

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И
ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Комышева Наталья Петровна

Влияние доксициклина на экспрессию регуляторов
нейропластичности и поведение животных в норме и
условиях нейровоспаления

03.03.01 - физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:

д.б.н., в.н.с. Шишкина Галина Трифоновна

Новосибирск, 2021

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	11
1.1. Цитокиновая гипотеза психоэмоциональных расстройств	12
1.1.1. Моделирование психоэмоциональных расстройств, обусловленных воспалением, на животных введением ЛПС	14
1.2. Влияние факторов активации периферической иммунной системы на мозг	18
1.2.1. Нейровоспаление	20
1.2.2. Нейротрофины	23
1.2.3. Апоптоз	25
1.3. Влияние противовоспалительных препаратов на психоэмоциональные нарушения	28
1.3.1. Тетрациклиновые антибиотики	31
Заключение	35
Глава 2. Материалы и методы	37
2.1. Животные	37
2.2. Схемы введения препаратов и поведенческих тестов	37
2.3. Поведенческие тесты	38
2.3.1. Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ)	38
2.3.2. Тест принудительного плавания (тест Порсолта)	39
2.3.3. Тест на потребление сахарозы (оценка ангедонии)	40
2.4. Анализ содержания белков методом иммуноблотинга	40
2.5. Метод полимеразной цепной реакции в реальном времени	42
2.6. Статистическая обработка данных	43
Глава 3. Результаты	44

3.1. Влияние введения ДОКС на прирост веса тела животных, поведение и уровни белков регуляторов нейропластичности в мозге.....	44
3.1.1. Прирост веса тела животных в течение 14 дней введения ДОКС.....	44
3.1.2. Влияние введения ДОКС в течение 4 и 14 дней на поведение животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта	44
3.1.3. Влияние введения ДОКС однократно, в течение 7 и 14 дней на поведение животных в тесте принудительного плавания.....	46
3.1.4. Влияние введения ДОКС в течение 7 дней на уровни белков BDNF и Vcl-xL в отделах мозга	48
3.2. Влияние введения ЛПС на прирост веса тела животных, вес селезенки, поведение и уровни белков регуляторов нейропластичности в мозге.....	50
3.2.1. Влияние введения ЛПС в течение 14 дней на прирост веса тела животных и вес селезенки	50
3.2.2. Влияние введения ЛПС однократно, в течение 7 и 14 дней на параметры нейровоспаления.....	52
3.2.3. Влияние введения ЛПС однократно, а также в течение 7 и 14 дней на поведение животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта	54
3.2.4. Влияние введения ЛПС однократно и в течение 14 дней на поведение животных в тесте принудительного плавания.....	57
3.2.4. Влияние введения ЛПС однократно, в течение 7 и 14 дней на показатель ангедонии – потребление сахарозы животными	58
3.3. Влияние совместного введения ДОКС и ЛПС на прирост веса тела и поведение животных, показатели периферического и центрального провоспалительного ответов, а также уровни белков регуляторов нейропластичности в мозге	60
3.3.1. Влияние введения в течение 14 дней ДОКС на вызванные ЛПС изменения прироста веса тела и селезенки	60
3.3.2. Влияние введения в течение 14 дней ДОКС на индуцированные ЛПС изменения поведения животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта	62

3.3.3. Влияние ЛПС, введенного отдельно и совместно с ДОКС однократно и в течение 14 дней на поведение в тесте принудительного плавания.....	63
3.3.4. Влияние введения ДОКС на вызванное ЛПС снижение потребление сахарозы животными.	65
3.3.5. Влияние введения ДОКС и ЛПС в течение 14 дней на параметры нейровоспаления.....	66
3.3.6. Влияние введения ДОКС и ЛПС отдельно и совместно в течение 14 дней на уровни белков BDNF и Vcl-xL в отделах мозга	70
Глава 4. Обсуждение	73
Заключение.....	80
Выводы	81
Список сокращений.....	83
Список литературы.....	84

Введение

Депрессия и тревожность относятся к распространенным психическим расстройствам (МКБ-10), значительно осложняющим жизнь отдельного индивида и общества в целом. Однако имеющиеся терапевтические средства, действие которых направлено преимущественно на изменение нейротрансмиссии моноаминов (Jha and Trivedi, 2018), недостаточны эффективны. Например, до половины пациентов с депрессией не реагируют в желаемой мере на эти препараты (Maslej et al., 2020). Обнаружение дисфункции иммунной системы у части особей с психопатологиями, особенно у субъектов, устойчивых к терапии традиционными антидепрессантами (O'Brien et al., 2007; Chamberlain et al., 2019), способствовало включению провоспалительной активации в патогенез психоэмоциональных нарушений, а также привлекло внимание к препаратам, обладающим противовоспалительными свойствами, как потенциальным новым антидепрессантам и анксиолитикам.

Тетрациклиновый антибиотик доксициклин (ДОКС) широко используется для лечения инфекционных заболеваний, однако у некоторых пациентов после его применения были обнаружены психоэмоциональные эффекты, не связанные с основным направлением терапии. Среди этих эффектов ДОКС отмечались как ухудшение (Atigari et al., 2013), так и улучшение психического состояния больных, замеченное, например, при лечении клещевого боррелиоза (болезни Лайма) (Markeljević et al., 2011) или нейробруцеллеза (Tekin-Koruk et al., 2010). В одном из исследований у пациентов в результате применения ДОКС зафиксировано ослабление негативного памятного следа, что, по мнению авторов, указывает на потенциальную возможность использования антибиотика для профилактики и лечения тревожности, прежде всего, обусловленной посттравматическим стрессом (Bach et al., 2018).

Периферическое введение экспериментальным животным липополисахарида (ЛПС), компонента стенки грамотрицательных бактерий, провоцирует нейровоспаление и развитие психоэмоциональных нарушений (Dantzer et al., 2008), что явилось основанием широкого использования эндотоксина для изучения механизмов, посредством которых активация системного воспаления вызывает

психопатологические эффекты, а также поиска средств терапии заболеваний, связанных с нейровоспалением. Среди предполагаемых мишеней влияния противовоспалительных средств на психоэмоциональное поведение находятся собственно факторы нейровоспаления, а также регуляторы нейропластичности, включающие нейротрофины и анти-апоптозные белки, однако подтверждающих данных *in vivo* пока недостаточно.

Актуальность исследования поведенческих и центральных эффектов ДОКС обусловлена возможностью выявления на животных моделях новых, еще неизвестных механизмов развития и терапии депрессии и тревожности. Эти механизмы могут быть сопряжены с про- и противовоспалительными, про- и анти-апоптозными процессами, значение которых в психоэмоциональных расстройствах остается во многом неясным. Кроме того, какие-либо воздействия, нацеленные на воспалительные процессы, пока еще практически не применяются для коррекции психоэмоциональных нарушений. Поэтому проведенное исследование эффектов таких воздействий в модельных экспериментах на животных является актуальным, а также полезным в теоретическом, а в дальнейшем, возможно, и в практическом плане.

Целью данной работы явилось выяснение влияния ДОКС, широко используемого в клинической практике, обладающего, помимо антибактериального, также противовоспалительным действием, на тревожность и депрессивно-подобное поведение животных в норме и условиях индуцированного ЛПС нейровоспаления, а также оценка роли факторов нейровоспаления и нейропластичности в возможных поведенческих эффектах ЛПС и антибиотика.

Задачи исследования:

1. Исследовать на взрослых самцах крыс влияние ДОКС и ЛПС, вводимых по отдельности и вместе в течение 1 – 14 дней, на тревожное и депрессивно-подобное поведение;
2. Проанализировать провоспалительные ответы на вводимые по отдельности и вместе ЛПС и ДОКС: периферические (по весу селезенки) и центральные (по уровню маркерного белка активированной микроглии Iba-1 и матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) в головном мозге);

3. Оценить влияние введения ЛПС и ДОКС, отдельно и совместно на процесс апоптоза в мозге по уровню анти-апоптозного белка Bcl-xL и активность нейротрофической системы по уровню мозгового нейротрофического фактора (BDNF);
4. Проверить наличие возможных корреляций между значениями исследованных поведенческих и нейробиологических параметров.

Научная новизна работы

- Впервые обнаружено, что введение ДОКС в течение 7 дней оказывало транзиторное умеренное антидепрессивно-подобное действие в тесте Порсолта, эффект, который положительно коррелировал с увеличением уровня анти-апоптозного белка Bcl-xL в гиппокампе;
- Впервые показано, что ДОКС может ослаблять индуцированное ЛПС тревожное поведение животных путем подавления активации микроглиальных клеток в ряде областей головного мозга;
- Впервые выявлено влияние ДОКС, ослабляющее индуцированные воздействием провоспалительного фактора проапоптозные изменения в мозге и депрессивно-подобное состояние животных;
- Впервые установлено, что одним из механизмов индукции тревожности введением бактериального эндотоксина может быть увеличение уровня ММР-9 в миндалине.

Теоретическая и практическая значимость работы

Фундаментальная и практическая ценность полученных результатов обусловлена новыми знаниями о центральных механизмах поведенческих эффектов, индуцируемых провоспалительными воздействиями, а также возможной коррекции этих эффектов с помощью антибиотика ДОКС.

Положения, выносимые на защиту

1. ДОКС оказывает умеренное антидепрессивно-подобное действие, наиболее заметное в условиях нейровоспаления;
2. Антидепрессивно-подобный эффект ДОКС ассоциирован с повышением уровня анти-апоптозного белка Bcl-xL в отделах головного мозга;

3. ДОКС ослабляет вызванные эндотоксином угнетение двигательной активности и повышение тревожности животных путем подавления активации микроглиальных клеток в ряде областей головного мозга;
4. Механизмы индукции эндотоксином тревожного поведения включают увеличение уровня ММР-9 в миндалинах.

Апробация работы

Результаты работы вошли в отчеты по грантам РФФИ и РНФ, а также были представлены на всероссийских и международных научных конференциях

1. Шишкина Г.Т., Калинина Т.С., Булыгина В.В., Агарина Н.П., Дыгало Н.Н. Взаимосвязь изменений экспрессии регуляторов нейропластичности и серотонинергической активности в определении психоэмоционального ответа на стресс. Материалы XXIII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова (Воронеж, 18-22 сентября 2017 г.), стр. 1128-1130. Издательство «ИСТОКИ», Воронеж, 2017. – 2662 с. ISBN 978-54473-0166-8.
2. Комышева Н.П., Шишкина Г.Т. Психоэмоциональные эффекты доксициклина. XV Международный междисциплинарный конгресс. (Судак, Крым, Россия; 30 мая – 10 июня 2019 г.), стр. 229. Труды Конгресса / Под ред. Е.В. Лосевой, А.В. Крючковой, Н.А. Логиновой. – Москва: МАКС Пресс, 2019. – 502 с. e-ISBN 978-5-317-06140-1.
3. Баннова А.В., Шишкина Г.Т., Айриянц К.А., Комышева Н.П., Дыгало Н.Н. Зависимость нейровоспалительного ответа на хроническое введение липополисахарида от отдела мозга взрослых крыс. // II Объединенный научный форум, включающий VI Съезд физиологов СНГ, VI Съезд биохимиков России и IX Российский симпозиум «Белки и пептиды». г. Сочи - Дагомыс, 1-6 октября 2019 г., 4 октября, КРУГЛЫЙ СТОЛ «ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ ФИЗИОЛОГИИ» Acta Naturae, 2019, СПЕЦВЫПУСК Т. 1, с. 125.
4. Shishkina G.T., Bannova A.V., Komysheva N.P., Dygalo N.N. Doxycycline attenuates anxiety and microglia activation induced by repeated lipopolysaccharide // 32nd ECNP Congress, 7-10 September 2019, Copenhagen, Denmark.

Структура и объем работы

Материал диссертационного исследования изложен на 121 страницах, содержит 27 рисунков. Список литературы содержит 350 источников, включающих публикации в отечественных и международных изданиях. Текст диссертации состоит из введения, обзора литературы, описания методов, результатов работы и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературных источников.

Научные публикации

1. Shishkina G.T., Lanshakov D.A., Bannova A.V., Agarina N.P., Dygalo N.N. Knockdown of Bcl-xL in the rat hippocampus increased immobility in the forced swim test // *European Neuropsychopharmacology*. – 2017. – V. 27. – P. S678.
2. Shishkina G.T., Lanshakov D.A., Bannova A.V., Kalinina T.S., Agarina N.P., Dygalo N.N. Doxycycline Used for Control of Transgene Expression has its Own Effects on Behaviors and Bcl-xL in the Rat Hippocampus // *Cell Mol Neurobiol*. – 2018. – V.38. – № 1. – P. – 281–288.
3. Шишкина Г.Т., Булыгина В.В., Агарина Н.П., Дыгало Н.Н. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора и триптофангидроксилазы в дорсальном ядре шва крыс в ходе повторяющихся стрессорных воздействий // *Нейрохимия*. – 2018. – Т. 35. – №. 2. – С. 151-154. Перевод: Shishkina G. T., Bulygina V. V., Agarina N. P., Dygalo N. N. The Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tryptophan Hydroxylase in the Dorsal Raphe Nucleus during Repeated Stress // *Neurochemical Journal*. – 2018. – V. – 12. – № 2. – P. 152–154.
4. Shishkina G.T., Kalinina T.S., Bannova A.V., Agarina N.P., Ayriyants K.A., Dygalo N.N. Common brain changes associated with increased activity in the forced swim test induced by drugs with different mechanisms of action // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. - V. – 29. – № 1. - P. 516 – 517.
5. Комышева Н. П., Шишкина Г. Т., Калинина Т. С., Дыгало Н. Н. Особенности ответов защитных систем мозга взрослых крыс на стрессоры и липополисахарид // *Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова*. – 2020. – Т. 106. – №. 6. – С. 756–764-756–764. Перевод: Komysheva N. P., Shishkina G.T., Kalinina T.S., Dygalo N.N. Features of the Responses of the

- Protective Systems of the Brain in Adult Rats to Stressors and Lipopolysaccharide // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2021. – V. 51. – №. 3.
6. Shishkina G. T., Bannova A. V., Komysheva N. P., Dygalo N. N. Anxiogenic-like effect of chronic lipopolysaccharide is associated with increased expression of matrix metalloproteinase 9 in the rat amygdala // *Stress*. – 2020. – С. 1-7.
 7. Комышева Н. П., Шишкина Г. Т. Перспективы использования препаратов с противовоспалительными свойствами для терапии депрессии: обзор экспериментальных и доклинических данных // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2021. – т. 121. – №6. – С. 124 – 131.

