

ЛЕКЦИИ. ОБЗОРЫ

УДК 616.89-008.454:616.858:57.083.3

Для цитирования: Идова Г.В., Альперина Е.Л., Жанаева С.Я., Геворгян М.М. Нейроиммунные механизмы нейродегенеративных заболеваний: роль цитокинов и толл-подобных рецепторов. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 99–104. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-99-104](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-99-104)

Нейроиммунные механизмы нейродегенеративных заболеваний: роль цитокинов и толл-подобных рецепторов

Идова Г.В.^{1,2}, Альперина Е.Л.¹, Жанаева С.Я.¹ Геворгян М.М.¹

¹ Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины
Россия, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 4

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
Россия, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2

РЕЗЮМЕ

Важная роль нейроиммунных механизмов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона и депрессия, привлекает особое внимание исследователей. Обзор сфокусирован на данных, свидетельствующих об изменении активности факторов воспаления, включая провоспалительные цитокины и различные типы толл-подобных рецепторов как у пациентов, так и в экспериментальных моделях данных заболеваний. Участвующие в процессе воспаления цитокины и толл-подобные рецепторы могут служить информативными биомаркерами различных патологических состояний и/или мишенью для новых терапевтических подходов их лечения.

Ключевые слова: нейроиммунные механизмы, нейровоспаление, цитокины, толл-подобные рецепторы болезнь Паркинсона, депрессивные расстройства.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы особое внимание уделяется роли нейроиммунных нарушений в развитии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона (БП), депрессивные расстройства. БП – наиболее распространённое, хроническое медленно прогрессирующее заболевание, встречающееся более чем у 2% лиц старше 60 лет. Его основные симптомы – тремор конечностей, ригидность мышц, замедленность движений, так называемый дрожательный паралич – обусловлены дегенерацией дофаминовых (ДА) нейронов черной субстанции и в меньшей степени других ДА-нейронов [1, 2, 3]. Несмотря на интенсивное изучение этиологии и патогенеза БП, причины дегенерации ДА-нейронов черной субстанции до настоящего времени остаются не выясненными. Характерной чертой данного заболевания, как его идиопатической, так и наследственной формы, являются цитоплазматические включения в нейрональных и глиальных клетках белка α -синуклеина (тельца Леви), имеющие патогенетическое значение.

ОБСУЖДЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Согласно современным данным, хроническое нейровоспаление вносит важный вклад в процесс ДА-дегенерации и прогрессирование БП [1, 3, 4]. Признаки активации микроглии и лимфоидной инфильтрации в области черной субстанции и в других структурах мозга (полосатое тело, гиппокамп, цингулярная и височная кора) были обнаружены при посмертном исследовании мозга пациентов с данным заболеванием [5], а затем подтверждены с помощью современных методов нейровизуализации [6].

Нейровоспалительный процесс при БП сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов и цитотоксических факторов, таких как $IL-1\beta$, $IL-6$ и $IL-2$, $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, оксид азота, циклооксигеназа-2, участвующих в механизмах ДА-ергической дегенерации [1, 4]. Основные связанные с нейровоспалением изменения в мозге, наблюдаемые в клинике, воспроизводятся в экспериментальных моделях паркинсонизма с применением внутривенного или системного введения нейротоксинов (6-оксидофамин, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидро-перидин), а также манипуляций, направленных на гены, ответственные за наследственные формы заболевания, например, повышенная экспрессия α -синуклеина [1, 7, 8].

Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о происходящих существенных изменениях при БП и в периферической иммунной системе, имеющих признаки воспаления, которые при нейродегенеративных процессах могут приводить к активации клеток микроглии в структурах мозга [1, 9]. При этом отмечается повышенное содержание в сыворотке крови цитокинов ($IL-1\beta$, $IL-2$, $IL-6$, $TNF\alpha$), моноцитов и активированных Т-клеток [1, 9, 10]. У некоторых пациентов отмечается нарастание числа $CD4^+$ - и $CD25^+$ Treg клеток в крови, способных продуцировать $IFN\gamma$, $IL-17$ и противовоспалительный цитокин $IL-10$, тогда как у других пациентов обнаружено снижение содержания $CD3^+$ Т-клеток, особенно $CD4^+$ и $CD25^+$ -клеток, а также уровня в плазме $IL-4$, $IL-6$, $IL-10$, $I7A$, TNF , $IFN-\gamma$ [1, 9, 11].

Повышенный уровень цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-10) в сыворотке пациентов с БП коррелирует с нарушениями когнитивных и двигательных функций, а также прогрессирующим паркинсонизмом в экспериментальных условиях [10]. Активация иммунной системы, сопряженная с воспалительной реакцией и на периферии и в мозге, при системном введении ЛПС вызывает избирательную дегенерацию DA-нейронов у грызунов [12].

Известно, что важную роль в сигнальных механизмах нейровоспаления и индукции синтеза цитокинов играют толл-подобные рецепторы (Toll-Like Receptors – TLR), участвующие в патофизиологических механизмах нейропсихических и нейродегенеративных процессов. TLR рассматриваются как ключевые медиаторы воспаления, распознающие патогенные молекулы и эндогенные белки, которые экспрессируются различными иммунными клетками (макрофаги, В-лимфоциты, Т-хелперы, Т-супрессорные/цитотоксические клетки), а также нейронами, астроцитами и микроглией [4, 7, 13, 14]. БП характеризуется изменением экспрессии TLR2, TLR4, TLR9, при этом обнаружено увеличение уровня их экспрессии на моноцитах периферической крови как при посмертном изучении мозга больных, так и в экспериментальных моделях α -синуклеинопатий [4, 7, 13, 15].

В последние годы в качестве перспективных нейропротективных средств при БП привлекают внимание нейротрофические факторы, такие как BDNF, GDNF и сравнительно недавно открытый мозговой DA-нейротрофический фактор (CDNF), которые обладают выраженным противовоспалительным действием, подавляя выработку IL-6 в черной субстанции [16]. Согласно нашим данным, положительная клиническая динамика у пациентов с БП при использовании высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции сопровождается снижением продукции провоспалительных цитокинов IFN- γ и ИЛ-17 клетками крови [17].

Хотя наиболее важным признаком БП является дегенерация DA-нейронов черной субстанции, другие нейротрансмиттерные системы, такие как глутамат-, GABA-, холин- и серотонин (5-НТ), в разной степени вовлечены в патогенез данного заболевания. Взаимодействие этих систем как внутри, так и вне базальных ганглиев, их тесная взаимосвязь с различными компонентами иммунной системы, нейронального гомеостаза, внутриклеточными сигнальными системами являются составной частью сложной картины многогранного характера патогенеза нейродегенеративных расстройств, в том числе БП.

Таким образом, появляется все большее число доказательств того, что цитокиновая система и, видимо, TLR, участвующие в воспалительных процессах в центральной нервной и периферической иммунной системах, вносят важный вклад в молекулярно-клеточные механизмы, определяющие нейродегенеративные изменения при БП.

Наиболее часто встречающимся коморбидным состоянием при БП являются депрессии, которые наряду с тревожными расстройствами относятся к числу наиболее распространенных психических заболеваний. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2020 году депрессии выйдут на второе место, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям. В последние годы они также рассматриваются как нейродегенеративные заболевания, при которых отмечается снижение объема гиппокампа.

Изучение депрессивных расстройств с позиции нарушений нейроиммунного взаимодействия в настоящее время является наиболее перспективным [18].

Установлено, что ключевые медиаторы нейровоспаления про- и противовоспалительных цитокины и TLR вносят существенный вклад в патофизиологические механизмы депрессий [19, 20, 21, 22, 23]. Показано, что у пациентов с гепатитом С, раком, ВИЧ-инфекцией, получавших цитокиновую терапию (введение IFN γ , IL-1 β , IL-2, TNF α), проявление депрессивных симптомов является одним из главных побочных эффектов [20, 22, 23], которое при применении IFN- γ проявляется более чем у 46 % пациентов.

