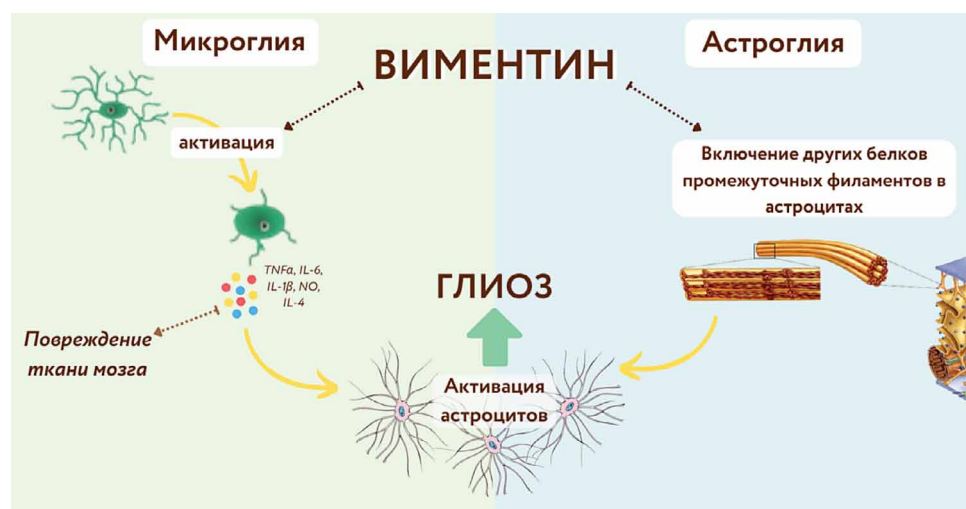


Рисунок 6. Влияние виментина на различные компоненты глии.

Figure 6. Effect of vimentin on various components of gliosis.

Заключение. Таким образом, в структурах гиппокампа у пациентов с ФРЭ достоверно отмечается усиление иммунореактивности виментина в нейронах ядер и дисперсных нейронах зубчатой извилины, связанное с активацией нейрогенеза. С другой стороны, виментин-ассоциированное ремоделирование астроцитов с образованием глиального рубца, препятствует репарации нервной ткани в зоне эпилептического очага и является патогенетическим звеном формирования склероза гиппокампа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках Госзадания № 121031000359–3 «Разработка новых подходов в диагностике медиобазальной фармакорезистентной эпилепсии на основе гистопроотеомики эпилептических очагов».

Financing. The study was carried out within the framework of State assignment No. 121031000359–3 «Development of new approaches in the diagnosis of mediobasal pharmacoresistant epilepsy based on the histoproteomics of epileptic foci».

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ситовская Дарья Александровна / Darya A. Sitovskaya:
<https://orcid.org/0000-0001-9721-3827>

Еремينا Анастасия Олеговна / Anastasiya O. Eremina:
<https://orcid.org/0000-0002-1953-0672>

Соколова Татьяна Владиславовна / Tatyana V. Sokolova:
<https://orcid.org/0000-0003-3573-0874>

Забродская Юлия Михайловна / Yuliya M. Zabrodskaya:
<https://orcid.org/0000-0001-6206-213>

Литература/References.

