

**ВОСПАЛЕНИЕ КАК ДВИЖУЩАЯ СИЛА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ.
ОСНОВЫ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*ИПКП кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный
медицинский университет», г. Минск, Беларусь*

ЦНС интегрирует эфферентные сигналы соматической и вегетативной частей. При этом ЦНС получает информацию с периферии о воспалении и инфекции. Цитокины, хемокины и ассоциированные с повреждением растворимые медиаторы системного воспаления могут попасть в ЦНС через кровеносную и/или лимфатическую системы, проникнуть непосредственно через околожелудочковые структуры, посредством повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и нарушить здоровое функционирование нейронов и глии, приводя к нарушению гомеостаза мозга. Это может привести к дебюту нейродегенеративного заболевания или ухудшить его клинические симптомы. В данной публикации мы приводим современные международные научные данные, свидетельствующие о связи между нейродегенеративным процессом и иммунными нарушениями. Кроме указания на иммуноопосредованные пути нейродегенерации, приводятся новые потенциально значимые иммуномодулирующие мишени для разработки возможной эффективной терапии данной группы заболеваний.

Ключевые слова: воспаление, нейродегенеративный процесс, патогенез, апоптоз, болезнь Альцгеймера

Нервная и иммунная системы эволюционно развивались параллельно от ранних двусторонне-симметричных (лат. *Bilateria*) организмов, у которых впервые сосуществовали врожденный иммунитет и центральная нервная система (ЦНС), до челюстных позвоночных и появления адаптивного иммунитета. Один из актуальных вопросов, находящихся в стадии активных научных исследований последних лет, касается формирования восприимчивости к воспалительным стимулам в нервной системе. Недавно были выявлены гены и молекулярные факторы, делающие грызунов и людей склонными к нейродегенерации из-за воспаления. Так мышинный штамм DBA/2J обладает естественным тревожным поведением. В ответ на введение низких доз липополисахарида (ЛПС, 1 мг/кг) у мышей DBA/2J развивается повышенная

тревожность и повышенная экспрессия гипоталамической mPFC воспалительных генов *Il1b*, *Il6*, *tnf* и *Nos2* по сравнению с поведенчески нормальными штаммами [1], что позволяет предположить, что эмоциональный стресс играет роль в синергетическом усилении системного воспалительного стимула. Снижение когнитивных функций, вызванное сепсисом, может усугубляться у людей с восприимчивым мозгом [2]. Интересно, что у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), находящихся в амбулаторных условиях, даже легкие воспалительные состояния могут привести к снижению когнитивных способностей и прогрессированию заболевания [3]. Аналогичным образом в мышинной модели БА в течение 24 ч после системного введения ЛПС индуцировались церебральные ИЛ-1 β и ИЛ-6, за которыми следовали изме-

нения изоформ пептида-предшественника β -амилоида (APP), аналогичные тем, что наблюдались у пациентов с БА [4]. У мышей, инфицированных скреппи, развиваются более тяжелые когнитивные и моторные расстройства в течение более длительных периодов времени, а однократное воспаление, по-видимому, ускоряет развитие признаков нейродегенерации [5]. Более того, при прионной болезни нейродегенерация, происходящая в ответ на системное воспаление, пропорциональна бремени ранее существовавшей нейродегенерации. В крысиной модели паркинсонического синдрома, индуцированного токсином 6-гидроксидофамином болезни Паркинсона (БП), стойкое системное воспаление, вызванное IL-1 β , приводило к уменьшению числа нейронов и увеличению активированной микроглии в черной субстанции [6].

Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что системное воспаление нарушает работу нейронных сетей [7; 8]. При этом преимущественно страдают длинные межмодульные связи, образованные аксональными волоконными трактами в белом веществе [8; 9], которые характеризуются высокими энергетическими «затратами на проводку» [8]. Чтобы обеспечить их энергией мозг полагается на постоянное стабильное снабжение энергией. Недавние исследования показали, что лактат, полученный из олигодендроцитов, является основным энергетическим субстратом поддержания аксонов [10]. Последовательное нарушение метаболизма этого соединения в олигодендроцитах и нейронах вызывает нейродегенерацию [11]. Системное воспаление также создает серьезные проблемы для энергетического снабжения мозга. Поступление питательных веществ через кровеносные сосуды может быть нарушено из-за сосудистых заболеваний, связанных с системным воспалением. При тяжелом сепсисе диссеминированное внутрисосудистое свертывание приводит к диффузному внутрисосудистому образованию тромбов и кровоизлияниям. Инфаркты или кровоизлияния, возникающие в ходе

длинных соединительных путей, приводят к отключению отдаленных участков мозга и снижению эффективности нейронных сетей. Эти изменения могут способствовать поражению белого вещества, наблюдаемому в МРТ-исследованиях пациентов с острым сепсисом [12] и выживших после сепсиса [13; 14].