Личный вклад автора

- в проведении экспериментов по анализу поведенческих эффектов ДОКС и ЛПС: введение препаратов, контроль прироста веса тела, тестирование животных в приподнятом крестообразном лабиринте, тестах принудительного плавания и потребления сахарозы, определение значений поведенческих параметров на видеозаписях тестов;
- в определении совместно с к.б.н. А.В. Банновой методом иммуноблотинга уровней маркерного белка активированной микроглии (Iba-1), белков матриксной металлопротеинкиназы (ММР-9), мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и анти-апоптозного белка Bcl-xL в отделах мозга;
- статистической обработке полученных поведенческих и нейробиологических данных.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю работы д.б.н. Шишкиной Галине Трифоновне за руководство, большую поддержку и помощь на всех этапах выполнения и оформления диссертации, постоянному техническому помощнику Рябчиковой Ирине Алексеевне, соавторам к.б.н. Банновой А.В., д.б.н. Калининой Т.С. и д.б.н., заведующему лабораторией Дыгало Н.Н., а также сотрудникам лаборатории к.б.н. Булыгиной В.В., к.б.н. Ланшакову Д.А. и к.б.н. Сухаревой Е.В. за консультации и ценные советы.

Глава 1. Обзор литературы

Провоспалительные факторы в патогенезе психоэмоциональных расстройств

Психоэмоциональные расстройства, такие как депрессия и тревожность, считаются самыми распространенными психическими заболеваниями (Kokkosis et al., 2019). Они значительно снижают качество жизни, нарушая способность к обучению, продуктивной работе, выполнению социальных функций. Ежегодная частота их выявляемости, например, депрессии: от 6% до 12% среди взрослого населения и до 30% - в возрастной группе старше 65 лет, что полагают сопоставимой с уровнем сердечно сосудистых, онкологических и связанных с дыхательной системой заболеваний.

Депрессии, согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения, могут выйти к 2030 году на первое место по распространенности и негативному влиянию, как на отдельного человека, так и общество в целом (Гуменюк и др., 2017; Docherty et al., 2017). Наиболее распространенной формой депрессии является большое депрессивное расстройство. Оно характеризуется нарушением сна, когнитивными расстройствами, включающими трудности с запоминанием и концентрацией внимания, подавленным настроением, пессимизмом, неспособностью и отсутствием желания получать удовольствие от жизни и каких-либо занятий, а также суицидальными наклонностями (Lewis et al., 2013; Язуина и др., 2013; Гуменюк и др., 2017) (Lewis et al., 2013). От 45 до 60% всех самоубийств на планете совершают лица, больные депрессией (Балукова, 2008; Язуина и др., 2013; Ribeiro et al., 2018). Женщины заболевают депрессией примерно в 2 раза чаще мужчин (Bromet et al., 2011; Kuehner, 2017; Brody et al., 2018; Sullivan et al., 2018).

Генерализованное тревожное расстройство проявляется общей устойчивой тревогой. Биполярное депрессивное расстройство часто сопровождается повышенной тревожностью (Pavlova et al., 2015). Вероятность наступления инвалидности у больных депрессией с сопутствующей повышенной тревожностью в 1,8 раз выше, чем у пациентов без этого психического расстройства (Оганов и др., 2005).

Проблема психоэмоциональных расстройств усугубляется недостаточной эффективностью имеющихся средств их терапии, направленных преимущественно

на активность нейротрансмиттерных систем. Выявленная ассоциация устойчивости к классическим препаратам с повышенным уровнем провоспалительных маркеров привлекла внимание к исследованию в модельных экспериментах на животных роли провоспалительных факторов в патогенезе психоэмоциональных расстройств и возможности использования противовоспалительных воздействий для их ослабления.

1.1. Цитокиновая гипотеза психоэмоциональных расстройств

Цитокины – это небольшие пептидные молекулы, синтезируемые и секретируемые, прежде всего, различными клетками иммунной системы. По своим функциональным характеристикам они делятся на цитокины провоспалительные IL(интерлейкин)-1, IL-2, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF- α), интерферон γ (IFN γ), обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа, и противовоспалительные (IL-4, IL-10, трансформирующий фактор роста бета (TGF β)), ограничивающие развитие воспаления. Основная функция цитокинов связана с регуляцией и координацией иммунного ответа организма на инфекцию. Их биологическое действие на клетки реализуется через взаимодействие со специфическими рецепторами, локализованными на клеточной цитоплазматической мембране. Образование и секреция цитокинов происходит кратковременно и строго регулируется (Arimont et al., 2017; Adzic et al., 2018).

В последние два десятилетия отмечается рост интереса к провоспалительным цитокинам в связи с накапливающимися свидетельствами их вовлечения в патогенез различных психических расстройств (Hayley et al., 2005; Raison et al., 2006; O'Brien et al., 2007; Zhang et al., 2007; Blume et al., 2011; Krishnadas and Cavanagh, 2012; Munkholm et al., 2013; Gibney and Drexhage, 2013; Baumeister et al., 2014; Panickar et al., 2016; Lee et al., 2017; Лежейко и др., 2018; Costello et al., 2019; Liu et al., 2020; Mograbi et al., 2020). Выяснилось, например, что пациенты с депрессией, особенно проявляющие резистентность к терапии классическими антидепрессантами, часто имеют в крови повышенные уровни неспецифических и специфических маркеров воспаления (Liu et al., 2020). Среди этих маркеров, прежде всего, неспецифический показатель воспаления - с-реактивный белок, а также провоспалительные

цитокины, чаще всего, это IL-6 и TNF- α (Dowlati et al., 2010; Howren et al., 2009; Young et al., 2014; Bartekova et al., 2018; Максимова и др., 2019). В 1991 году Smith (1991) анонсировал так называемую «макрофагальную теорию депрессии», предположив, что чрезмерная секреция IL-1 и других продуктов макрофагов вызывает депрессию. «Макрофагальная теория депрессии» получила широкое распространение под более современным названием «Цитокиновая теория психических расстройств» (Dantzer et al., 1998; Capuron and Dantzer, 2003; Dantzer, 2004; Dantzer et al., 2008).

Первые клинические наблюдения, указывающие на участие цитокинов в провоцировании психопатологий, получены при их использовании для терапевтической стимуляции иммунной системы при аутоиммунных (например, рассеянного склероза), вирусных (например, хронических гепатитов В и С) и злокачественных (например, злокачественной меланомы) заболеваниях. У значительной части пациентов после нескольких недель применения цитокинов появлялись симптомы психических расстройств, в том числе, и большой депрессии (Mikova et al., 2001; Musselman et al., 2001; Capuron et al., 2002; Hilsabeck et al., 2005; Howren et al., 2009; Dowlati et al., 2010; Kausar and Yusuf, 2011; Lotrich et al., 2013; Şahin et al., 2015; Franscina and Andrade, 2016; Vodnar et al., 2018). На участие цитокинов в индукции и поддержании психоэмоциональных отклонений указывают также психические нарушения, сопровождающие повышенные уровни провоспалительных цитокинов при воспалительных заболеваниях, например, ревматоидном артрите и псориазе. Блокада у этих пациентов сигнальных путей действия цитокинов, таких как TNF- α , например, активации индуцируемого ими воспаления угнетением фермента синтеза простагландинов циклооксигеназы-2, уменьшала симптомы депрессии (Köhler et al., 2014). Развитие воспаления оказалось тесно связанным и с повышенным при депрессии суицидальным поведением (Courtet et al., 2015; Holmes et al., 2018). Пациенты с попытками самоубийства, независимо от временного интервала между суицидальным поведением и количественной оценкой, имели в крови более высокий исходный уровень провоспалительных цитокинов, чем пациенты в депрессивном состоянии, но не предпринимавшие попыток суицида (Miller et al., 2011; Courtet et al., 2015; Black and Miller, 2015). Введение цитокинов здоровым добровольцам (Reichenberg

et al., 2001; Krabbe et al., 2005), а также экспериментальным животным (Dantzer et al., 2008; Hoyó-Becerra et al., 2014; Fischer et al., 2015; Loseva et al., 2018), подтвердило их способность провоцировать симптомы психопатологий.

Стрессовые жизненные обстоятельства исторически рассматриваются среди ведущих причин психоэмоциональных нарушений, включающих депрессии (Pizzagalli, 2014) и тревожность (Korimos and Gaszner, 2013). Ответственными за развитие психопатологий, индуцируемых этими воздействиями, считаются повышенные в результате перенесенного стресса уровни глюкокортикоидных гормонов, кортизола у человека и кортикостерона у грызунов (Pariante and Miller, 2001). Кроме того, в многочисленных экспериментах на животных было обнаружено, что воздействие стрессоров может приводить к увеличению продукции провоспалительных цитокинов (Konsman et al., 2002; Kubera et al., 2013; Biesmans et al., 2016; Lasselin et al., 2020; Carabelli et al., 2020). К примеру, у мышей с хроническим умеренным стрессом отмечалось повышенное содержание IL-1 β в гиппокампе. Это повышение сопровождалось ослаблением предпочтения потребления сахарозы (показатель ангедонии) и снижением социального взаимодействия, однако такого эффекта не наблюдалось у мышей с отсутствием IL-1 рецептора (Goshen et al., 2008; Koo and Duman, 2008). Цитокины, уровни которых повышаются при стрессе, могут вовлекаться в индукцию стрессом тревожного и депрессивно-подобного поведения через разные механизмы, в том числе, и через дополнительное увеличение активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы, например, путем повышения резистентности к глюкокортикоидам и ослабления механизма отрицательной обратной связи в системе (Pariante and Miller, 2001; Beishuizen and Thijs, 2003; Zunszain et al., 2011; Felger et al 2016).

Исследования механизмов психоэмоциональных расстройств, индуцируемых цитокинами, а также поиск путей предотвращения и коррекции таких расстройств проводятся в модельных экспериментах на животных.

1.1.1. Моделирование психоэмоциональных расстройств, обусловленных воспалением, на животных введением ЛПС

ЛПС является компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий, способным вызывать воспаление и сепсис (Beutler and Rietschel, 2003), и состоит из трех частей: липида А (lipid A), центрального олигосахарида (core oligosaccharide) и О-антигена (O-antigen) (Miller et al., 2005). Эндотоксин обеспечивает защиту бактериальной клетки, образуя барьер для крупных гидрофильных молекул и антибиотиков, препятствуя разрушению бактерии фагоцитарными клетками организма-хозяина, а также стабилизируя структуру наружной мембраны (Caroff and Karibian, 2003). Для животных и человека ЛПС является токсином, запускающим иммунный ответ путем активации определенных молекулярно-клеточных механизмов. Передача сигнала от ЛПС внутрь клетки осуществляется с помощью ЛПС связывающего белка (LBP) и комплекса рецепторов CD14/TLR4/MD2. TLR4 – основной рецептор, распознающий ЛПС, относится к семейству Toll-подобных рецепторов. Toll-подобные рецепторы являются одними из ключевых рецепторов врожденной иммунной системы млекопитающих. Рецепторы данного семейства способны распознавать специфические высококонсервативные молекулярные участки (паттерны) в структуре патогенов, инициируя развитие реакций как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа, приводя в конечном итоге к элиминации возбудителя из организма. TLR4 может узнавать не только бактериальные антигены, но и элементы мембран нейронов. TLR4 продуцируется антигенпрезентирующими, а также другими типами клеток, такими как нейроны, мышечные клетки и клетки эндотелия (Hijjya et al., 2002; Frenois et al., 2007; Leow-Dyke et al., 2012). Однако высокая экспрессия TLR4 характерна в большей степени для микроглии и макрофагов, которые, в свою очередь, играют центральную роль в иммунном ответе (Glass, 2010; Badshah and Kim, 2016). Сообщается также, что рецепторы данного типа участвуют в патогенезе нейродегенеративных заболеваний (Panaro et al., 2008; Trudler et al., 2010; Khan et al., 2016)

Для распознавания и передачи сигнала с TLR4 необходимо наличие вспомогательных белков – LBP, CD14 (cluster of differentiation 14 – кластер дифференцировки) и MD2 (фактор миелоидной дифференцировки 2). ЛПС-связывающий белок (LBP) находится в крови (синтезируется в основном в печени), связывание его с эндотоксином является первым этапом острого иммунного ответа

на инфекцию, повышающим сродство к CD14. CD14 может находиться как в мембрансвязанной, так и в растворимой форме. CD14 переносит ЛПС на рецепторный комплекс TLR4/MD2, вызывая олигомеризацию TLR4 и активацию внутриклеточных факторов, связанных с доменами TIR рецептора (toll-interleukin-1 receptor – toll-интерлейкин-1 рецептор) (Thorley et al., 2011; Zanoni et al., 2011). Домены TIR содержат 3 высококонсервативных региона, опосредующих белок-белковые взаимодействия между TLR4 и адаптерными внутриклеточными белками. Всего существует 5 адаптерных белков с TIR-доменом: MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM и SARM. Различные рецепторы имеют свой набор этих адаптерных белков, необходимых для передачи сигнала. Только рецептор TLR4 способен связывать все 5 белков. В неактивном состоянии Toll-подобные рецепторы находятся в мембране в мономерном состоянии. При активации они димеризуются, что приводит к последующей передаче сигнала внутрь клетки, при этом происходит димеризации цитоплазматического TIR-домена, который обеспечивает сайт связывания для MyD88 (myeloid differentiation primary response protein 88 – белок 88 первичного ответа миелоидной дифференцировки). Это активирует транскрипционный фактор ядерного фактора-кВ (NF-кВ) и MAPK (митоген-активированная протеинкиназа), а также транскрипцию различных провоспалительных цитокинов. Кроме того, эндоцитоз комплекса ЛПС-TLR4/MD-2 приводит к TRIF-зависимому сигнальному пути, который опосредует индукцию фактора регуляции интерферона 3 и интерферонов 1 типа (Levy et al., 2009). Активация эндотоксином TLR4-опосредованных путей трансдукции, приводящая к продукции провоспалительных цитокинов, в частности, макрофагами, и клетками микроглии, играет важную роль в борьбе с бактериальными инфекциями, но также может нарушать работу нейронов (Trudler et al., 2010).