Кроме того, при депрессии наблюдается увеличение содержания цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α , IFN- γ), их растворимых рецепторов (sIL-2R, sIL-1R, sIL-6R, sIFN- γ) и С-реактивного белка в сыворотке крови, а также повышение концентрации IL-1 β в спинно-мозговой жидкости [20, 23]. При этом следует отметить вариабельность уровня цитокинов в зависимости от возраста, пола, времени дня, курения, гормонального статуса женщин и индекса массы тела, а также типа депрессивного расстройства [19, 24].

При моделировании депрессивноподобных состояний у животных установлено, что уровень цитокинов увеличивается не только в циркуляции, органах иммунной системы, но и в различных структурах мозга [25]. В наших экспериментах при анализе цитокинового профиля у мышей линии C57BL/6J с депрессивноподобным поведением, сформированным в условиях социального стресса, было показано изменение как продукции цитокинов клетками селезенки [26], так и их содержания в гиппокампе [27].

Выявлено увеличение экспрессии различных типов TLR на моноцитах периферической крови пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР). При этом повышенная экспрессия TLR4 рассматривается авторами как фактор риска тяжести БДР, а уровень у них мРНК TLR4 коррелирует с тревожностью и потерей веса тела. TLR играют важную роль в регуляции обучения и памяти и в нейропластичности [28], изменение которой характерно для депрессивных расстройств [29]. Когнитивная поведенческая психотерапия, а также применение антидепрессантов нормализуют уровень TLR4, что говорит об их роли как предикторов реактивности на терапию [14].

TLR экспрессируются на регуляторных Т-

клетках (Treg), содержание которых в периферической крови пациентов с БДР отличается от здоровых лиц [30]. Изменение сигнальной передачи TLR4 на периферии подтверждается результатами посмертного изучения ткани головного мозга у пациентов с депрессией и суицидальным синдромом [31].

Для депрессии характерны и другие изменения иммунитета. Независимо от используемой экспериментальной модели (генетическая предрасположенность или воздействие социального стресса) депрессивноподобное состояние характеризуется угнетением IgM- и IgG-иммунного ответа, а также перераспределением и изменением субпопуляционного состава T-лимфоцитов, снижением индекса иммунореактивности (CD4/CD8) в крови и селезенке [32, 33, 34, 35]. Нарушение баланса субпопуляций иммунокомпетентных клеток при депрессивных состояниях может быть обусловлено уменьшением CD4⁺CD25⁺ Treg-клеток, которое наряду с увеличением соотношения Tх1/Tх2 наблюдается у пациентов с БДР [30]. Эти изменения происходят при снижении в крови содержания 5-НТ и экспрессии на лимфоцитах 5-НТ_{1A}-рецепторов, наиболее выраженное на CD4⁺CD25⁺ Treg. Авторы полагают, что роль Treg-клеток в иммунологической дисфункции при БДР может быть связана с изменением 5-НТ иммуномодуляции [30].

Депрессии и психологический дистресс рассматриваются как предикторы подавления иммунитета, связанного со снижением числа и активности естественных киллеров (ЕК), которое, вероятно, приводит к ослаблению реакций врожденного и адаптивного иммунитета и является причиной пониженной устойчивости к инфекциям, повышенного риска развития опухолей и воспалительных процессов [22, 23].

Следует отметить, что на изменение иммунных показателей при депрессивных расстройствах, включая значительные колебания числа ЕК, оказывают влияние различные факторы, например, такие как тип депрессии, глубина депрессивного аффекта, возраст больного, пол, принадлежность к определенной этнической группе, типологические особенности больных [36, 37, 38].