Митохондриальная дисфункция является еще одним осложнением сепсиса, влияющим на функционирование нервной системы. Несмотря на нормальную или даже повышенную доступность кислорода в тканях, его использование резко снижается у пациентов в критическом состоянии, что приводит к полиорганной недостаточности и смерти. Митохондриальная дисфункция головного мозга была показана на моделях сепсиса у грызунов [15] и рассматривается как физиологическая защитная реакция тканей. Тем не менее, митохондриальная дисфункция может сохраняться у людей, перенесших сепсис [16]. Причиной митохондриальной дисфункции может быть сочетание индукции активных форм кислорода (АФК, англ. Reactive oxygen species) во время сепсиса и нарушения митохондриального обновления [17]. В совокупности сложная взаимосвязь между фокальной гипоперфузией и снижением утилизации кислорода приводит к сложному острому и хроническому фенотипу, называемому септико-ассоциированной энцефалопатией [18].

Другой частой сосудистой патологией является ауто-антителоассоциированный антифосфолипидный синдром [19; 20]. У таких пациентов часто наблюдается в том числе и когнитивный дефицит [21]. А МРТ-исследования выявляют диффузные инфаркты и поражения белого вещества [22].

В случае инфекционных заболеваний головного мозга полное уничтожение некоторых вторгшихся патогенов может быть достигнуто только ценой непоправимого повреждения нервной ткани. Для его предотвращения иммунная система установила активные механизмы толерантности к патогену [23]. Примерами патоген-

нов, склонных к такому сосуществованию с организмом человека, является вирус простого герпеса I типа или *Cryptococcus gattii*. Растет число доказательств того, что не только иммунная толерантность, но и разрешение на протекание нейровоспалительных реакций является жестко регулируемым активным иммунологическим процессом [24]. В совокупности это свидетельствует о тонких сбалансированных взаимодействиях между различными ветвями иммунной системы.

Апоптоз и гибель клеток постоянно происходят в физиологических условиях по всему организму человека, и клеточный мусор очищается иммунными клетками в основном без индукции хронического воспаления [25]. Однако при системном воспалении апоптоз стрессовых клеток может еще больше усугубить основную патологию [26]. Активаторы апоптоза приводят к прямой или косвенной активации каспаз. Интересно, что каспазы являются не только классическими исполнителями апоптоза: воспалительные каспазы имеют решающее значение для активации врожденной иммунной системы через инфламасому [27]. При БА инфламасома NLRP3 была описана как сенсор β -амилоида [28]. Новые данные расширяют функции классических апоптотических каспаз, связывая нейровоспаление с нейродегенерацией. Активация микроглиальной каспазы-8, -3 и -7 может приводить к нейродегенерации [29]. Наконец, недавние данные, полученные на почвенной нематоде *Caenorhabditis elegans*, показали защитные эффекты медиаторов внутреннего пути апоптоза против АФК [30], что свидетельствует о сложной связи между воспалением и активацией апоптоза.

Кроме этого периферические макрофаги, а также микроглия головного мозга могут секретировать компоненты инфламасомы (каспазу-1, IL-1 β и IL-18) в микровезикулах, а присутствие экстравезикулярных индукторов воспаления (например, астроцитарной АТФ) является достаточным для индуцирования дополнительной

воспалительной нейротоксичности [31]. Несмотря на то, что микровезикулы обнаруживаются в спинномозговой жидкости у лиц здоровой контрольной группы, нагрузка микровезикулами при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе, оптическом нейромиелите (НМО), инфекциях головного мозга и опухолях головного мозга значительно увеличивается, а при рассеянном склерозе (РС) — коррелирует с активностью заболевания [32]. Недавние данные свидетельствуют о том, что микровезикулы также играют решающую роль при когнитивных нарушениях в спектре БА. Микровезикулы, высвобождаемые активированной микроглией, участвуют в нейродегенеративном процессе БА, способствуя образованию высоко нейротоксичных растворимых форм β -амилоида [33]. Таким образом микровезикулы, продуцируемые периферическими миелоидными клетками, а также иммунными клетками мозга, обеспечивают связь между воспалением и нейродегенерацией и, соответственно, являются новыми и потенциально важными биомаркерами нейровоспалительных заболеваний.