Системное введение эндотоксина получило широкое распространение для индукции у животных воспалительного ответа и возникновения обусловленного этим ответом симптомов психопатологий, сопоставимых с клиническими симптомами.

В многочисленных исследованиях было убедительно продемонстрировано, что активация периферической иммунной системы введением эндотоксина вызывает у животных так называемое «болезненное» поведение, включающее усталость и

ангедонию (оцениваемое по отказу от сладкого) и напоминающее симптомы депрессии (Biesmans et al., 2013; Kubera et al., 2013; Hritcu et al., 2013; Lasselin et al., 2020; Carabelli et al., 2020). Чаще всего на моделях животных для индукции «болезненного» поведения используется непродолжительное, однократное внутрибрюшинное введение ЛПС (Mello et al., 2013; Sousa et al., 2019). В одной из первых работ, использовавших введение ЛПС, были продемонстрированы быстро развивающиеся индуцируемые эндотоксином симптомы, включающие потерю веса, угнетение двигательной активности и пищевого поведения, нейрокогнитивные нарушения (Yirmiya, 1996). После однократного введения ЛПС у животных, помимо повышения в крови уровней провоспалительных цитокинов, наблюдались также симптомы депрессивно-подобного поведения, которые проявлялись увеличением продолжительности замирания в тесте принудительного плавания (Mello et al., 2013). Введение ЛПС в дозировке 5 мг/кг приводило к достоверному увеличению мРНК и белка TNF- α в мозге грызунов, данный эффект наблюдали уже через 1 час, а также достоверное повышение белка IL-6 через 24 часа (Qin et al., 2007; Fu et al., 2014). Полагают, что примерно через 6 часов после введения ЛПС наиболее выраженными являются симптомы «болезненного» поведения, а через сутки – когда ослабляются двигательные и пищевые эффекты эндотоксина – депрессивноподобного и тревожного поведения (Dantzer et al., 2008, Maes et al., 2012; Biesmans et al., 2016). Вместе с тем, модели депрессии, основанные на использовании однократного введения ЛПС, критикуются из-за сложности разделения депрессивно-подобного поведения от болезненного поведения. Кроме того, в клинике развитие психопатологий связывают с длительными провоспалительными процессами. Поэтому предпринимаются попытки смоделировать, используя повторные введения ЛПС, состояние хронического воспаления и ассоциированных психоэмоциональных нарушений.

Однако, выяснилось, что повторные введения относительно невысоких доз эндотоксина вызывало не только иммунологическую, но и поведенческую толерантность (Biswas and Lopez-Collazo, 2009; Yoza and McCall, 2011). Развитие толерантности является одним из механизмов защиты организма, при которой воздействие низких концентраций ЛПС «перепрограммирует» иммунные клетки, не позволяя развиваться неконтролируемому воспалению. Это сложное изменение,

включающее подавление провоспалительных цитокинов (Yoza and McCall, 2011). К примеру, в исследовании эффекта ЛПС на реакцию боли, обнаружили, что инъекции эндотоксина (внутрибрюшинные или подкожные) вызывали дозозависимое снижение реакции (Kehl et al., 2004). Продолжительность воздействия эндотоксином также может оказать влияние на различные иммунные реакции (Vaknin et al., 2008). Разработка эффективных протоколов повторных введений ЛПС, а также подбор доз эндотоксина, позволяющих преодолевать эту толерантность, привели к появлению ряда моделей депрессии, основанных на многократных введениях (Kubera et al., 2013; Lasselin et al., 2020). Например, повторное введение ЛПС в течение 2 недель (500 мкг/кг через день) вызывало у грызунов депрессивно-подобное состояние и повышало экспрессию мРНК провоспалительных цитокинов, включая 1L-1 β , 1L-6 и TNF- α , во фронтальной коре головного мозга и гиппокампе (Dang et al., 2018).

Хроническое введение ЛПС оказалось также способным снижать потребление сахарозы, то есть провоцировать ангедонию (Biesmans et al., 2016). Ключевым клиническим симптомом депрессии считается именно ангедония – снижение или утрата способности получать удовольствие. У лабораторных животных ангедонию оценивают по предпочтению подслащенной питьевой воды обычной воде (Biesmans et al., 2016). Снижение потребления, обычно используемого для такой оценки раствора сахарозы и считают показателем ангедонии (Hasler et al., 2004; Der-Avakian et al., 2012). Повторные введения эндотоксина в течение 7 или 14 дней снижали предпочтение сахарозы у грызунов, свидетельствуя о развитии у них ангедония-подобного симптома (Adzic et al., 2015; Dang et al., 2018).

Индукция нарушений психоэмоционального поведения происходит путем воздействия факторов активации периферического воспаления на мозг.

1.2. Влияние факторов активации периферической иммунной системы на мозг

В экспериментах на животных, с помощью периферического введения ЛПС, были получены многочисленные свидетельства вовлечения ЦНС в развитие психопатологий, связанных с воспалением. В обычных условиях ЛПС практически не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Но было замечено, что при тяжелых инфекционных заболеваниях (например, таких как сепсис) через ГЭБ

проходят факторы периферической активации воспаления, вызывая локальный провоспалительный ответ со стороны головного мозга и способствуя провоцированию психопатологий (Dantzer et al., 2008; Banks et al., 2010). Для активации периферической иммунной системы наиболее часто используют ЛПС в диапазоне доз от 100 до 1000 мкг/кг, однако, как уже отмечалось выше, низкие дозы провоцируют развитие толерантности к повторным введениям. Для преодоления этой толерантности, а также развития сепсиса, наиболее приемлимыми полагают дозы, немного превышающие или равные 500 мкг/кг. В этих дозах ЛПС способен вызывать быстрое повышение экспрессии провоспалительных цитокинов во многих структурах головного мозга. В то же время меньшие дозы ЛПС индуцировали повышение, например, экспрессии мРНК IL-1 β и TNF- α только в оболочках головного мозга или в циркумвентрикулярных органах, характеризующихся наибольшей проницаемостью ГЭБ (Quan et al., 1999; Teeling and Perry, 2009). По данным некоторых исследователей (Singh and Jiang, 2004), при периферическом введении эндотоксина в дозе 100 мкг/кг, он вообще не проникает через ГЭБ, что привело к заключению о существовании посредников между периферической и центральной активацией иммунных ответов.

Предполагается несколько возможных путей влияния активации периферической иммунной системы на ЦНС. Один из путей – афферентный нервный путь, это когда цитокины локально активируют первичные афферентные нервы, такие, как блуждающий и тройничный нерв. Второй – гуморальный путь; в этом случае Toll-подобные рецепторы клеток макрофагов, расположенных в желудочках и сосудистом сплетении, реагируют на циркулирующие провоспалительные факторы, инициируя продукцию провоспалительных цитокинов в мозге (Banks, 2005; Banks et al., 2010). Цитокины могут проникать в мозг путем объемной диффузии. Третий путь включает работу переносчиков цитокинов через ГЭБ. И, наконец, четвертый путь, когда иммунная активация в мозге может запускаться простагландином E₂, продукция которого увеличивается эндотелиальными клетками в результате стимуляции IL-1 рецепторов, локализованных на этих клетках циркулирующим IL-1 β (Dantzer et al., 2008). Провоспалительные цитокины могут также нарушать ГЭБ, увеличивая проникновение в мозг не только периферических цитокинов, но и лимфоцитов.

В ответ на действие провоспалительных факторов, в головном мозге инициируются изменения активности ряда систем, считающихся критическими в регуляции психоэмоциональных функций. Среди этих систем – нейромедиаторные, нейроэндокринные, нейротрофические, апоптотические, нейровоспалительные системы, результатом измененной функциональной активности которых может быть возникновение депрессии и тревожности (Salim et al., 2012). Исходя из задач работы, в обзоре будет рассмотрено влияние активации периферической иммунной системы на нейровоспаление, нейротрофины (на примере мозгового нейротрофического фактора BDNF) и анти-апоптозные белки.

1.2.1. Нейровоспаление

Основными «участниками» воспалительной реакции в ЦНС являются микроглиальные клетки, астроциты и продуцируемые ими цитокины и хемокины (Wake et al., 2009; Graeber, 2010; Ekdahl, 2021; Marshall et al., 2013; Ramesh et al., 2013; Cai et al., 2014; Hong et al., 2016; Subhramanyam et al., 2019). Ключевая роль в инициации нейровоспаления принадлежит микроглии. Микроглия – это резидентные иммунные клетки ЦНС, и в отличие от других клеток ЦНС, имеет мезодермальное происхождение. Микроглиальные клетки характеризуются двумя фенотипическими проявлениями: M1 и M2. M1 – провоспалительный фенотип, секретирующий провоспалительные цитокины, хемокины и оксид азота, который, как полагают, приводит к дисфункции нейронов и ускоряет прогрессирование нейродегенеративных заболеваний. Напротив, M2-микроглия выполняет нейропротекторные функции, обеспечиваемые продукцией противовоспалительного интерлейкина IL-4 и трофических факторов, таких как трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и BDNF (Wyss-Coray and Rogers, 2012; Heneka et al., 2014; Tang and Le, 2016; Zhang et al., 2021). Провоспалительная активация микроглии, проявляющаяся повышенной выработкой провоспалительных цитокинов, вовлекается в патогенез множества нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона (Nguyen et al., 2002; Eikelenboom et al., 2002; D’Mello et al., 2009; Krause and Müller, 2010; Heneka et al., 2014; Cai et al., 2014; Li et al., 2018; Katsumoto et al., 2018; Shi et al., 2019). Увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов может влиять на мозг за

счет увеличения нейротоксических метаболитов или прямого нейротоксического воздействия на определенные области мозга, участвующие в регуляции эмоциональной реакции, включая миндалину, гиппокамп, гипоталамус и кору головного мозга (Shim et al., 2019). Активировать микроглию могут различные токсины, а также повреждение нервной ткани (Harry and Kraft, 2008; Schnieder et al., 2014; Torres-Platas et al., 2014; Rhie et al., 2020). При активации, микроглиальные клетки меняют свою морфологию и становятся фагоцитарными, затем, при дальнейшей стимуляции, перестраивается цитоскелет клеток микроглии, увеличивается их объем, возрастает численность и продолжается их дальнейшая функциональная трансформация. Активированные клетки микроглии характеризуются втягиванием отростков, увеличением сомы и продукцией хемокинов и провоспалительных цитокинов, а также активных форм кислорода и азота (Block and Hong, 2005; Casano and Peri, 2015; Li et al., 2018; Bachiller et al., 2018; Zhao et al., 2019).

Механизмы, инициирующие пагубное влияние нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях, недостаточно изучены (Li et al., 2018). Сообщается, что нейровоспаление часто возникает при системных воспалительных состояниях, таких как ревматоидный артрит, сепсис, диабет 2 типа и ожирение (Semmler et al., 2008; Fuggle et al., 2014; Srodulski et al., 2014; Miller and Spencer, 2014). Однако лежащие в основе механизмы перекрестной активации периферической иммунной и нейроиммунной системой остаются в значительной степени неизвестными. К примеру, повышенные уровни маркерного белка активированной микроглии Iba-1 и провоспалительных цитокинов отмечались в отделах ЦНС животных после острого (Dantzer et al., 2008; Zhao X. et al., 2019) и хронического (Dang et al., 2018; Shishkina et al., 2019) введения эндотоксина. Белок Iba-1 является одним из немногих маркерных белков микроглиоцитов, впервые охарактеризованным в 1996 г. Iba-1 – это кальций-связывающий белок массой 17 кДа, который состоит из 147 аминокислот, образующих компактный домен, который содержит два кальций-связывающих участка, богатых гидрофобными аминокислотами, и сходный по структуре с тремя другими кальций-связывающими белками: тропонин С, белок S-100 и кальмодулин (Korzhevskii et al., 2016). В дополнение к микроглии, заметный вклад в увеличение продукции

провоспалительных цитокинов в мозге вносит также активация астроцитов. В норме астроциты вовлечены в поддержание нейромедиаторного гомеостаза и метаболизма нейронов, развитии и поддержании целостности ГЭБ, а также выполняют иммунные функции. Астроцитарные клетки экспрессируют различные рецепторы, включая рецепторы к ростовым факторам и цитокинам. Астроциты регулируют синаптические и внутриклеточные уровни нейротрансмиттеров, включая глутамат и γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), через транспортеры, расположенные на их отростках (Sofroniew and Vinters, 2010; Lee et al., 2011). Активация астроцитов и последующая их трансформация в виде реактивного астроглиоза, происходит под влиянием пролиферирующей микроглии. Реактивный глиоз или реактивный астроглиоз – это термин, для обозначения морфологических и функциональных изменений, наблюдаемых в астроглиальных клетках, отвечающих на повреждение ЦНС и другие неврологические заболевания. По сравнению с нереактивными астроцитами, реактивные астроциты показывают измененную экспрессию многих генов и демонстрируют морфологические и функциональные особенности. Защитная реакция астроцитов предположительно направлена на преодоление острого стресса, ограничение повреждения тканей и восстановление гомеостаза, она также может ингибировать механизмы адаптивной нейронной пластичности, лежащие в основе восстановления функции (Pekny and Pekna, 2014). Повышенный уровень IL-1 β активировывает астроциты (Czéh et al., 2006), и некоторые исследования показывают влияние различных классов антидепрессантов на астроциты (Banasz et al., 2010; Rajkowska and Stockmeier, 2013; Wang et al., 2014). Введение за 6 часов до внутрибрюшинного введения ЛПС в желудочки мозга мышей флуороцитрата, оказывающего угнетающее влияние на активацию астроцитов, ослабляло индуцированное эндотоксином повышение экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α в гиппокампе и коре животных (Wang et al., 2019).