- Sheng J., Liu S., Qin H., et al. Drug-Resistant epilepsy and surgery. *Curr Neuroparmacol.* 2018; 16(1): 17–28. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170504123316>. PMID: 28474565
- Sone D. Making the Invisible Visible: Advanced Neuroimaging Techniques in Focal Epilepsy. *Front Neurosci.* 2021 Jul 27; 15:699176. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.699176>. PMID: 34385902
- Crespel A, Rigau V, Coubes P, Rousset MC, de Bock F, Okano H, Baldy-Moulinier M, Bockaert J, Lerner-Natoli M. Increased number of neural progenitors in human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2005 Aug;19(3):436–50. doi: 10.1016/j.nbd.2005.01.020. PMID: 16023586
- Qin Z, Kreplak L, Buehler MJ. Hierarchical structure controls nanomechanical properties of vimentin intermediate filaments. *PLoS One.* 2009 Oct 6;4(10): e7294. doi: 10.1371/journal.pone.0007294. PMID: 19806221; PMCID: PMC2752800
- Yamada T, Kawamata T, Walker DG, McGeer PL. Vimentin immunoreactivity in normal and pathological human brain tissue. *Acta Neuropathol.* 1992;84(2):157–62. doi: 10.1007/BF00311389. PMID: 1523971
- Levin EC, Acharya NK, Sedeyn JC, Venkataraman V, D'Andrea MR, Wang HY, Nagele RG. Neuronal expression of vimentin in the Alzheimer's disease brain may be part of a generalized dendritic damage-response mechanism. *Brain Res.* 2009 Nov 17;1298:194–207. doi: 10.1016/j.brainres.2009.08.072. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19728994
- Dahl D. The vimentin-GFA protein transition in rat neuroglia cytoskeleton occurs at the time of myelination. *J Neurosci Res.* 1981;6(6):741–8. doi: 10.1002/jnr.490060608. PMID: 7334533
- Stichel CC, Müller CM, Zilles K. Distribution of glial fibrillary acidic protein and vimentin immunoreactivity during rat visual cortex development. *J Neurocytol.* 1991 Feb;20(2):97–108. doi: 10.1007/BF01279614. PMID: 2027041