В отношении головного мозга описаны различные триггеры апоптоза. Апоптоз нейронов может быть непосредственно индуцирован АФК, провоспалительными цитокинами или активированными иммунными клетками. Поврежденные митохондрии являются основным источником АФК [34] и медиаторами апоптоза [35]. И наоборот, инактивация АФК оказывает антиапоптотическое действие [36]. Воспалительный цитокин TNF α [37] и лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли (TRAIL) [38], непосредственно индуцируют апоптоз нейронов. Кроме того, было показано, что интрацеребровентрикулярный ввод ФНО α вызывает симптомы, похожие на депрессию [39]. Цитокиновая опосредованная индукция апоптоза также наблюдалась при добавлении IL-1 β [37]. Источниками цитокинов при системном воспалении являются резидентные клетки головного

мозга, парасосудистые или периферические иммунные клетки [40]. Кроме того, активированные иммунные клетки могут непосредственно индуцировать гибель нейрональных клеток посредством секреции нейротоксических факторов [41], а также через активацию циклооксигеназы/простагландина E2 (ЦОГ/ПГЕ2) [42]. Фактически, блокирование пути ЦОГ/ПГЕ2 путем экспериментального удаления простагландинового рецептора EP2 увеличивает митохондриальную деградацию β -амилоида, потенциально открывая новый терапевтический путь для БА [43].

Периферические иммунные клетки могут проникать в ГЭБ в условиях системного воспаления [44] и способствовать патологии головного мозга. Было показано, что цитотоксические Т-клетки являются непосредственно нейротоксичными при аутоиммунных и связанных со старением нейродегенеративных заболеваниях ЦНС [45]. Показана совместная локализация Т-клеток с нейронами и нейрон-специфическая цитотоксичность Т-клеток *in vivo* и *in vitro* [46]. Антитела к мозгу, полученные из В-клеток, были идентифицированы как драйверы патологии головного мозга при различных заболеваниях.

В последнее десятилетие обнаружено все большее количество антимозговых антител, которые могут влиять на когнитивные функции и поведение [47]. Для многих из этих недавно обнаруженных антител их частота при заболеваниях и участие в патогенезе еще не определены. Хотя антимозговые антитела могут присутствовать примерно у 5% здоровых людей [47], интактный ГЭБ ограничивает их поступление в мозг. Но при патологических состояниях антитела могут проникать в ГЭБ с помощью различных механизмов, включая местное и системное воспаление или антиген-опосредованный эндоцитоз [47]. Кроме того, фенестрированные эндотелиальные клетки околожелудочковых структур, у которых отсутствует плотное соединение ГЭБ, могут способствовать проникновению антител в паренхиму головного моз-

га [48]. Антитела также могут вырабатываться интратекально В-клетками, которые мигрируют в ЦНС. Однако лишь немногие антитела являются непосредственно нейротоксичными. Так, опухоль-ассоциированные аутоантитела, вызывающие паранеопластические неврологические расстройства, являются наиболее ярким примером. Эти антитела перекрестно реагируют на нейрональные антигены, экспрессируемые на раковых клетках, ведут к гибели нейрональных клеток после связывания антител с нейрональными антигенами. Такие пациенты часто обращаются за медицинской помощью с тяжелыми психоневрологическими симптомами. Быстрое удаление паранеопластических антител и хирургическое удаление опухоли может предотвратить дальнейшую гибель нейрональных клеток и обратить вспять неврологическую патологию.

Было показано, что антитела в мозге вызывают нейропсихиатрическую патологию при различных заболеваниях, представляющих новые терапевтические возможности. Эти многообещающие результаты исследований антимозговых антител при системных воспалительных заболеваниях стимулировали поиск антител к мозгу при воспалительных заболеваниях головного мозга. Но, несмотря на подтверждение демиелинизации при РС, опосредованной антителами посредством гистопатологических исследований, все попытки идентифицировать какие-то одни патогенные антитела к антигенам ЦНС или инфекционным агентам были неудовлетворительными.

Еще одним механизмом, потенциально связывающим системное воспаление и нейродегенерацию, является нарушение нейрогенеза — центрального механизма, необходимого для поддержания нейронов и адаптивной пластичности в здоровом и больном мозге [49]. Медиаторы воспаления оказывают различное влияние на нейрогенез. Нарушение нейрогенеза было показано при нейродегенеративных заболеваниях (БА [50]) и нервно-психических

расстройствах (депрессия [51]). Интересно, что одобренные препараты для лечения БА [52] и лечение хроническими антидепрессантами [53] индуцируют нейрогенез. Воспаление и активация микроглии пагубны для нейрогенеза, который может быть восстановлен противовоспалительным лечением [54].