Среди центральных эффектов, сопровождающих активацию микроглии и увеличение содержания провоспалительных цитокинов, отмечают такие тесно связываемые с провоцированием депрессии процессы, как уменьшение экспрессии BDNF, нейрогенеза и анти-апоптозных белков (Kim et al., 2016; Chesnokova et al., 2016; Tang and Le, 2016; Araki T et al., 2020; Duman et al., 2021). Изменения в

экспрессии и BDNF, и анти-апоптозных белков рассматриваются среди механизмов психоэмоциональных расстройств и их терапии.

1.2.2. Нейротрофины

Нейротрофины – это белки, играющие важную роль в функционировании нервной системы путем регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки, процессов выживания и гибели нейронов. Нейротрофины, которые включают фактор роста нервов NGF, BDNF, нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4 (NT-4) (Erickson et al., 2010; Habtemariam, 2018; Voigt et al., 2021), участвуют в механизмах нейрональной пластичности, способствуя нейрогенезу для восстановления дефицита нейронов даже во взрослом возрасте (Spalding et al., 2013; Habtemariam, 2018). BDNF – наиболее охарактеризованный представитель семейства нейротрофинов и которому в последние годы уделяется пристальное внимание. Его считают одним из ключевых медиаторов выживания и восстановления нейронов, а снижение содержания BDNF является общим механизмом, лежащим в основе развития различных нейродегенеративных заболеваний (Shirayama et al., 2002; Pang et al., 2004; Fumagalli et al., 2006; Bergstrom et al., 2008; Erickson et al., 2010; Wang et al., 2012; Akers et al., 2014; Buchman et al., 2016; Duman et al., 2021). Подобно другим нейротрофинам, BDNF сначала синтезируется как белок-предшественник, проBDNF (на 129 аминокислот больше, чем зрелая форма), который расщепляется до зрелой формы (Deinhardt and Chao, 2014). Высвобождение зрелого BDNF может быть результатом либо внутриклеточного ферментативного действия, либо протеаз (например, металлопротеиназ) во внеклеточном домене (Habtemariam, 2018). Известно, что в действие BDNF и про-BDNF вовлечены два типа рецепторов – тропомиозиновый тирозинкиназный В рецептор (tropomyosinrelated kinase В receptor, TrkB) и неспецифичный рецептор p75. Рецептор нейротрофина p75 опосредует низкоаффинное связывающее действие про-BDNF. Активация этого рецептора ингибирует рост нейритов, сокращает размеры нейронов и запускает процессы апоптоза, в то время как высокое сродство связывания BDNF с его рецепторами семейства тропомиозин-киназ (Trk) приводит к выживанию и дифференцировке клеток (Murínová et al., 2017). BDNF и основной рецептор его связывания TrkB широко экспрессируются в мозге: гипоталамусе, базальном

переднем мозге, префронтальной коре, миндалине и других структурах. Наиболее высокий уровень экспрессии BDNF во взрослом мозге отмечается в гиппокампе (Castrén and Rantamäki, 2010; Assaife-Lopes, 2014; Aarse et al., 2016). BDNF принимает важное участие в развитии нервной системы, воздействуя на нейрогенез (Bath et al., 2012; Marlatt et al., 2012; Botterill et al., 2015; Kuipers et al., 2016; Numakawa et al., 2017; Ferreira et al., 2018), а также на дифференциацию и созревание систем нейротрансмиттеров, таких как система защиты мозга от стресса (Chen et al., 2001; Dwivedi, 2009; Cowansage et al., 2010; Quesseveur et al., 2014; Carniel and da Rocha; 2020).

Уровень экспрессии BDNF может меняться в ответ на стресс. В гипоталамусе стресс приводит к уменьшению размеров в целом, количества новых нейронов, дендрического ветвления и плотности шипиков. В префронтальной коре – к уменьшению дендрического ветвления и плотности дендритных шипиков. В миндалине – к увеличению дендрического ветвления и плотности синапсов. Различные типы стрессоров были использованы для выяснения роли BDNF в индукции стрессом психиатрических заболеваний на моделях животных. В одном из первых исследований, где было исследовано влияние стресса на BDNF, в работе Smith с соавторами, 1995 было продемонстрировано, что ограничение подвижности животных (2 часа в день, однократно и в течение 7 дней) значительно снижало уровень мРНК BDNF в зубчатой извилине и в гиппокампе (Smith et al., 1995). В другом исследовании острое однократное воздействие на крыс в тесте принудительного плавания снижало уровень экспрессии мРНК BDNF в коре головного мозга спустя 24 ч после стрессорного воздействия. Животные после воздействия демонстрировали депрессивно-подобное состояние. Повторное воздействие стресса в тесте принудительного плавания вызывало увеличение уровня мРНК BDNF в гиппокампе, оценивали так же спустя 24 ч после второго сеанса плавания. Вызванное стрессом снижение экспрессии мРНК BDNF и регуляция поведенческого отчаяния в тесте принудительного плавания могут быть взаимосвязаны. Так у пациентов с шизофренией, депрессией и биполярным расстройством сниженная экспрессия BDNF и/или TrkB наблюдалась в гиппокампе и нескольких областях коры головного мозга (Autry and Monteggia, 2012; Castrén, 2014; Fernandes et al., 2016; Giacobbo et al., 2019). Посмертные исследования

показали снижение уровня BDNF в гиппокампе и префронтальной коре и отсутствие изменений в миндалине у лиц, совершивших самоубийство (Chen et al., 2009; Maheu et al., 2013; Duman et al., 2016; Castrén and Kojima, 2017; Sullivan et al., 2018; Misztak et al., 2020). Однако имеются исследования, в которых обнаружены противоположные эффекты после стресса – увеличение экспрессии BDNF в гиппокампе; данный эффект может представлять нейро-адаптивный механизм защиты клеток этой структуры от повреждающего нейродегенеративного действия стрессорных факторов, например, глюкокортикоидов (Березова и др., 2011; Naert et al., 2011).

Активация иммунной системы может оказать отрицательное влияние на уровни BDNF. Во время воспаления экспрессия белков BDNF снижается, что может быть следствием повышенных концентраций TNF- α и IL-1 в гиппокампе. Несколько исследований *in vivo* продемонстрировали влияние активации иммунной системы на экспрессию BDNF. Так было показано, что введение ЛПС или провоспалительных цитокинов приводило к значительному снижению экспрессии гена и белка BDNF в гиппокампе крыс и в нескольких областях коры головного мозга (Guan and Fang, 2006; Zhang et al., 2015). Провоспалительные цитокины также влияют на фосфорилирование рецептора BDNF TrkB, дополнительно препятствуя передаче сигналов BDNF и ослабляя последующую активацию фосфолипазы C γ 1 и внеклеточной регулируемой сигнальной киназы, тем самым снижая нейрогенез в гиппокампе (Sairanen et al., 2005; Adzic et al., 2018). Роль BDNF в цитокин-индуцированной депрессии также была выявлена в клинических испытаниях, предполагающих, что депрессивные симптомы после терапии IFN- α опосредованы снижением уровней BDNF (Wu et al., 2007; Adzic et al., 2018). Однако, несмотря на растущее количество доказательств вовлечения изменения экспрессии BDNF и нейровоспаления в депрессивных расстройствах, все еще мало свидетельств, касающихся взаимодействия между нейротрофином и нейровоспалением при психиатрических и нейродегенеративных заболеваниях.

1.2.3. Апоптоз

Апоптоз – это строго регулируемая форма клеточной смерти, которую часто сравнивают с клеточным самоубийством. Запрограммированная клеточная гибель

важна для удаления избыточных или поврежденных клеток в нервной системе на протяжении всего периода жизни, включая и ранние периоды онтогенетического развития. Недостаток анти-апоптозных белков в головном мозге может привести к нейродегенеративным процессам, которые, полагают одним из механизмов развития психопатологий (Roth and D'Sa, 2001; Pollack et al., 2002; Kaufmann et al., 2003; Lucassen et al., 2006; Blomgren et al., 2007; Chang et al., 2009; Banasr et al., 2011). Апоптоз морфологически и молекулярно отличается от некроза, другой основной формы гибели клеток (Sastry and Rao, 2000; Glantz et al., 2006). Цитоморфологические особенности апоптоза включают сжатие клеток, образование пузырей на мембранах, конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК. Клетки, подвергшиеся апоптозу, распознаются макрофагами и другими фагоцитирующими клетками и быстро элиминируются. Процесс апоптоза протекает без воспаления и обычно требует образования новых генных продуктов. Значительная апоптотическая гибель клеток происходит на раннем этапе развития нервной системы, при этом более половины всех развивающихся нейронов умирают в результате апоптоза (Zuo et al., 2014). Апоптоз также служит для уничтожения поврежденных или больных нейронов на протяжении всей жизни (Mattson et al., 2001). Основными анти-апоптозными белками, экспрессирующимися в мозге, являются белки Bcl-2 и Bcl-xL, входящие в обширное семейство белков апоптоза Bcl-2. Наиболее высокая в течение онтогенеза экспрессия белка Bcl-2 отмечается в ранние (пренатальный и ранний постнатальный) периоды жизни, в то время как белок Bcl-xL – во взрослом периоде. Помимо этих двух белков, анти-апоптозную функцию выполняют также белки Bcl-w, Mcl-1, BHRF1 и Bfl-1, про-апоптозными белками являются Bax, Bak, Bad, Bid и Bcl-2 (Soane et al., 2008; Shafia et al., 2017; Singh et al., 2019) играющие решающую роль в регуляции внутреннего (митохондриального) апоптозного пути. Этот путь включает высвобождение цитохрома c из митохондрий в цитозоль и последующую активацию специфических протеаз, называемых каспазами, включая каспазы 3 и 9, которые способствуют апоптозу. Белок Bcl-2 сохраняет целостность митохондриальной мембраны, тогда как семейство Bax вносит вклад в проницаемость внешней митохондриальной мембраны, обеспечивая отток цитохрома c (Shafia et al., 2017).

Запуск клеточной гибели путем апоптоза контролируется балансом между про- и анти-апоптозными белками. Превышение экспрессии про-апоптозных белков над анти-апоптозными повышает уязвимость клеток. Превышение же экспрессии анти-апоптозных белков над про-апоптозными увеличивает жизнеспособность клеток путем ограничения выхода из митохондрий цитохрома с (Williams et al., 2016).

Апоптотические процессы могут быть вызваны множеством триггеров, включая индукцию эндотоксином (Lee et al., 2008). Немногочисленные исследования показали, что введение ЛПС усиливает апоптотическую гибель нейронных клеток во многих областях мозга (Czapski et al., 2007). Так введение эндотоксина активировало транскрипционный фактор NF- κ B, ответственного за экспрессию медиаторов воспаления, таких как TNF- α и IL-1 β (Ansari et al., 2011). TNF- α может напрямую способствовать процессам апоптоза и повреждению нейронов, его повышенные уровни были зарегистрированы при нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Альцгеймера (Perry et al., 2001).

Изменения уровней экспрессии белков апоптоза Bcl-2 до сих пор остаются противоречивы: одни исследования сообщают о снижении уровня, в то время как другие сообщают об увеличении уровня белка Bcl-2 после хронического стресса (Ding et al., 2014). Хронические стрессорные воздействия, индуцирующие в модельных экспериментах развитие депрессивно-подобного состояния у грызунов, часто вызывают также снижение экспрессии анти-апоптозных белков в гиппокампе и коре мозга (Wang et al., 2016). Мыши-нокауты по анти-апоптозному белку Bcl-2 демонстрируют повышенный уровень тревожности (Einat et al., 2005). Посмертные исследования свидетельствуют о снижении уровней анти-апоптозных белков в мозге больных депрессией (Kim et al., 2010). В свою очередь, антидепрессантные препараты повышают экспрессию анти-апоптозных белков в мозге (Soeiro-de-Souza et al., 2012). Кроме того, через белок Bcl-xL осуществляются некоторые функциональные эффекты белка BDNF, и было показано, что BDNF может усиливать экспрессию Bcl-xL в гиппокампе крыс (Chao et al., 2011). Повышение экспрессии анти-апоптозных белков уменьшает выраженность апоптотических процессов и негативных психоэмоциональных проявлений. Например, умеренные физические упражнения, которые, как было показано, повышают уровни анти-апоптозного белка Bcl-2 в гиппокампе крыс, приводили также к ослаблению

индуцированного внутримозговой гемorragией депрессивно-подобного состояния животных в тесте принудительного плавания (Roh et al., 2016). Увеличение экспрессии белка Bcl-2, способствующее выживанию клеток, является важным фактором, ослабляющим развитие психопатологий, обусловленных нейродегенерацией (DeVries et al., 2001; Park et al., 2015).

1.3. Влияние противовоспалительных препаратов на психоэмоциональные нарушения

Поскольку было показано, что нейровоспаление может вовлекаться в развитие депрессии и тревожности, то, соответственно, было предположено, что противовоспалительные препараты могут оказывать влияние, ослабляющее симптомы этих психических расстройств. В дополнение к обычным противовоспалительным препаратам теоретически для терапии депрессивных и тревожных расстройств могут применяться ингибиторы рецепторов провоспалительных цитокинов, антагонисты провоспалительных цитокинов и противовоспалительные цитокины.