Цитокины мозга оказывают воздействие на нейроэндокринные и нейромедиаторные (5-НТ, норадреналиновая, DA) системы, которые вовлечены в патогенез депрессии [20, 21, 22, 23], механизмы действия антидепрессантов [39], а также в регуляцию иммунной функции [33, 40, 41].

Кроме того, введение провоспалительных цитокинов и хронический воспалительный процесс на периферии повышают активность индоламин-2,3-диоксигеназы (indoleamine-(2,3)-dioxygenase – IDO), энзима, который переводит триптофан, предшественник 5-НТ, по кинурениновому пути в хинолиновую кислоту, направляя метаболизм триптофана в кинуренины, что приводит к снижению уровня синтеза 5-НТ [22].

Вызванное IDO снижение синтеза 5-НТ в мозге

медирует депрессивное поведение, индуцируемое цитокинами. Активация IDO и кинуренинов мозга оказывает влияние не только на 5-НТ, но и на глутаматную нейротрансмиссию, усиление которой также вносит вклад в развитие депрессии [29]. Провоспалительные цитокины и пути их сигнальной трансдукции могут усиливать экспрессию и активность 5-НТ транспортера, что оказывает влияние на 5-НТ-нейротрансмиссию и развитие депрессивных симптомов на генетическом уровне.

Нейроиммунологические механизмы активно включены в связанные с депрессией изменения нейропластичности мозга, сопровождающиеся структурными и циркуляторными нарушениями, а также снижением уровней нейротрофических факторов, включая BDNF. Сегодня получены данные о влиянии провоспалительных цитокинов на развитие нейронов и апоптоз. Воздействие стресса и последующие изменения активности провоспалительных цитокинов неблагоприятно отражаются на нейрогенезе и нейропластичности [29].

Вероятно, существует взаимодействие между исходными низкими концентрациями BDNF и последующим риском развития депрессии, сопровождающейся активацией цитокиновой системы. Более того, терапия антидепрессантами оказывает позитивное влияние на иммунные процессы, связанные с нейропластичностью, что способствует более эффективному лечению депрессии [29].