Основываясь на вышеприведенных данных, можно предположить, что у ряда пациентов нервно-психические симптомы обусловлены хроническим воспалением и последующим изменением гомеостаза нейронов/нейронных сетей. Таким образом, в этих случаях может быть обоснованное назначение иммуномодулирующей терапии.

Терапевтический потенциал глюкокортикоидов, цитостатиков, плазмозамещающих, моноклональных антител, биомедицинских клеточных продуктов и других методов влияния на иммунную систему нуждается в пристальном научном изучении. Одной из главных задач, стоящих перед таким видом лечения, является применение четких и доступных клинико-лабораторно-инструментальных критериев для дифференцированного назначения эффективного вида терапии. Требуют дальнейшего изучения механизмы инициации, реализации и аннигиляции иммунных нарушений при различных этиологических факторах (инфекционных, онкологических, физических и т.п.) в зависимости от генотипа пациента. При разработке дизайна исследований пристальное внимание следует уделять времени и скорости развития психо-неврологической симптоматики, а также зонам приложения иммунной агрессии на нервную систему. Можно предвидеть, что при высокой скорости развития клинической симптоматики, обусловленной повреждением тел и последующей гибелью нейронов, не стоит ожидать значимого положительного результата. С другой стороны, регресс патологической симптоматики должен быть более явным при повреждениях проводящих путей.

Заключение

В последние годы активно изучаются изменения в ЦНС, происходящие на различных уровнях (клеточный, молекулярный и др.) при воспалении. Иммунная и нервная системы длительно эволюционировали, создавая сложный двунаправленный модулирующий диалог. Устойчивое локальное и/или системное воспаление является общей чертой многих заболеваний, присутствует у ряда пациентов после перенесенных острых инфекционных состояний, сопровождается развитием неврологической и/или психической симптоматики. Воспаление, возникающее в восприимчивом головном мозге (например, у пациентов с БА), может привести к еще большему нарушению качества жизни и прогрессированию заболевания. Идентификация иммунных лекарственных мишеней обещает предотвратить инвалидность и улучшить качество жизни пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Библиографический список

1. Microglia are polarized to M1 type in high-anxiety inbred mice in response to lipopolysaccharide challenge / Z. Li [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2014. – Vol.38. – P. 237-248. doi:10.1016/j.bbi.2014.02.008
2. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis / T.J. Iwashyna [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304. – P. 1787-1794. doi:10.1001/jama.2010.1553
3. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease / C. Holmes [et al.] // *Neurology* 2009. – Vol. 73. – P. 768-774. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95
4. Inflammatory processes induce beta-amyloid precursor protein changes in mouse brain / B. Brugg [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995. – Vol. 92. – P. 3032-3035. doi:10.1073/pnas.92.7.3032
5. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurode-