Антицитокиновые препараты, представляя собой высокоспецифичные моноклональные антитела, могут действовать через уменьшение синтеза цитокинов, уменьшая их концентрацию в свободной активной форме, блокируя их взаимодействие со специфическими рецепторами или вмешиваясь в передачу сигналов рецепторов цитокинов. К группе антицитокиновых препаратов в первую очередь относят ингибиторы IL-6, его рецептора, а также TNF- α . Антидепрессивное действие было показано в экспериментах на животных после периферического введения антител к рецептору IL-6 (MR16-1), сопровождающееся снижением уровней TNF- α , IL-1 β и IL-6 и нормализацией морфологических нарушений в гиппокампе и префронтальной коре (Zhang et al., 2017). В недавнем метаанализе случайных эффектов семи рандомизированных контролируемых исследований с участием 2370 участников сообщалось о значительной антидепрессивной эффективности антител к IL-6 (тоцилизумаб) и TNF- α (адалимумаб, этанерцепт и инфликсимаб) при патологически высоких концентрациях провоспалительных цитокинов, сопровождающих воспалительные заболевания (Kappelmann et al., 2018). Данные, полученные на пациентах с

большим депрессивным расстройством, без тяжелых воспалительных заболеваний, подтверждают зависимость антидепрессивного эффекта антител к TNF- α от уровня иммунной активации (Raison et al., 2013). Так результаты рандомизированного контролируемого исследования Raison с соавторами (2013), показали положительный эффект инфликсимаба в случаях терапевтически резистентной депрессии только у пациентов с повышенным уровнем CRP в плазме крови на исходном уровне, но не у пациентов без исходного воспалительного процесса (Raison et al., 2013; Weinberger et al., 2015; Schmidt et al., 2016). В исследованиях на животных показано, что хроническое и системное ингибирование TNF- α с помощью инфликсимаба уменьшало депрессивно-подобное и тревожное поведение в модели депрессии на грызунах (Karson et al., 2013). Эти виды терапии также рассматриваются для лечения первичной униполярной и биполярной депрессии (Brietzke et al., 2011). Однако серьезные побочные эффекты, отмечаемые при монотерапевтическом использовании антител к TNF- α , к примеру, развитие оппортунистических инфекций, значительно ограничивают использование антицитокиновых препаратов в терапии депрессивных расстройств (Brietzke and Mair, 2003; Furst et al., 2006; Wallis, 2007; Maas et al., 2010).

Среди других противовоспалительных препаратов, одними из самых распространенных являются нестероидные противовоспалительные (НПВП). Эти препараты обладают обезболивающим противовоспалительным и/или жаропонижающим действием. Основной механизм их действия – ингибирование циклооксигеназы (Cyclooxygenase, COX) и нарушение каскада ферментативных реакций, превращающих арахидоновую кислоту в простагландины и тромбоксаны (Jiang and Chang, 1999; Jackson et al., 2000; Ulbrich et al., 2002; Gautam et al., 2010; Perrone et al., 2015). Антидепрессивное действие специфических ингибиторов COX-2, в частности целекоксиба, было показано во многих исследованиях. К примеру, в экспериментах на животных было обнаружено, что целекоксиб способен снижать провоспалительные маркеры IL-1 β , TNF- α и простагландина E₂ в головном мозге грызунов и было показано, что это предотвращало клинические симптомы, такие как тревожность и снижение когнитивных функций (Casolini et al., 2002; Serhan et al., 2002; Vane and Botting, 2003; Müller et al. 2006; Myint et al., 2007; Müller et al., 2009; Mueller, 2010; Abbasi et al., 2012; Johansson et al., 2012;

Krause et al., 2017). Среди неспецифических ингибиторов COX-2 распространенным является аспирин (ацетилсалициловая кислота). Помимо своих основных эффектов, в доклинических исследованиях сообщалось, что аспирин обладает также антидепрессивно-подобными свойствами (Brunello et al., 2006; Berk et al., 2013; Faridhosseini et al., 2014; Müller, 2019; Halaris et al., 2020). К примеру, в исследованиях Wang с соавторами (2011), сообщалось, что у крыс с депрессивно-подобным поведением, устойчивых к лечению флуоксетином, наблюдался повышенный уровень COX-2, однако дополнительное введение этим животным аспирина ослабляло депрессивно-подобное состояние, снижая уровень COX-2 в гиппокампе (Wang et al., 2011). В клинике были обнаружены положительные эффекты аспирина в сочетании с флуоксетином в снижении симптомов депрессии (Mendlewicz et al., 2006; Brunello et al., 2006), а также более низкими показателями тревожности и депрессии у пациентов при регулярном использовании аспирина в качестве профилактической терапии ишемической болезни сердца (Pasco et al., 2010; Sarkar et al., 2011). Однако имеются противоречивые эпидемиологические данные о связи между аспирином и депрессией. Например, в исследовании Almeida с соавторами (2010), было показано, что использование аспирина не снижало, а наоборот увеличивало распространенность депрессии (Almeida et al., 2010). Также сообщалось, что эффекты селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) ослаблялись аспирином и ибупрофеном как у людей, так и у животных (Warner-Schmidt et al., 2011). Кроме того, монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами вызывает негативные побочные эффекты со стороны почек, желудка и сердечнососудистой системы. Поэтому был сделан вывод, что использование неспецифических антагонистов COX, а также специфических антагонистов COX-2 в качестве терапии депрессивных расстройств ограничено, так как их эффективность неоднозначна и обнаружены частые побочные эффекты (Vjarnason et al., 2009). Кроме того, многие испытания противовоспалительных препаратов от депрессии основаны на людях с хроническими соматическими заболеваниями, но неясно, не связано ли ослабление их депрессии с улучшением физического состояния (Köhler et al., 2014; Kappelmann et al., 2018).

В последнее время появляются данные об антибиотиках миноциклине и доксициклине, обладающими сильными противовоспалительными свойствами. (Soczynska et al., 2012; Sultan et al., 2013; Santa-Cecília et al., 2016).

1.3.1. Тетрациклиновые антибиотики

Влияние тетрациклиновых антибиотиков на психоэмоциональное состояние

Перечень препаратов, тестируемых на антидепрессантные свойства постоянно растет, и недавно в него были включены антибиотики тетрациклинового ряда. Тетрациклины, легко проходят ГЭБ, что обуславливает их пригодность для терапии инфекционных заболеваний также и мозга. Антибактериальное действие тетрациклиновых препаратов осуществляется путем связывания с рибосомальными субъединицами бактерий с последующей блокадой синтеза белков. Однако механизмы выявляемых физиологических эффектов препаратов не ограничиваются антибактериальным действием и включают активацию противовоспалительных и антинейродегенеративных процессов, что потенциально расширяет спектр их применения (Santa-Cecilia et al., 2016). Миноциклин является наиболее исследованным препаратом из группы тетрациклинов (Levine et al., 1996; Arakawa et al., 2012; Soczynska et al., 2012; Burke et al., 2014; Réus et al., 2015; Emadi-Kouchak et al., 2016). Исследования показали, что миноциклин способен легко проникать через ГЭБ и оказывать мощное противовоспалительное и потенциальное нейропротекторное влияние на ЦНС. (Berens et al., 2016; Cankaya et al., 2019; Samargos et al., 2020). Этот препарат способен оказать влияние на нейрогенез, нарушение которого связывают с развитием депрессии, суицидального поведения с нарушениями в структурной и синаптической пластичности в ЦНС. Так в экспериментах на животных было обнаружено, что введение миноциклина ослабляло индуцированное ЛПС депрессивно-подобное поведение (Henry et al., 2008; O'Connor et al., 2009). Миноциклин снижал уровни провоспалительных цитокинов в мозге и оказывал антидепрессивно-подобное действие и на других моделях депрессии, связанных с активацией нейровоспаления, таких как болезнь Альцгеймера (Amani et al., 2019) или ишемическое повреждение мозга (Faheem et al., 2019). Действие миноциклина как антидепрессантного препарата в условиях воспаления, полагают, осуществляется его влиянием на несколько механизмов,

связанных с контролем настроения. Помимо противовоспалительного влияния, среди механизмов действия этого антибиотика, полагают, модуляцию нарушенного провоспалительными цитокинами кинуренинового пути метаболизма триптофана, экспрессии COX-2 и высвобождение простагландина E2, анти-апоптозные эффекты и модулирующие нейротрансмиссии глутамата и моноаминов (Soczynska et al., 2012; Amani et al., 2019; Roman and Irwin, 2020).

Менее изученным является другой тетрациклиновый антибиотик – ДОКС. Он так же, как и миноциклин обладает противовоспалительными (Yi et al., 2011; González-Lizárraga et al., 2017) и иммуномодулирующими свойствами (Anlar et al., 2007). Начиная с 1967 года, ДОКС используется для лечения множества заболеваний, включающих инфекции дыхательных путей, лечения фурункулов и других кожных воспалительных состояний, а также в качестве профилактического средства против малярии (Leyden et al., 2013; Madamet et al., 2015; Gaillard et al., 2017). ДОКС также легко проходит ГЭБ, но в сравнении с миноциклином, характеризуется меньшими негативными побочными эффектами (Smith and Leyden, 2005). Появляющиеся работы на животных показывают способность ДОКС оказывать влияние на тревожное и депрессивно-подобное поведение (Shishkina et al., 2018). Этот эффект был особенно выраженным в условиях активации нейровоспаления, индуцированного острым (Mello et al., 2013; Eg et al., 2020) или хроническим (Shishkina et al., 2019) введением ЛПС. Так введение за полчаса до ЛПС антибиотика предотвращало развитие депрессивно-подобного состояния. Сходный антидепрессивно-подобный эффект наблюдался и когда ДОКС вводился после ЛПС. Наблюдаемые эффекты были сходными с поведенческими эффектами, вызываемыми на этой (Mello et al., 2013) и других моделях (Costa-Nunes et al., 2016; Ding et al., 2016) классическим антидепрессантом имипрамином. В клинике был описан случай сильной депрессии при нейробруцеллезе (Tekin-Koruk et al., 2010), которую удалось вылечить комплексным введением антибиотиков, включающих ДОКС. Способность ДОКС оказывать не только антибактериальное, но и противовоспалительное действие было подтверждено в специальных исследованиях (Santa-Cecília et al., 2016). Важным механизмом многих заболеваний, включающих и депрессию, являются нейродегенеративные процессы. ДОКС может оказывать анти-нейродегенеративное действие. Например, было показано его угнетающее

действие на обусловленную воспалением дегенерацию дофаминергических нейронов (Zhang et al., 2015). Применение ДОКС, полагают, может быть также полезно для замедления прогрессирования болезни Альцгеймера (Loeb et al., 2004), однако механизмы этих эффектов остаются пока неясными.

Потенциальные механизмы возможных психоэмоциональных эффектов доксициклина

Среди механизмов психоэмоциональных расстройств и их терапии рассматриваются изменения в экспрессии нейротрофинов и белков апоптоза (Soczynska et al., 2012) и было обнаружено, что тетрациклиновые антибиотики могут влиять на экспрессию такого важного регулятора нейропластичности, как BDNF, а также на белки апоптоза, включая анти-апоптозные белки (Soczynska et al., 2012; Er et al., 2020).

Антидепрессивно-подобный эффект ДОКС в экспериментах Mello et al., 2013 сопровождался повышением уровня белка BDNF в гиппокампе, также на модели неонатальной ишемии было показано (Mello et al., 2013), что антибиотик повышал уровень BDNF во фронтальной коре и гиппокампе (Jantzie and Todd, 2010). Однако данный эффект может быть специфичным для ДОКС. К примеру, в экспериментах на модели выученной беспомощности, введение другого антибиотика миноциклина также оказывало антидепрессивное действие, однако оно не сопровождалось изменением экспрессии BDNF в гиппокампе крыс (Arakawa et al., 2012). На потенциально повышающее экспрессию BDNF после введения ДОКС указывает активация нейрогенеза в гиппокампе, взрослым животным в течение четырех недель (Sultan et al., 2013). Активация нейрогенеза является весьма важным показателем нейропластичности, способствующим психоэмоциональной устойчивости к внешним воздействиям (Spalding et al., 2013; Akers et al., 2014; Mahar et al., 2014). Так в исследованиях Sultan с соавторами (2013), после введения ДОКС наблюдалось не только увеличение количества новых нейронов, но и повышение плотности дендритных шипиков (Sultan et al., 2013). Механизм активации ДОКС нейрогенеза авторы связывают с обнаруженным в этой работе угнетением микроглии. Угнетение микроглии антибиотиком оказывает нейропротекторное действие, что было продемонстрировано, например, на модели

нейродегенеративного расстройства – болезни Паркинсона (Lazzarini et al., 2013; Zhang et al., 2015). Сходное снижение количества микроглиальных клеток и повышение «взрослого» нейрогенеза наблюдалось также после введения миноциклина (Kohman et al., 2013).

Ранее было предположено, что усиление апоптоза является важной причиной структурных изменений, отмечаемых в мозге при депрессии (Lucassen et al., 2006). Посмертные исследования свидетельствуют о снижении экспрессии анти-апоптозных белков в мозге больных депрессией (Kim et al., 2010). В свою очередь, антидепрессантные препараты, повышали экспрессию анти-апоптозных белков в мозге (Soeiro-de-Souza et al., 2012). Исследование эффектов ДОКС на белки апоптоза показали угнетающее влияние на экспрессию исполнительной протеазы апоптоза – активной каспазы-3 на модели неонатальной гипоксии-ишемии (Jantzie et al., 2005). Увеличение уровня Bcl-2, способствующее выживанию клеток, является важным фактором, ослабляющим развитие психопатологий, обусловленных нейродегенерацией (Park et al., 2015). Повышающее влияние на антиапоптозный путь Bcl-2 – цитохром c было обнаружено с использованием сходных моделей для миноциклина (Matsukawa et al., 2009; Li et al., 2016). Повышение экспрессии анти-апоптозных белков, в отличие от их снижения, уменьшает выраженность апоптотических процессов, а также негативных психоэмоциональных проявлений, обусловленных стрессом.