Поскольку увеличение продукции цитокинов является неотъемлемой частью нейровоспалительных процессов при депрессивных состояниях, особый интерес представляют данные о влиянии антидепрессантов на содержание провоспалительных цитокинов. Несмотря на то что такие работы довольно немногочисленны и неоднозначны, можно думать, что антидепрессанты не только действуют на обратный захват моноаминных нейротрансмиттеров, подавляя их, но также модулируют продукцию цитокинов [42, 43]. При использовании комбинации антидепрессантов и противовоспалительных препаратов установлено, что применение комбинации селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетина и ингибитора циклооксигеназы-2 (COX-2) целекоксиба более эффективно, чем использование одного флуоксетина [43]. Кроме того, установлено, что антидепрессанты могут менять соотношение провоспалительных цитокинов к противовоспалительным (IFN- γ /IL-10) в сторону последних, что может рассматриваться как положительный прогностический эффект [38]. Выявлено, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов сопровождается слабой отвечаемостью к антидепрессантной терапии. Так, пациенты, устойчивые к СИОЗС, имеют более высокую продукцию IL-6, TNF- α и C-реактивного белка по сравнению с контролем [44], а при улучшении состояния уровень провоспалительных цитокинов у них не отличался от здоровых лиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно полагать, что антидепрессанты влияют на уровень цитокинов, но их эффект в значительной мере зависит от механизма действия антидепрессантов, типа исследуемых цитокинов, формы депрессии и личностных характеристик. Соответственно можно полагать, что нейроиммунные механизмы включены в патогенез БП и депрессивных расстройств. Особую роль в процессе нейровоспаления играют цитокины и TLR, которые могут служить информативными биомаркерами данных заболеваний и/или мишенью для новых эффективных терапевтических подходов их лечения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ 18-015-00226.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Hirsch E.C., Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet Neurology*. 2009; 4: 382–397. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70062-6
- Miller D.B., O'Callaghan J.P. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism*. 2015; 64 (3); Suppl. 1: S40–46. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.030
- Moghaddam S.H., Zare-Shahabadi A., Rahmani F., Nima R. Neurotransmission systems in Parkinson's disease. *Reviews in the Neurosciences*. 2017. Published Online: 2017-03-22 doi: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0068>
- Fellner L., Irschick R., Schanda K. et al. Toll-like receptor 4 is required for α -synuclein dependent activation of microglia and astroglia. *Glia*. 2013; 61 (3): 349–360. doi: 10.1002/glia.22437
- Brochard V., Combadière B., Prigent A. et al. Infiltration of CD4⁺ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2009; 119: 182–192. doi: 10.1172/JCI36470
- Gerhard A. TSPO imaging in parkinsonian disorders. *Clinical and Translational Imaging*. 2016; 4: 183–190.
- Stefanova N., Fellner L., Reindl M. et al. Toll-like receptor 4 promotes α -synuclein clearance and survival of nigral dopaminergic neurons. *American Journal of Pathology*. 2011; 179 (2): 954–963. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.04.013
- Rabl R., Breitschaedel C., Flunkert S., Duller S. et al. Early start of progressive motor deficits in Line 61 α -synuclein transgenic mice. *BMC Neurosciences*. 2017; 18 (1): 22. doi: 10.1186/s12868-017-0341-8
- Bas J., Calopa M., Mestre M. et al. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of parkinsonism. *Journal Neuroimmunology*. 2001; 113 (1): 146–152.
- Williams-Gray C.H., Wijeyekoon R., Yarnall A.J. et al. Serum immune markers and disease progression in an incident Parkinson's disease cohort (ICICLE-PD). *Movement Disorders*. 2016; 31(7): 995–1003. doi: 10.1002/mds.26563
- Pandiyan P., Zhu J. Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3⁺ regulatory T cells. *Cytokine*. 2015; 76 (1): 13–24. doi: 10.1016/j.cyto.2015.07.005
- Qin L., Wu X., Block M.L. et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*. 2007; 1 (5): 453–462.
- Drouin-Ouellet J., St-Amour I., Saint-Pierre M. et al. Toll-like receptor expression in the blood and brain of patients and a mouse model of Parkinson's disease. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015; 1–11. doi: 10.1093/ijnp/yyu103