- generative disease / C. Cunningham [et al.] // *Biol. Psychiatry* 2009. – Vol. 65. – P. 304-312. doi:10.1016/j.biopsych.2008.07.024
6. Central and systemic IL-1 exacerbates neurodegeneration and motor symptoms in a model of Parkinson's disease / M.C. Pott Godoy [et al.] // *Brain* 2008. – Vol. 131(Pt 7). – P. 1880-1894. doi:10.1093/brain/awn101
7. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs / S. Achard [et al.] // *J. Neurosci.* 2006. – Vol. 26. – P. 63-72. doi:10.1523/JNEUROSCI.3874-05.2006
8. Bullmore, E. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems / E. Bullmore, O. Sporns // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 10. – P. 186-198. doi:10.1038/nrn2575
9. Mapping the human connectome / A.W. Toga [et al.] // *Neurosurgery.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1-5. doi:10.1227/NEU.0b013e318258e9ff
10. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity / U. Fünfschilling [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 485. – P. 517-521. doi:10.1038/nature11007
11. Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration / Y. Lee [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 487. – P. 443-448. doi:10.1038/nature11314
12. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study / T. Sharshar [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 798-806. doi:10.1007/s00134-007-0598-y
13. The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study / A. Morandi [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40 – P. 2182-2189. doi:10.1097/CCM.0b013e318250acdc
14. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors / A. Semmler [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 2013. – Vol. 84. – P. 62-69. doi:10.1136/jnnp-2012-302883
15. Sepsis induces brain mitochondrial dysfunction / J.C. d'Avila [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – P. 1925-1932. doi:10.1097/CCM.0b013e3181760c4b
16. Alterations in inflammatory mediators, oxidative stress parameters and energetic metabolism in the brain of sepsis survivor rats / C.M. Comim [et al.] // *Neurochem. Res.* – 2011. – Vol. 36. – P. 304-311. doi:10.1007/s11064-010-0320-2
17. Singer, M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure / M. Singer // *Virulence.* – 2014. – Vol. 5. – P. 66-72. doi:10.4161/viru.26907
18. Understanding brain dysfunction in sepsis / R. Sonnevile [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2013. – Vol. 3. – P. 15. doi:10.1186/2110-5820-3-15
19. Ben Salem, C. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / C. Ben Salem / *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 2334. doi:10.1056/NEJM1304515
20. Million, M. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / M. Million, D. Raoult // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 2335. doi:10.1056/NEJM1300484
21. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings / M.G. Tektonidou [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 2278-2284. doi:10.1001/archinte.166.20.2278
22. Cerebral changes in SLE with or without antiphospholipid syndrome. A case-control MRI study / S.I. Valdés-Ferrer [et al.] // *J. Neuroimaging.* – 2008. – Vol. 18. – P. 62-65. doi:10.1111/j.1552-6569.2007.00183.x
23. Medzhitov, R. Disease tolerance as a defense strategy / R. Medzhitov, D.S. Schneider, M.P. Soares // *Science.* – 2012. – Vol. 335. – P. 936-941. doi:10.1126/science.1214935
24. The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus. / M. Schwartz, K. Baruch // *EMBO J.* – 2014. – Vol. 33. – P. 7-22. doi:10.1002/embj.201386609
25. Immunogenic and tolerogenic cell death / D.R. Green [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 353-363. doi:10.1038/nri2545
26. Zitvogel, L. Decoding cell death signals in inflammation and immunity / L. Zitvogel, O. Kepp, G. Kroemer // *Cell.* – 2010. – Vol. 140. – P. 798-804. doi:10.1016/j.cell.2010.02.015
27. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases / F. Martinon, J. Tschopp // *Cell.* – 2004. – Vol. 117. P. 561-574. doi:10.1016/j.cell.2004.05.004
28. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice / M.T. Heneka [et al.] // *Nature.* – 2013. – Vol. 493. – P. 674-678. doi:10.1038/nature11729
29. Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity / M.A. Burguillos [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 472. – P. 319-324. doi:10.1038/nature09788
30. Yee, C. The intrinsic apoptosis pathway mediates the pro-longevity response to mitochondrial ROS in *C. elegans* / C. Yee, W. Yang, S. Hekimi // *Cell.* – 2014. – Vol. 157. – P. 897-909. doi:10.1016/j.cell.2014.02.055
31. IL-18 associates to microvesicles shed from human macrophages by a LPS/TLR-4 independent mechanism in response to P2X receptor stimulation / S. Gulinelli [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2012. –