Противовоспалительные эффекты ДОКС связывают также со снижением уровня провоспалительных цитокинов и ингибированием матриксных металлопротеиназ (ММП) в головном мозге (Bostanci et al., 2011). В подтверждение этих эффектов в исследовании Eg с соавторами (2020), введение ДОКС ингибировало индуцированное ЛПС повышение уровней провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-17. Похожие результаты были получены ранее в предыдущих исследованиях (Mriga et al., 2006; Yi et al., 2011). ММП – это группа цинк-зависимых эндопептидаз, которые продуцируются различными типами клеток, которые могут влиять на ряд процессов и играют важную роль в различных заболеваниях. ММП-2 (желатиназа А) и ММП-9 (желатиназа В) считаются двумя наиболее изученными ММП. Помимо разрушения компонентов матрикса, ММП-2 и ММП-9 способны регулировать хемокины и цитокины и, следовательно, важны для

регуляции воспалительного процесса и миграции клеток к месту воспаления (Copin et al., 2005; Abdelnaseer et al., 2017; Robinson et al., 2019; Zhang et al., 2019). Известно также, что ММР участвуют в разрушении ГЭБ (Jourquin et al., 2003; Gurney et al., 2006; Vafadari et al., 2016; Hannocks et al., 2019; Jayaraj et al., 2019), их угнетение ДОКС, к примеру, полагают, является причиной ослабления клеточной деградации при ишемии мозга (Lee et al., 2009; Pires et al., 2011; Faruk et al., 2021). В исследовании Reglodi с соавторами (2017), показано сильное ингибирующее действие ДОКС на индуцированное ЛПС повышение продукции ММР9 в клетках микроглии, и, следовательно, ДОКС может быть полезен для предотвращения и / или уменьшения нейродегенерации, связанной с нейровоспалительным процессом, при болезни Паркинсона. Возможным механизмом действия ДОКС на ММР является ингибирование процесса транскрипции и активации ММР (Faruk et al., 2021). Этот процесс происходит, вероятно, из-за его способности связываться с цинком из некоторой активной части ММР, поскольку для активации ММР необходим цинк. Предполагается также, что угнетающий эффект ДОКС на ММР может включать активацию анти-апоптозных механизмов (Lazzarini et al., 2013; Zhang et al., 2019; Faruk et al., 2021).

Заключение

Многочисленные исследования указывают на вовлечение провоспалительных факторов в развитие психических расстройств. Провоспалительные факторы инициируют изменения активности ряда систем в мозге, считающихся критическими в регуляции психоэмоциональных функций. Среди этих систем выделяют нейротрофические, апоптотические и нейровоспалительные системы, результатом измененной функциональной активности которых может быть возникновение депрессивных и тревожных расстройств. Проблема психоэмоциональных расстройств усугубляется недостаточной эффективностью имеющихся средств их терапии, направленных преимущественно на активность нейротрансмиттерных систем и резистентностью к терапии классическими антидепрессантами. Выявленная ассоциация устойчивости к классическим препаратам с повышенным уровнем провоспалительных маркеров привлекла внимание к исследованию в модельных экспериментах на животных возможности

использования противовоспалительных препаратов, таких как тетрациклиновый антибиотик ДОКС для их ослабления. Кроме того, недавно была обнаружена способность ДОКС оказывать влияние на такой фактор развития психоэмоциональных расстройств, как нейровоспаление, что может свидетельствовать о терапевтическом потенциале такого подхода. Однако молекулярные механизмы действия ДОКС, лежащие в основе его влияния на ослабление нейровоспаления и сопутствующие психопатологии, остаются неясными. Ожидаемые результаты исследования связаны с выяснением влияния ДОКС на депрессивно-подобное поведение и тревожность в моделях животных, индуцированные активацией воспаления; а также механизмов возможных эффектов.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Животные

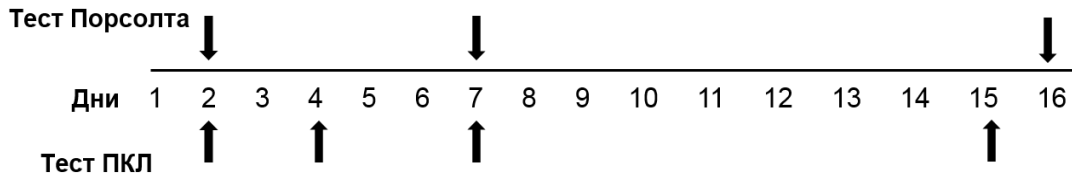
Исследования проводили на взрослых самцах крыс линии Вистар в соответствии с инструкциями Минздрава России (приложение к приказу N 267 от 19 июня 2003 г.), Директивой Совета Европы (86/609/ЕЕС) и рекомендациями комиссии по биоэтике ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”. Животные содержались в стандартных условиях вивария ИЦиГ СО РАН при температуре 22 – 24 °С, световом режиме 14С:10Т и свободном доступе к воде и корму.

2.2. Схемы введения препаратов и поведенческих тестов

1. Исследовали влияние отдельных, а также совместных введений ДОКС и ЛПС.

Самостоятельное влияние ДОКС оценивали, вводя препарат ежедневно либо с питьевой водой (2 г/л), либо внутривентриально (25 мг/кг/мл). Получаемые при этих способах дозы были сопоставимыми, что было выяснено путем взвешивания бутылочек с антибиотиком, который готовили ежедневно. ЛПС вводили внутривентриально (0.5 мг/кг) 1 раз в два дня, максимальное количество инъекций – 7. Отдельно и совместно ДОКС и ЛПС вводили в течение 1 – 14 дней. Контрольные животные получали соответствующие инъекции физиологического раствора. Количество животных в группах составляло 11 – 12.

2. Поведение животных оценивали в общепринятых тестах. Через сутки после последнего введения в тесте ПКЛ определяли уровень тревожности и двигательную активность. Депрессивно-подобное состояние оценивали по потреблению животными сахарозы (показатель, сопоставимый с клиническим симптомом депрессии - ангедонией), а также в тесте Порсолта. В течение экспериментов животных ежедневно взвешивали. Дни поведенческих тестов указаны на схеме.



Через сутки после окончания тестирования животных забивали быстрой декапитацией и в выделенных отделах мозга методом иммуноблотинга определяли уровни белков Iba-1, BDNF, Vcl-xL, MMP-9. Методом ПЦР в реальном времени определяли уровни мРНК BDNF и Vcl-xL (референсным геном служил бета-актин). В эксперименте с введением ДОКС с питьевой водой в течение 7 дней, уровни этих мРНК были определены д.б.н. Калининой Т.С.

2.3. Поведенческие тесты

2.3.1. Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ)

Тест ПКЛ широко используется для поведенческой оценки тревожности грызунов. С его помощью тестируются потенциальные анксиолитические свойства препаратов, а также анализируются механизмы развития тревожности (Walf and Frye, 2007). В проведенном эксперименте, поведение животных в тесте ПКЛ было оценено после острого и хронического введения препаратов.

Классический вариант теста, предложенный группой Pellow с соавторами (Pellow et al., 1985), подразумевает использование аппарата, состоящего из двух открытых и двух закрытых рукавов (ширина 10 см, длина 50 см). Рукава соединены центральной квадратной площадкой (10 x 10 см) и приподняты над полом на 50 см для тестирования крыс. При проведении этого теста животное всегда высаживается на центральную площадку, обращенное всегда к одному и тому же открытому рукаву. Поведенческие параметры, регистрируемые в данном тесте, представляют собой комбинацию исследовательского и тревожного поведения, а также общей активности животных. Показателями повышения тревожности считаются уменьшение процента заходов в открытые рукава и процента, проведенного в этих рукавах времени, количества выглядываний вниз из открытых рукавов, процента времени, проведенного на центральной площадке, а также увеличения количества каловых болусов животных. Для оценки двигательной активности часто используют суммарное количество входов в открытые и закрытые рукава, хотя этот

показатель в равной степени зависит от тревожности животных и двигательной активности. Показателем двигательной активности, не зависящим от тревожности, считается количество вставаний на задние лапы. Поведение животных в лабиринте в течение 5-минут теста записывалось на видеокамеру для последующей обработки; лабиринт между каждым тестированием промывался и просушивался бумажными полотенцами.

2.3.2. Тест принудительного плавания (тест Порсолта)

Тест Порсолта - это поведенческий тест на грызунах, который предсказывает клиническую эффективность многих видов лечения антидепрессантами (Porsolt et al 1977, 1978). Этот тест вызывает развитие неподвижности, когда животное погружается в резервуар с водой в течение длительного периода времени, и совершает только те движения, которые необходимы, чтобы держать голову над водой (Porsolt et al. 1977). Развитию неподвижности (immobility) обычно способствует предварительное испытание на плавание (претест) (Borsini et al. 1989). В тесте определяют продолжительность пассивного (неподвижности, immobility), а также активного поведения (swimming and climbing).

Классический тест принудительного плавания на крысах (Porsolt et al., 1978) состоит из двух этапов: 15-минутного претеста и последующего через сутки 5-минутного теста. Претест и тест проводили с 10:00 до 12:00. После каждой сессии плавания, животных высушивали полотенцами и возвращали в домашнюю клетку. Воду между каждым тестированием животных меняли. Плавательные сессии были записаны на видео для последующей оценки поведения. Поведение животных оценивали по одной из следующих трех категорий: (1) неподвижность (Общее замирание животных, Immobility) - плавание в воде без усилий и выполнение только тех движений, которые необходимы для удержания головы над головой. Достоверное увеличение продолжительности замирания в течение повторного плавания считают аналогом симптома «поведенческой беспомощности», наблюдаемого у больных депрессией. В качестве дополнительного оценочного параметра предлагается использовать латентное время до первого эпизода замирания, повышающего эффективность выявления антидепрессивных свойств некоторых препаратов (Castagné et al., 2009); (2) свободное плавание (Swimming) и

(3) активное плавание (Climbing) - когда крысы совершают энергичные движения передними лапами в воде и из воды, обычно направленные против стен. Животное ориентировано головой к стене, а тело вытягивается перпендикулярно стороне цилиндра. Этот метод был ранее описан, и было показано, что он надежен и применим для выявления эффектов различных антидепрессантов (Detke et al., 1997). Препараты в проведенном эксперименте вводили, согласно классическим протоколам, между претестом и тестом.

2.3.3. Тест на потребление сахарозы (оценка ангедонии)

Ангедония - это неспособность получать удовольствие от вознаграждающих или приятных занятий и является основным симптомом депрессии у людей (Willner et al., 1992; Rodrigues et al., 2018). У грызунов отмечается врожденный интерес к сладкому корму или подслащенному раствору. Снижение отношения предпочтения сахарозы у животных по сравнению с контрольными животными общепринято используется как показатель ангедонии (Hasegawa and Tomita, 1986; Hasler et al., 2004). Так установлено, что грызуны в условиях свободного выбора предпочитают сладкую пищу и сладкий питьевой раствор (Goshen et al., 2008; Гарибова и др., 2017). Однако при воздействии стрессирующих факторов, провоцирующих депрессию, грызуны, как правило, снижают потребление подслащенных продуктов и питья. Многие исследования в области депрессии предполагают, что 1-2% раствор сахарозы является оптимальной концентрацией, которую можно предложить грызунам на выбор вместе с водой, чтобы определить, находятся ли мыши или крысы в «депрессивном состоянии» или нет.

В нашем эксперименте, животным был предоставлен доступ к выбору между двумя бутылочками, одна из них содержала 1%-ый раствор сахара, а другая - обычную воду. Бутылочки ежедневно взвешивали и меняли местами. Потребление сахарозы оценивали в процентах относительно общего потребления жидкости за сутки. Общий объем потребления оценивался как основной показатель болезненного поведения (снижение по сравнению с нормальным дневным потреблением), в то время как предпочтение сахарозы использовалось как показатель ангедонии.

2.4. Анализ содержания белков методом иммуноблотинга

Анализ белков Iba-1, MMP9, BDNF и Vcl-xL в отделах мозга проводили методом вестерн-блоттинга совместно с научным сотрудником лаборатории функциональной нейрогеномики к.б.н. Банновой Анитой Васильевной, как было описано ранее (Баннова и др., 2019). Для выделения общего белка, образцы мозга взвешивали и гомогенизировали на льду в лизирующем буфере (150 мМ NaCl, 50 мМ Триса, 1% Тритон X100, 2 мМ фенилметилсульфонилфторида, по 2 мкг/мл леупептина, пепстатина и апротинина). После центрифугирования (20 мин при 14000 об/мин), надосадочную фракцию переносили в 1.5 мл пробирки и в ней по Лоури определяли концентрацию белка для расчета объема гомогената, необходимого для достижения 50 мкг выделенного общего белка для последующего электрофоретического разделения. Электрофорез проводили в 12% полиакриламидом геле в присутствии додецилсульфата натрия и 2-β-меркаптоэтанола с использованием соответствующих меток для определяемых параметров. После электрофореза, полоски, выделенные согласно меткам, переносили на нитроцеллюлозную мембрану 0,45 мкм (Bio-Rad Laboratories, США) в буфере для переноса (47.9 мМ Трис, 38.6 мМ глицин, 20% метанол, pH 8.3) при постоянном напряжении 70 V в течение 60 мин (система Trans-Blot, Bio-Rad Laboratories, США). Выявление исследуемых белков на мембране проводили с помощью антител: первичные кроличьи моноклональные антитела Iba-1 (разведение 1: 500; EPR16589, ab178847, Abcam, Cambridge, MA), MMP9 (разведение 1: 500; EP1254, ab76003, Abcam, Cambridge, MA) и кроличьи поликлональные антитела BDNF (разведение 1: 500; N-20, sc-546, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA), Vcl-xL (разведение 1: 500; S-18, sc-634, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA) и антитела к бета-актину (разведение 1: 20000; I-19, sc-1616, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA). Вторичные кроличьи антитела IgG (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) использовали в разведениях 1: 1000 для окрашивания Iba-1, MMP-9, BDNF и Vcl-xL и в разведении 1: 10000 для окрашивания бета-актина. После окончания инкубации как с первичными, так и с вторичными антителами, мембраны промывали в фосфатном буфере. Затем усиливали хемилюминисцентный сигнал с помощью специального набора (Super-Signal™ West Femto Maximum Sensitivity Substrate, Lifetechnologies) в течение 1 мин. Интенсивность окрашивания полос, соответствующих анализируемым

белкам, определяли путем сканирования мембран (Chemidoc™ Touch Imaging System, Bio-Rad Laboratories, USA) с последующей компьютерной денситометрией (программа Scion Image 4.0.3.2 Scion Corporation, USA).