- Bueno G.B., Caso J.R., Madrigal J.L., Leza J.C. Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016; 64: 134–147. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.013
- Dzamko N., Gysbers A., Perera G. et al. Toll-like receptor 2 is increased in neurons in Parkinson's disease brain and may contribute to alpha-synuclein pathology. *Acta Neuropathologica*. 2017; 133 (2): 303–319. doi: 10.1007/s00401-016-1648-8
- Tang T., Li Y., Jiao Q., Du X., Jiang H. Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor: A Potential Therapeutic Agent for Parkinson's Disease. *Neuroscience Bulletin*. 2017; 23. doi: 10.1007/s12264-017-0123-4
- Афтanas Л.И., Геворгян М.М., Жанаева С.Я. и др. Терапевтические эффекты ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS) на показатели нейровоспаления и нейропластичности у пациентов с болезнью Паркинсона: плацебо-контролируемое исследование. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; 165 (2): 155–159. Aftanas L.I., Gevorgyan M.M., Zhanaeva S.Ya. i dr. Terapevticheskie efektyi ritmicheskoy transkraniyalnoy magnitnoy stimulyatsii (rTMS) na pokazateli neyrovospaleniya i neyroplastichnosti u patsientov s boleznju Parkinsona: platsebo-kontroliruemoe issledovanie [Therapeutic effects of rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) on indices of neuroinflammation and neuroplasticity in patients with Parkinson's disease: placebo-controlled trial]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 165 (2): 155–159 (in Russian).
- Bhattacharya A., Derecki N.C., Lovenberg T.W., Drevets W.C. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016. 233 (90): 1623–1636.
- Valkanova V., Ebmeier K.P., Allan C.L. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*. 2013. 150 (3): 736–744. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.004
- Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б. и др. Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, нейротрансмиттеров и трофических факторов в генезе депрессивных расстройств. *Успехи физиологических наук*. 2014; 45 (2): 3–19. Grigoryan G.A., Dygalo N.N., Gekht A.B. i dr. Molekulyarno-kletochnyie mehanizmyi depressii. Rol glyukokortikoidov, tsitokinov, neurotransmitterov i troficheskikh faktorov v geneze depressivnyih rasstroystv [Molecular and cellular mechanisms of depression. role of glucocorticoids, cytokines, neurotransmitters, and trophic factors in genesis of depressive disorder]. *Uspehi fiziologicheskikh nauk – Advances in Physiological Sciences*. 2014; 45 (2): 3–19 (in Russian).
- Slavich G.M., Irwin M.R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*. 2014; 140 (3): 774–815.
- Capuron L., Castanon N. Role of inflammation in the development of neuropsychiatric symptom domains: evidence and mechanisms. Current topics in behavioral neuroscience / ed. Dantzer R., Capurron L. Cham. Switzerland: Springer, 2017; 31: 31–44. doi 10.1007/978-3-319-51151-1
- Liu C.S., Adibfar A., Herrman N. et al. Evidence for inflammation-associated depression. Current topics in behavioral neuroscience / ed. Dantzer R., Capurron L. Cham. Switzerland: Springer, 2017; 31: 3–30. doi 10.1007/978-3-319-51151-1
- Patas K., Penninx B.W.J.H., Bus B.A.A. et al. Association between serum brain-derived neurotrophic factor and plasma interleukin-6 in major depressive disorder with melancholic features. *Brain, Behavior and Immunity*. 2014; 36: 71–79. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.07.013
- Stepanichev M., Dygalo N.N., Grigoryan G. et al. Rodent models of depression: neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers. *BioMed Research International*. 2014; 2014. 932757. doi: 10.1155/2014/932757
- Идова Г.В., Маркова Е.В., Геворгян М.М., Альперина Е.Л., Жанаева С.Я. Продукция цитокинов клетками селезенки мышей линии C57BL/6J с депрессивноподобным поведением. Зависимость от длительности социального стресса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017а; 164 (11): 599–604. Idova G.V., Markova E.V., Gevorgyan M.M., Alperina E.L., Zhanaeva S.Ya. Produktsiya tsitokinov kletkami selezenki myishey linii C57BL/6J s depressivnopodobnyim povedeniem. Zavisimost ot dlitelnosti sotsialnogo stressa [Production of cytokines n) by cells of spleen of mice of C57BL/6J strain with depression-like behavior. Dependence on length of social stress]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017а; 164 (11): 599–604 (in Russian).
- Идова Г.В., Рогожникова А.А., Геворгян М.М., Жанаева С.Я., Альперина Е.Л. Влияние стресс-индуцированного де-