- Vol. 42. – P. 3334-3345. doi:10.1002/eji.201142268
32. Myeloid microvesicles are a marker and therapeutic target for neuroinflammation / C. Verderio [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 72. – P. 610-624. doi:10.1002/ana.23627
33. Microglia convert aggregated amyloid-[beta] into neurotoxic forms through the shedding of microvesicles / P. Joshi [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2014. – Vol. 21. – P. 582-593. doi:10.1038/cdd.2013.180
34. Rego, A.C. Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases / A.C. Rego, C.R. Oliveira // *Neurochem. Res.* – 2003. – Vol. 28. – P. 1563-1574. doi:10.1023/A:1025682611389
35. Green, D.R. The pathophysiology of mitochondrial cell death / D.R. Green, G. Kroemer // *Science.* – 2004. – Vol. 305. – P. 626-629. doi:10.1126/science.1099320
36. Greenlund, L. J. Superoxide dismutase delays neuronal apoptosis: a role for reactive oxygen species in programmed neuronal death / L.J. Greenlund, T.L. Deckwerth, E.M.Jr. Johnson // *Neuron* 1995. – Vol. 14. – P. 303-315. doi:10.1016/0896-6273(95)90287-2
37. Microglia-derived proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta induce Purkinje neuronal apoptosis via their receptors in hypoxic neonatal rat brain / C. Kaur [et al.] // *Brain Struct. Funct.* – 2014. – Vol. 219. – P. 151-170. doi:10.1007/s00429-012-0491-5
38. Neuronal damage in autoimmune neuroinflammation mediated by the death ligand TRAIL. / O. Aktas [et al.] // *Neuron.* – 2005. – Vol. 46. – P. 421-432. doi:10.1016/j.neuron.2005.03.018
39. Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- α in mice / M.P. Kaster [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2012. – Vol. 62. – P. 419-426. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.08.018
40. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain / R. Dantzer [et al.] // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2008. – Vol. 9. – P. 46-56. doi:10.1038/nnr2297
41. Block, M.L. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms / M.L. Block, L. Zecca, J.S. Hong // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2007. – Vol. 8. – P. 57-69. doi:10.1038/nnr2038
42. Deletion of the prostaglandin E2 EP2 receptor reduces oxidative damage and amyloid burden in a model of Alzheimer's disease / X. Liang [et al.] // *J. Neurosci.* 2005. – Vol. 25. – P. 10180-10187. doi:10.1523/JNEUROSCI.3591-05.2005
43. Prostaglandin signaling suppresses beneficial microglial function in Alzheimer's disease models / J.U. Johansson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125. – P. 350-364. doi:10.1172/JCI77487
44. Schmitt, C. Brain leukocyte infiltration initiated by peripheral inflammation or experimental autoimmune encephalomyelitis occurs through pathways connected to the CSF-filled compartments of the forebrain and midbrain / C. Schmitt, N. Strazielle, J.F. Ghersi-Egea // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 187. doi:10.1186/1742-2094-9-187
45. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases / H. Neumann [et al.] // *Trends Neurosci.* – 2002. – Vol. 25. – P. 313-319. doi:10.1016/S0166-2236(02)02154-9
46. Direct impact of T cells on neurons revealed by two-photon microscopy in living brain tissue. / R. Nitsch [et al.] // *J. Neurosci.* – 2004. – Vol. 24. – P. 2458-2464. doi:10.1523/JNEUROSCI.4703-03.2004
47. Brain-reactive antibodies and disease / B. Diamond [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 345-385. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075041
48. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications / B.F. Popescu [et al.] // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76. – P. 1229-1237. doi:10.1212/WNL.0b013e318214332c
49. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain / K. Jin [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2006. – Vol. 103. – P. 13198-13202. doi:10.1073/pnas.0601164103
50. Lazarov, O. Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads / O. Lazarov, R.A. Marr // *Exp. Neurol.* – 2010. – Vol. 223. – P. 267-281. doi:10.1016/j.expneurol.2009.08.009
51. Sahay, A. Adult hippocampal neurogenesis in depression / A. Sahay, R. Hen // *Nat. Neurosci.* – 2007. – Vol. 10. – P. 1110-1115. doi:10.1038/nn1969
52. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, enhances adult hippocampal neurogenesis / S. Kotani [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2008. – Vol. 175. – P. 227-230. doi:10.1016/j.cbi.2008.04.004
53. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants / L. Santarelli [et al.] // *Science.* – 2003. – Vol. 301. – P. 805-809. doi:10.1126/science.1083328
54. Monje, M.L. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis / M.L. Monje, H. Toda, T.D. Palmer // *Science.* – 2003. – Vol. 302. – P. 1760-1765. doi:10.1126/science.1088417

E.V. Vist, A.V. Boika, M.M. Sialitski

**INFLAMMATION AS A DRIVING FORCE OF NEURODEGENERATION.
FUNDAMENTALS OF PERSONALIZED DIAGNOSTICS AND TREATMENT**

The CNS integrates efferent signals from the somatic and autonomic parts. Also the CNS also receives information from the periphery about inflammation and infection. Cytokines, chemokines and damage-associated soluble mediators of systemic inflammation can also enter the CNS via the blood and/or lymphatic systems. At the same time these substances can penetrate directly through periventricular structures, as well as by increasing the permeability of the blood-brain barrier and disrupt the healthy functioning of neurons and glia, leading to a violation of brain homeostasis. This can lead to the onset of a neurodegenerative disease or worsen its clinical symptoms. In this publication, we present current international scientific data indicating a link between the neurodegenerative process and immune disorders. In addition to identifying immune-mediated pathways of neurodegeneration, new, potentially significant, immunomodulatory targets are presented for the development of possible effective therapy for this group of diseases.

Key words: *inflammation, neurodegeneration, pathogenesis, apoptosis, Alzheimer's disease*

Поступила 11.09.2024