Количества белков Iba-1, MMP9, BDNF и Bcl-xL выражали в условных единицах относительно количеств β -актина в том же образце.

2.5. Метод полимеразной цепной реакции в реальном времени

Выделение РНК. В совместном эксперименте, уровни мРНК BDNF и Bcl-xL в гиппокампе и фронтальной коре определялись методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Выделение РНК проводили одностадийным гуанидин-изотиоцианатным методом. Ткань мозга гомогенизировали в охлажденном лизирующем буфере, содержащем 4М гуанидинизотиоцианат, 10% саркозил, 0.7М цитрат натрия (pH 7.0), 2- β -меркаптоэтанол, 2М ацетат натрия (pH 4.3), хлороформ и водонасыщенный фенол (pH 4.0). Соотношение между весом образца и объемом буфера составляло 1:5. Гомогенат центрифугировали (10000 об/мин, 4°C) в течение 15 минут. РНК из водной фазы в течение ночи осаждали изопропанолом при -20°C. Осадок, полученный после центрифугирования (14000 об/мин, 4°C, 20 минут), дважды промывали 75% этанолом и однократно – 96% этанолом. Раствор суммарной РНК хранили при -75°C до получения кДНК. Концентрацию РНК и степень её очистки от белков определяли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Scientific) при длинах волн: 260 и 280 нм.

Получение кДНК. Суммарную РНК инкубировали 90 мин при 42°C в 20 мкл смеси, содержащей 50U ревертазы, 5 мкМ Oligo(dT)15 праймера, 1,5 мМ каждого dNTP, 1× буфер (50 мМ Tris-HCl (pH 8,3), 3 мМ MgCl₂, 75 мМ KCl, 10 мМ DTT). Перед началом реакции РНК, Oligo(dT)15 праймера и воды нагревали при 70°C в течение 10 мин. После окончания инкубации фермент инактивировали прогреванием до 70°C в течение 10 мин. Полученную кДНК хранили при -75°C.

Определение уровня мРНК генов bdnf и bclxL методом ПЦР в реальном времени с использованием технологии TaqMan. Анализ содержания мРНК генов *bdnf* и *bclxL* относительно мРНК гена *actb* проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием набора праймеров/зондов TaqMan® Gene Expression Assays

(Rn02531967_s1 для bdnf, Rn00437783_m1 для bclxL, and Rn00667869_m1 для actb; Applied Biosystems, USA) на амплификаторе ABI VIIA™ 7 (“Applied Biosystems”, США). Уровни транскриптов рассчитывали относительно actb по методу $\Delta\Delta C_t$.

Все реакции проводили в двух экземплярах на образцах кДНК в 96-луночных оптических планшетах в соответствии с протоколом производителя в 25 мкл 1 × TaqMan1Universal PCR MasterMix (Applied Biosystems). Режим ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом Applied Biosystems состоял из одного цикла при 50°C в течение 2 минут и 95°C в течение 10 минут с последующими 40 циклами при 95°C в течение 15 секунд и 60°C в течение 1 минуты.

2.6. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных поведенческих и нейробиологических данных проводили однофакторным и двухфакторным дисперсионным анализом с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). Достоверность различий между группами устанавливали согласно LSD критерию Фишера и t-критерию Стьюдента. Прирост массы тела анализировали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для повторных измерений. Наличие корреляционных взаимоотношений оценивали по Пирсону. Уровень значимости $p < 0.05$.

Глава 3. Результаты

3.1. Влияние введения ДОКС на прирост веса тела животных, поведение и уровни белков регуляторов нейропластичности в мозге

3.1.1. Прирост веса тела животных в течение 14 дней введения ДОКС

Анализ ежедневного в течение 15 дней прироста веса тела (рисунок 1) показал зависимое от продолжительности введения влияние ДОКС: взаимодействие факторов продолжительности введения и ДОКС ($F_{15,150} = 6.66, p < 0.001$). В течение первых суток после введения антибиотика прирост веса тела животных снижался, однако в дальнейшем это снижение быстро нормализовалось и, начиная с 13 дня, ДОКС достоверно ($p < 0.05$) усиливал набор веса тела по сравнению с контрольными животными.

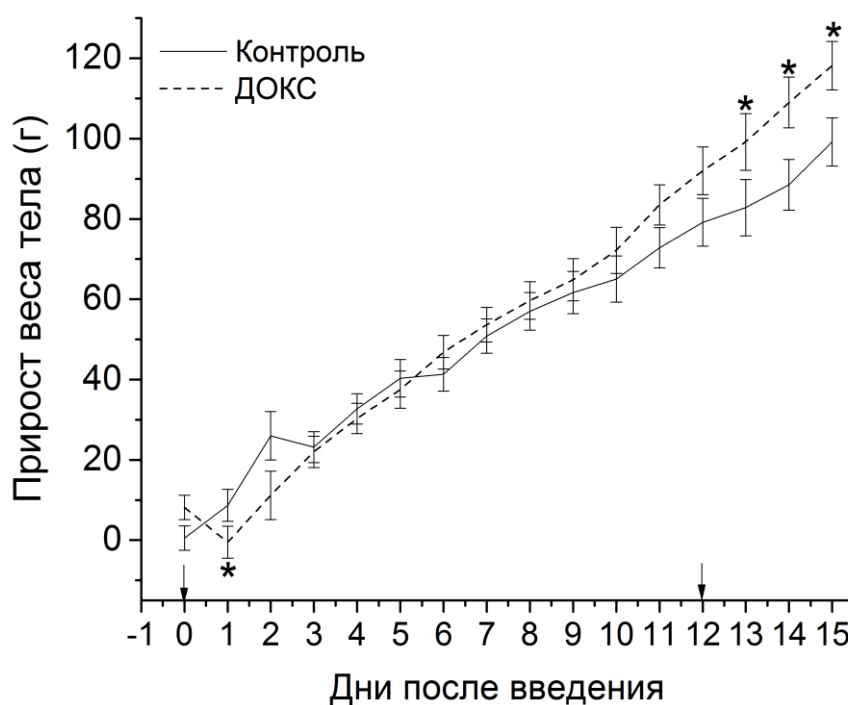


Рисунок 1. Влияние ежедневного введения ДОКС в течение двух недель на прирост веса тела животных (0 – первый день введения). * – $p < 0.05$ по сравнению со значением у контрольных животных.

3.1.2. Влияние введения ДОКС в течение 4 и 14 дней на поведение животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта

Исследование эффектов ДОКС в тесте ПКЛ выявило зависимое от продолжительности введения влияние антибиотика на тревожность (рисунок 2). Одним из традиционных оценочных показателей повышения тревожности животных считается уменьшение количества входов в открытые рукава лабиринта ПКЛ. Непродолжительное в течение 4 дней введение ДОКС увеличивало тревожность животных, что проявлялось достоверным снижением количества входов в открытые рукава: Student *t*-test (21) = 3.03; $p < 0.01$ (рисунок 2А). Более продолжительное введение ДОКС нивелировало этот первоначальный анксиогенный эффект, и после 14-дневного воздействия животные достоверно не различались по количеству входов в открытые рукава: Student *t*-test (22) = 1.002; $p > 0.1$. Изменение количества каловых болюсов в тесте ПКЛ, которое является дополнительным показателем поведения, ассоциированного с тревожностью животного, не достигало достоверности как после непродолжительного, так и более длительного введения ДОКС (рисунок 2Б).

В тесте ПКЛ, помимо тревожности, можно также оценить двигательную активность животных. Общепринятыми показателями двигательной активности в этом тесте считаются суммарное количество входов в открытые и закрытые рукава и число вставаний на задние лапы. Введение ДОКС в течение 4 дней оказывало умеренное угнетающее влияние на двигательную активность животных. На это указывало достоверное уменьшение суммарного количества входов в открытые и закрытые рукава лабиринта ПКЛ: Student *t*-test (21) = 3.16; $p < 0.01$ (рисунок 2В), однако, на другие оценочные показатели двигательной активности в тесте, включая представленное на рисунке 2Г количество вставаний на задние лапы, этот режим введения антибиотика не повлиял. Более продолжительное введение ДОКС в течение 14 дней не оказало влияния на двигательную активность животных. Оценочные показатели двигательной активности – суммарное количество входов в открытые и закрытые рукава, а также количество вставаний на задние лапы не отличались от контрольных групп (рисунок 2В, Г).

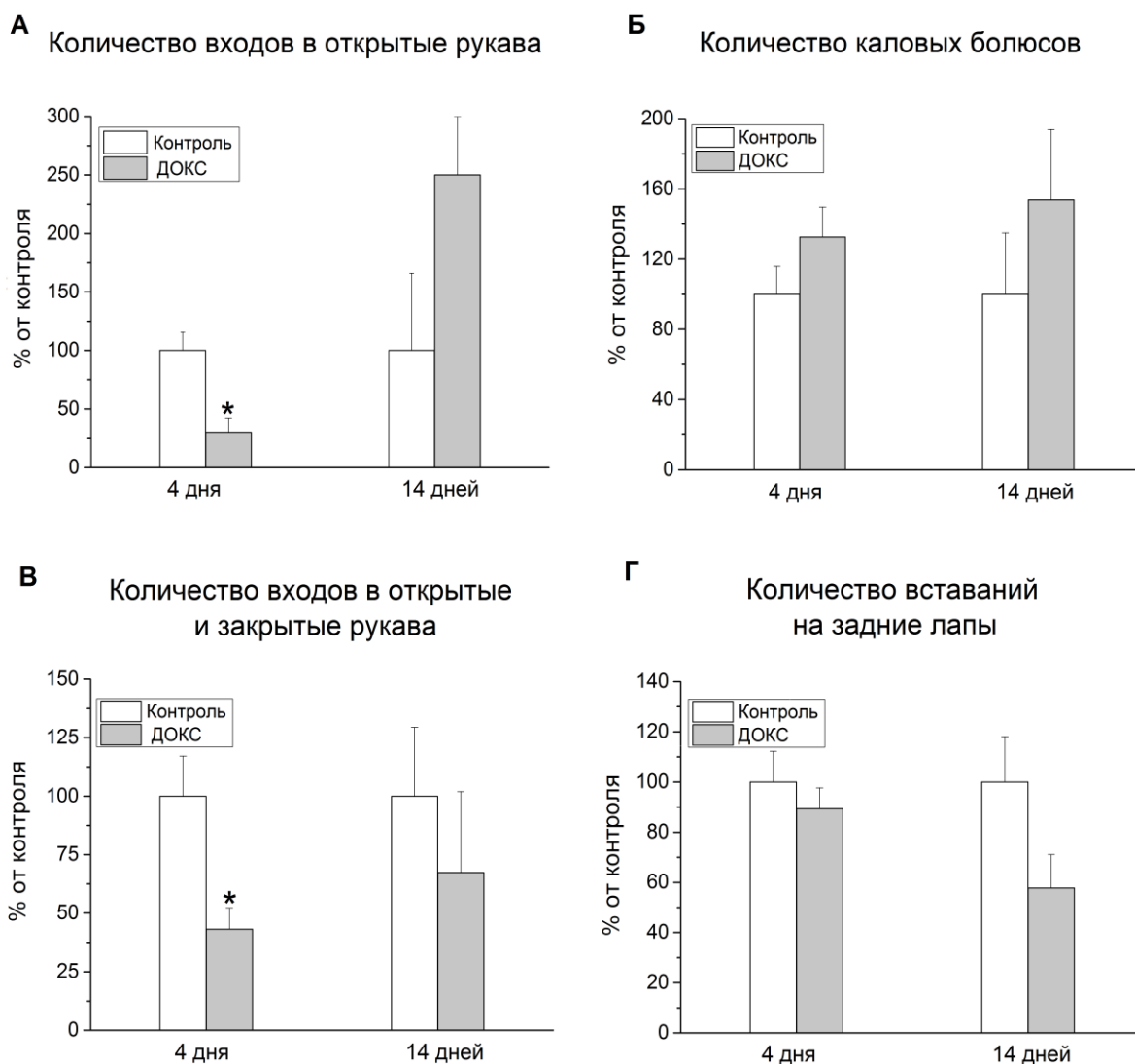


Рисунок 2. Влияние введения ДОКС в течение 4 дней (с питьевой водой) и 14 дней (внутрибрюшинно) на поведение животных в тесте ПКЛ. А) Количество входов в открытые рукава; Б) Количество каловых болюсов; В) Суммарное количество входов в открытые и закрытые рукава; Г) Количество вставаний на задние лапы. * – $p < 0.05$ по сравнению с соответствующим контролем (питьевой водой и физиологическим раствором). Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%.

3.1.3. Влияние введения ДОКС однократно, в течение 7 и 14 дней на поведение животных в тесте принудительного плавания

Тест принудительного плавания или тест Порсолта является наиболее используемым тестом для оценки про – и антидепрессивных эффектов препаратов

и воздействий. В качестве ключевого оценочного показателя депрессивно-подобного состояния используется общая продолжительность пассивного поведения (immobility) животных в течение 5-минутного тестового периода. Введение ДОКС как однократно, так и в течение 7 и 14 дней не оказывало значительного влияния на общую продолжительность замирания в течение 5-минутного теста Порсолта (рисунок 3, 4).