- прессивноподобного поведения на содержание цитокинов на периферии и в структурах мозга у мышей линии C57BL/6J. *Нейроиммунология*. 2017; 24 (1–2): 37. Idova G.V., Rogozhnikova A.A., Gevorgyan M.M., Zhanaeva S.Ya., Alperina E.L. Vliyaniye stress-indutsirovannogo depressivopodobnogo povedeniya na sodержaniye tsitokinov na periferii i v strukturah mozga u myishey linii C57BL/6J [Influence of stress-induced depression-like behavior on content of cytokines in the periphery and in brain structures in mice of C57BL/6J strain]. *Neuroimmunologiya - Neuroimmunology*. 2017; 24 (1–2): 37 (in Russian).
28. Okun E., Griffioen K.J., Mattson M.P. Toll-like receptor signaling in neural plasticity and disease. *Trends in Neurosciences*. 2011; 34 (5):269–81. doi: 10.1016/j.tins.2011.02.005
 29. Felger J.C., Lotrich F.E. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neuroscience*. 2013; 246: 199–229. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.04.060
 30. Li Y., Xiao B., Qiu W. et al. Altered expression of CD4+ CD25+ regulatory T cells and 5-HT1A-receptor in patients with major depression disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2010; 124 (1–2): 68–75.
 31. Pandey G.N., Rizavi H.S., Ren X. et al. Toll-like receptors in the depressed and suicide brain. *Journal of Psychiatric Research* 2014; 53: 62–68. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.01.021
 32. Альперина Е.Л., Куликов А.В., Попова Н.К., Идова Г.В. Характер иммунного ответа у мышей новой линии ASC (Antidepressants sensitive catalepsy). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007; 144 (8): 188–190. Alperina E.L., Kulikov A.V., Popova N.K., Idova G.V. Harakter immunnogo otveta u myishey novoy linii ASC (Antidepressants sensitive catalepsy) [Immune response in mice of a new strain ASC (antidepressants sensitive catalepsy)]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny - Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007; 144 (8): 188–190 (in Russian).
 33. Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. Психонейроиммуномодуляция: поведение и иммунитет. Роль нейромедиаторной установки мозга. Новосибирск: Наука, 2009: 167. Devoyno L.V., Idova G.V., Alperina E.L. Psihoneuroimmunomodulyatsiya: povedenie i immunitet. Rol neyromediatornoy ustanovki mozga [Psychoneuroimmunomodulation: behavior and immunity. Role of neuromediator aim of the brain]. Новосибирск: Nauka, 2009: 167 (in Russian).
 34. Идова Г.В., Юрьев Д.В., Жукова Е.Н., Кузнецова С.М. Иммунный ответ при активации пре- и постсинаптических серотониновых 5-HT1A-рецепторов у мышей линии C57Bl/6J на различных стадиях развития депрессивно-подобного состояния. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 151 (3): 356–358. Idova G.V., Yurev D.V., Zhukova E.N., Kuznetsova S.M. Immunnyy otvet pri aktivatsii pre- i postsinapticheskikh serotoninovykh 5-NT1A-retseptorov u myishey linii C57Bl/6J na razlichnykh stadiyakh razvitiya depressivno-podobnogo sostoyaniya [Simple method of specimen preparation for scanning electron microscopy]. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny - Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011; 151 (3): 356–358 (in Russian).
 35. Idova G.V., Alperina E.L., Cevorgyan M.M. et al. T lymphocyte subpopulation composition and the immune response in depression-like behavior in ASC mice. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2013; 43 (8): 946–950.
 36. Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Корнетов Н.А., Киселев Я.Ю., Прозументов А.Л. Возможные механизмы иммунного влияния сертралина в динамике терапии депрессивных расстройств. *Российский психиатрический журнал*. 1999; 5: 5–39. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19406058> Vetlugina T.P., Ivanova S.A., Kornetov N.A., Kiselev Ya.Yu., Prozumetov A.L. Vozmozhnyye mehanizmy immunnogo vliyaniya sertralina v dinamike terapii depressivnykh rasstroystv [Possible mechanisms of immune effects of sertraline in the dynamics of the therapy of depressive disorders]. *Rossiyskiy psichiatricheskiy zhurnal - Russian Journal of Psychiatry*. 1999; 5: 5–39 (in Russian).
 37. Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Лобачева О.А., Никитина В.Б. Технология иммунокоррекции при психических расстройствах. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010: 172. doi: 10.17513/np.103 Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Lobacheva O.A., Nikitina V.B. Tehnologiya immunokorreksii pri psicheskikh rasstroystvakh [Technology of immunocorrection in mental disorders]. Tomsk: Publishing House of Tomsk University. 2010: 172 (in Russian).
 38. Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Иванова С.А., Бохан Н.А. Клиническая психонейроиммунология. Томск: Изд-во РАСКО, 2003: 300. Semke V.Ya., Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Klinicheskaya psihoneuroimmunologiya [Clinical psychoneuroimmunology]. Tomsk: Publishing House RASKO, 2003: 300 (in Russian).
 39. Kubera M., Lin A.H., Kenis G. et al. Anti-Inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-gamma/interleukin-10 production ratio. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2001; 21 (20): 199–206.
 40. Идова Г.В., Альперина Е.Л., Чеидо М.А. Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation: evidence from pharmacological analysis. *International Immunopharmacology*. 2012; 12 (4): 618–625.
 41. Альперина Е.Л. Вклад дофаминергической системы в нейромедиаторные механизмы иммуномодуляцию. *Успехи физиологических наук*. 2014; 45 (3): 45–56. Alperina E.L. Vklad dofaminergicheskoy sistemy v neyromediatornyye mehanizmy immunomodulyatsiyu [Involvement of the Dopaminergic System in the Mechanisms of Immunomodulation]. *Uspehi fiziologicheskikh nauk - Advances in Physiological Sciences*. 2014; 45 (3): 45–56 (in Russian).
 42. Himmerich H., Milenović S., Fulda S. Regulatory T cells increased while IL-1β decreased during antidepressant therapy. *Journal of Psychiatric Research*. 2010; 44 (15): 1052–1057. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.03.005
 43. Leonard B.E. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatrica*. 2017; 1–16. doi: 10.1017/neu.2016.69
 44. O'Brien S.M., Scully P., Fitzgerald P. et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of Psychiatric Research*. 2007; 41 (3–4): 326–331.