9. Missler M, Eins S, Böttcher H, Wolff JR. Postnatal development of glial fibrillary acidic protein, vimentin and S 100 protein in monkey visual cortex: evidence for a transient reduction of GFAP immunoreactivity. *Brain Res Dev Brain Res*. 1994 Oct 14;82(1–2):103–17. doi: 10.1016/0165–3806 (94) 90153-8. PMID: 7842498
10. Hutchins JB, Casagrande VA. Vimentin: changes in distribution during brain development. *Glia*. 1989;2(1):55–66. doi: 10.1002/glia.440020107. PMID: 2523339
11. Cope EC, Gould E. Adult Neurogenesis, Glia, and the Extracellular Matrix. *Cell Stem Cell*. 2019 May 2;24(5):690–705. doi: 10.1016/j.stem.2019.03.023. PMID: 31051133
12. Wilhelmsson U, Pozo-Rodrigalvarez A, Kalm M, de Pablo Y, Widestrand Å, Pekna M, Pekny M. The role of GFAP and vimentin in learning and memory. *Biol Chem*. 2019 Aug 27;400(9):1147–1156. doi: 10.1515/hsz-2019–0199. PMID: 31063456
13. Morrow CS, Porter TJ, Xu N, Arndt ZP, Ako-Asare K, Heo HJ, Thompson EAN, Moore DL. Vimentin Coordinates Protein Turnover at the Aggresome during Neural Stem Cell Quiescence Exit. *Cell Stem Cell*. 2020 Apr 2;26(4):558–568.e9. doi: 10.1016/j.stem.2020.01.018. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32109376; PMCID: PMC7127969
14. Bayir E, Sendemir A. Role of Intermediate Filaments in Blood-Brain Barrier in Health and Disease. *Cells*. 2021 Jun 5;10(6):1400. doi: 10.3390/cells10061400. PMID: 34198868; PMCID: PMC8226756
15. Yu YT, Chien SC, Chen IY, Lai CT, Tsay YG, Chang SC, Chang MF. Surface vimentin is critical for the cell entry of SARS-CoV. *J Biomed Sci*. 2016 Jan 22;23:14. doi: 10.1186/s12929-016-0234-7. PMID: 26801988; PMCID: PMC4724099
16. Zou Y, He L, Huang SH. Identification of a surface protein on human brain microvascular endothelial cells as vimentin interacting with Escherichia coli invasion protein IbeA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Dec 22;351(3):625–30. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.091. Epub 2006 Oct 26. PMID: 17083913
17. Villarreal R, Manzer HS, Keestra-Gounder AM, Doran KS. Vimentin Regulates Chemokine Expression and NOD2 Activation in Brain Endothelium during Group B Streptococcal Infection. *Infect Immun*. 2021 Nov 16;89(12):e0034021. doi: 10.1128/IAI.00340–21. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34491787; PMCID: PMC8594594
18. Potokar M, Stenovc M, Gabrijel M, Li L, Kreft M, Grilc S, Pekny M, Zorec R. Intermediate filaments attenuate stimulation-dependent mobility of endosomes/lysosomes in astrocytes. *Glia*. 2010 Aug;58(10):1208–19. doi: 10.1002/glia.21000. PMID: 20544856
19. Wilhelmsson U, Li L, Pekna M, Berthold CH, Blom S, Eliasson C, Renner O, Bushong E, Ellisman M, Morgan TE, Pekny M. Absence of glial fibrillary acidic protein and vimentin prevents hypertrophy of astrocytic processes and improves post-traumatic regeneration. *J Neurosci*. 2004 May 26;24(21):5016–21. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0820–04.2004. PMID: 15163694; PMCID: PMC6729371
20. O’Leary LA, Davoli MA, Belliveau C, Tanti A, Ma JC, Farmer WT, Turecki G, Murai KK, Mechawar N. Characterization of Vimentin-Immunoreactive Astrocytes in the Human Brain. *Front Neuroanat*. 2020 Jul 30;14:31. doi: 10.3389/fnana.2020.00031. PMID: 32848635; PMCID: PMC7406576
21. Jing R, Wilhelmsson U, Goodwill W, Li L, Pan Y, Pekny M, Skalli O. Synemin is expressed in reactive astrocytes in neurotrauma and interacts differentially with vimentin and GFAP intermediate filament networks. *J Cell Sci*. 2007 Apr 1;120(Pt 7):1267–77. doi: 10.1242/jcs.03423. Epub 2007 Mar 13. PMID: 17356066
22. Jing R, Pizzolato G, Robson RM, Gabbiani G, Skalli O. Intermediate filament protein synemin is present in human reactive and malignant astrocytes and associates with ruffled membranes in astrocytoma cells. *Glia*. 2005 Apr 15;50(2):107–20. doi: 10.1002/glia.20158. PMID: 15657940
23. Boison D, Steinhäuser C. Epilepsy and astrocyte energy metabolism. *Glia*. 2018 Jun;66(6):1235–1243. doi: 10.1002/glia.23247. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29044647; PMCID: PMC5903956
24. Pekny M, Pekna M, Messing A, Steinhäuser C, Lee JM, Parpura V, Hol EM, Sofroniew MV, Verkhratsky A. Astrocytes: a central element in neurological diseases. *Acta Neuropathol*. 2016 Mar;131(3):323–45. doi: 10.1007/s00401-015-1513-1. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26671410
25. Patodia S, Paradiso B, Ellis M, Somani A, Sisodiya SM, Devinsky O, Thom M. Characterisation of medullary astrocytic populations in respiratory nuclei and alterations in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019 Nov;157:106213. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2019.106213. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31610338; PMCID: PMC7002840
26. Jiang SX, Slinn J, Aylsworth A, Hou ST. Vimentin participates in microglia activation and neurotoxicity in cerebral ischemia. *J Neurochem*. 2012 Aug;122(4):764–74. doi: 10.1111/j.1471–4159.2012.07823.x. Epub 2012 Jun 27. Erratum in: *J Neurochem*. 2021 Jul;158(2):571–572. PMID: 22681613
27. Pekny M, Wilhelmsson U, Tatlisumak T, Pekna M. Astrocyte activation and reactive gliosis-A new target in stroke? *Neurosci Lett*. 2019 Jan 10;689:45–55. doi: 10.1016/j.neulet.2018.07.021. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30025833
28. Wilhelmsson U, Li L, Pekna M, Berthold CH, Blom S, Eliasson C, Renner O, Bushong E, Ellisman M, Morgan TE, Pekny M. Absence of glial fibrillary acidic protein and vimentin prevents hypertrophy of astrocytic processes and improves post-traumatic regeneration. *J Neurosci*. 2004 May 26;24(21):5016–21. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0820–04.2004. PMID: 15163694; PMCID: PMC6729371