Поступила в редакцию 2.02.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

Идова Галина Вениаминовна, д.б.н., проф., гл.н.с. сектора психонейроиммунологии, профессор кафедры физиологии.

Альперина Елизавета Лазаревна, д.м.н., гл.н.с. сектора психонейроиммунологии.

Жанаева Светлана Яковлевна, к.б.н., вед.н.с. сектора психонейроиммунологии.

Геворгян Маргарита Маилловна, к.б.н., зав. сектора психонейроиммунологии.

✉ Идова Галина Вениаминовна, galina-idova@mail.ru

For citation: Idova G.V., Alperina E.L., Zhanaeva S.Ya., Gevorgyan M.M. Neuroimmune mechanisms of neurodegenerative disorders: role of cytokines and toll-like receptors. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 99–104. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-99-104](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-99-104)

Neuroimmune mechanisms of neurodegenerative disorders: role of cytokines and toll-like receptors

Idova G.V.^{1,2}, Alperina E.L.¹, Zhanaeva S.Ya.¹, Gevorgyan M.M.¹

¹ State Scientific-Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine
Timakov Street 4, 630117, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State University,
Pirogov Street 2, 630090, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The important role of neuroimmune mechanisms in the development of neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease and depression gained increasing attention. This review was focused on the data, giving evidence of changing activity of inflammatory factors, including pro-inflammatory cytokines and different types of toll-like receptors, both in patients and animal models of these disorders. Cytokines and toll-like receptors, involved in the process of inflammation, might serve as informative biomarkers of various pathologies and/or as potential targets for new therapeutic strategies.

Keywords: neuroimmune mechanisms, neuroinflammation, cytokines, toll-like receptors, Parkinson's disease, depressive disorders.

Received February 2.2018

Accepted April 2.2018

Idova Galina V., ScD, Professor, chief researcher of Psychoneuroimmunology Sector, Professor of Physiology Department, State Scientific-Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine; Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation.

Alperina Elizaveta L., MD, chief researcher of Psychoneuroimmunology Sector, State Scientific-Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Zhanaeva Svetlana Ya., PhD, Biology, lead researcher of Psychoneuroimmunology Sector, State Scientific-Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.

Gevorgyan Margarita M., PhD, Biology, Head of Psychoneuroimmunology Sector, State Scientific-Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.



Idova Galina V., galina-idova@mail.ru