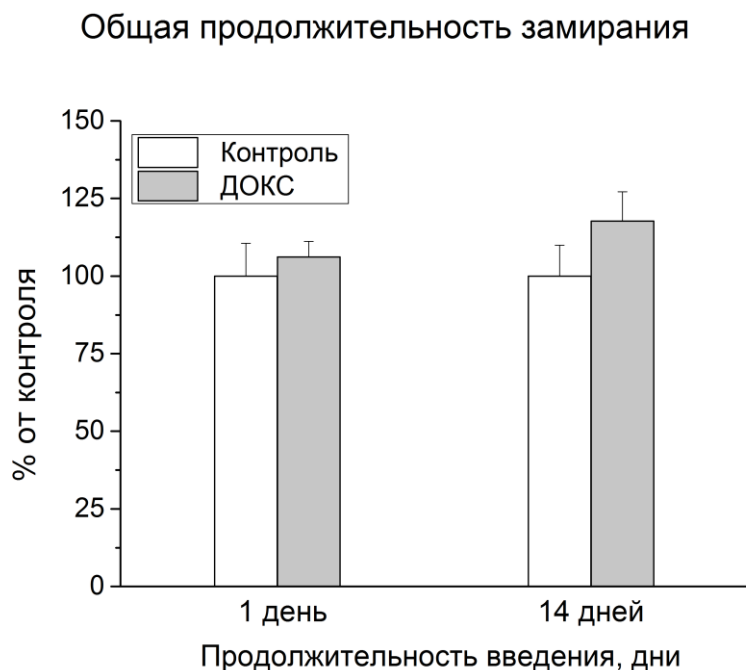


Рисунок 3. Влияние введения ДОКС однократно и в течение 14 дней на общую продолжительность замирания животных в течение 5 минут принудительного плавания. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%.

Однако, хотя животные после введения ДОКС не различались по продолжительности замирания, в этом тесте после введения антибиотика в течение 7 дней наблюдалось транзитное увеличение продолжительности активного плавания: Student t -test (21) = 2.08; $p < 0.05$ (рисунок 4), характеризующегося активным «царапаньем» о стенки сосуда с водой в попытках из него выбраться. (рисунок 4).

Отдельные виды поведения в тесте Порсолта

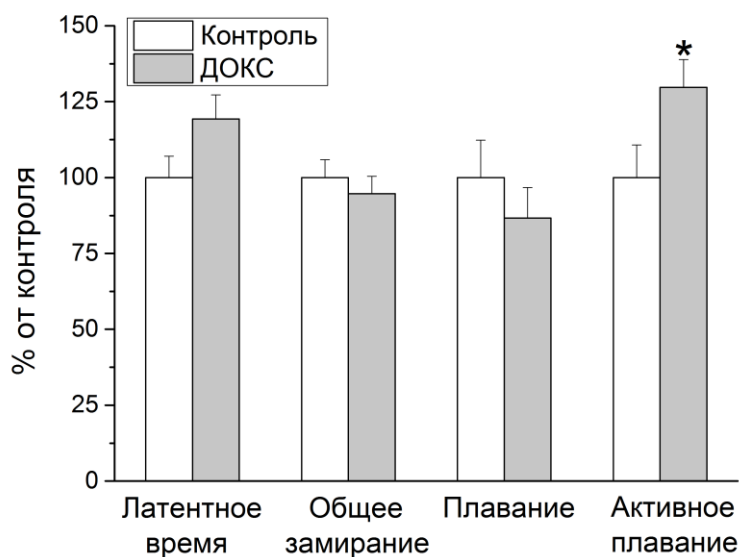


Рисунок 4. Влияние введения ДОКС в течение 7 дней на поведение животных в тесте принудительного плавания: время до первого замирания (латентное время), время неподвижности (общее замирание), время свободного плавания и время активного плавания. * – $p < 0.05$ по сравнению с контрольными животными. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%.

3.1.4. Влияние введения ДОКС в течение 7 дней на уровни белков BDNF и Vcl-xL в отделах мозга

С целью выяснения причин этой повышенной поведенческой активности, у животных после введения ДОКС в течение 7 дней в гиппокампе и фронтальной коре были промеряны уровни мРНК и белков мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и анти-апоптозного белка Vcl-xL, вовлекаемых в контроль поведения в тесте Порсолта.

По сравнению с контрольными животными, введение ДОКС в течение 7 дней не повлияло на уровни белка BDNF ни в гиппокампе, ни во фронтальной коре, однако оказало достоверное повышающее влияние на уровень мРНК Vcl-xL в гиппокампе: Student t -test (11) = 2.75; $p < 0.05$ (рисунок 5). Небольшое увеличение уровня белка Vcl-xL в этой структуре, наблюдаемое после ДОКС, не достигало, однако, статистического уровня значимости.

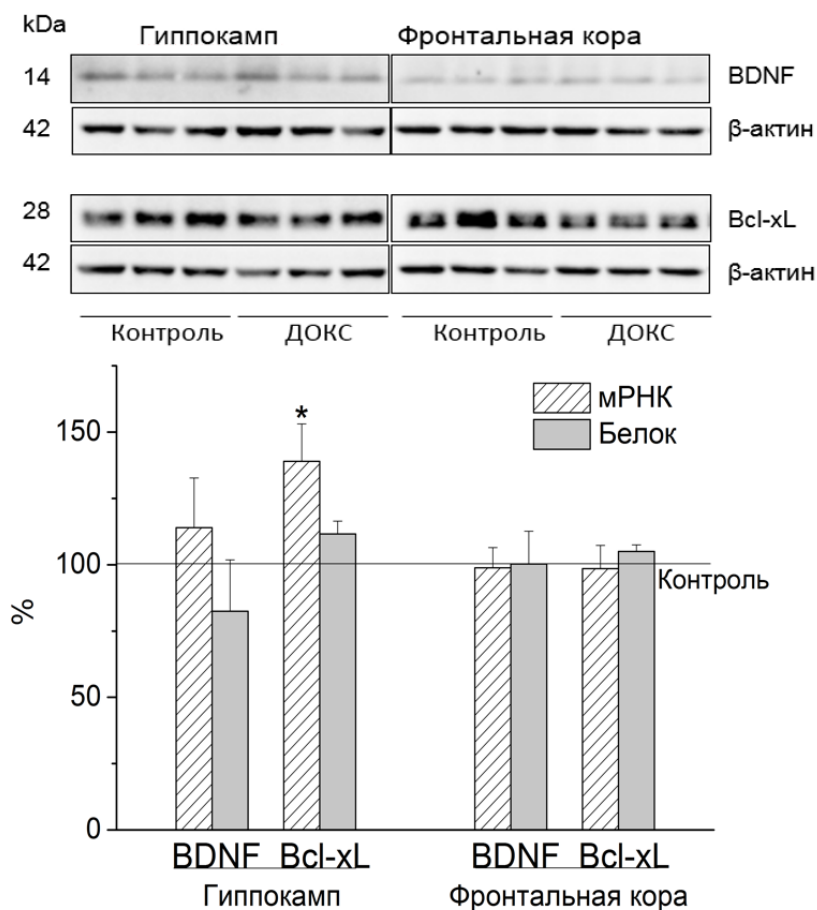


Рисунок 5. Влияние введения ДОКС в течение 7 дней на уровни мРНК и белков BDNF и Vcl-xL в гиппокампе и фронтальной коре. * – $p < 0.05$ по сравнению с контрольными животными. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%. Для гиппокампа и фронтальной коры показаны репрезентативные полоски иммуноблота.

Между продолжительностью активного плавания в тесте Порсолта и уровнем белка Vcl-xL в гиппокампе обнаружена достоверная положительная корреляция (рисунок 6; $r = 0.71$, $p < 0.01$, $n = 15$), что может свидетельствовать о вовлечении повышения уровня анти-апоптозного белка в транзиторное увеличение после ДОКС двигательной активности в тесте Порсолта и умеренное антидепрессивное действие антибиотика.

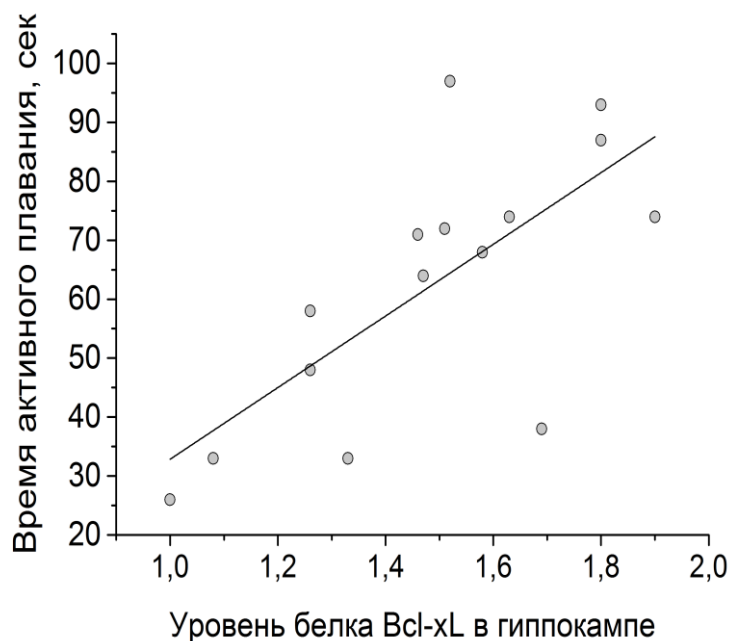


Рисунок 6. Корреляция между уровнем анти-апоптозного белка Bcl-xL в гиппокампе и временем активного плавания в тесте принудительного плавания.

Результаты этой части работы свидетельствуют, что ДОКС может умеренно влиять на поведение и регуляторы нейропластичности нормальных животных. Эти эффекты антибиотика наблюдались после непродолжительных введений и отсутствовали после более длительных воздействий.

В следующей серии экспериментов выяснялось, может ли ДОКС влиять на поведение и факторы нейропластичности в условиях активированного ЛПС нейровоспаления, рассматриваемого в настоящее время среди причин, провоцирующих психопатологии.

3.2. Влияние введения ЛПС на прирост веса тела животных, вес селезенки, поведение и уровни белков регуляторов нейропластичности в мозге

3.2.1. Влияние введения ЛПС в течение 14 дней на прирост веса тела животных и вес селезенки

Прирост веса тела

Одним из свидетельств, указывающим на развитие воспалительных процессов в организме, считается снижение прироста веса тела животных, получавших ЛПС, по сравнению с контрольной группой (Zhong et al., 2018). Оценивая прирост веса тела

животных после введения ЛПС в течение двух недель, было обнаружено снижение прироста животных в течение всего периода наблюдения ($F_{1,22} = 18.22$, $p < 0.001$ (рисунок 7).

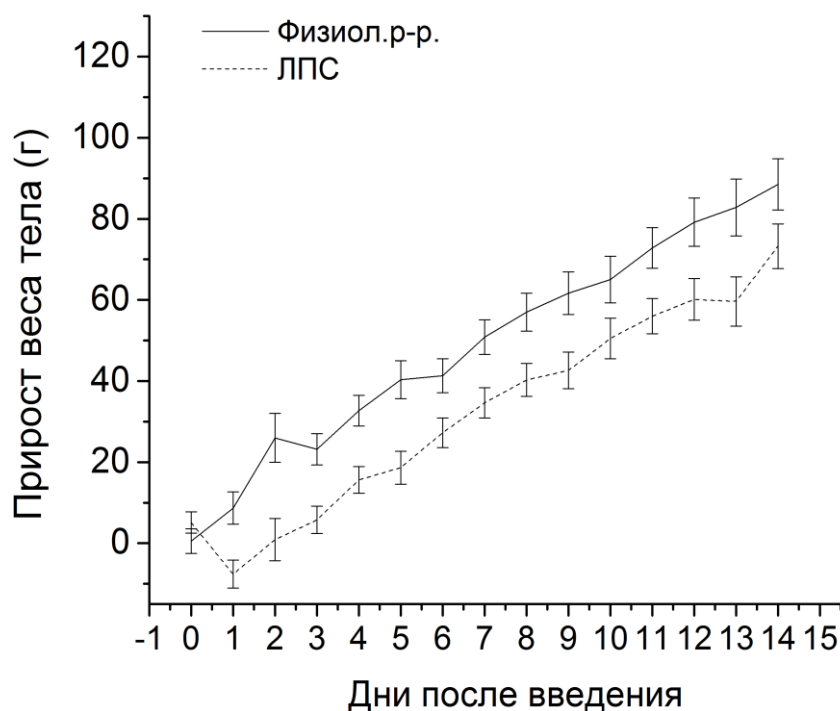


Рисунок 7. Изменение прироста веса тела животных в течение двухнедельного введения ЛПС (0 – первый день введения). * – $p < 0.05$ по сравнению со значением у животных получавших инъекции физиологического раствора.

Вес селезенки

Ключевым органом, отвечающим за общий иммунный ответ организма, в том числе и на ЛПС, является селезенка. Поэтому мы выбрали вес этой железы в качестве показателя системного ответа организма на введение эндотоксина. Вес селезенки значительно увеличивался после введения ЛПС независимо от продолжительности введения ($p < 0.05$) (рисунок 8). Увеличение веса этого органа в ответ на повторные введения ЛПС продемонстрировано в работах многих исследователей, например, у мышей после введения ЛПС в течение 13 недель (Krishna et al., 2016). Этот ответ селезенки на введение эндотоксина может исчезать после более продолжительного воздействия, что подтверждается отсутствием

изменений веса селезенки в работе процитированных выше авторов после введения ЛПС в течение 25 недель (Krishna et al., 2016).

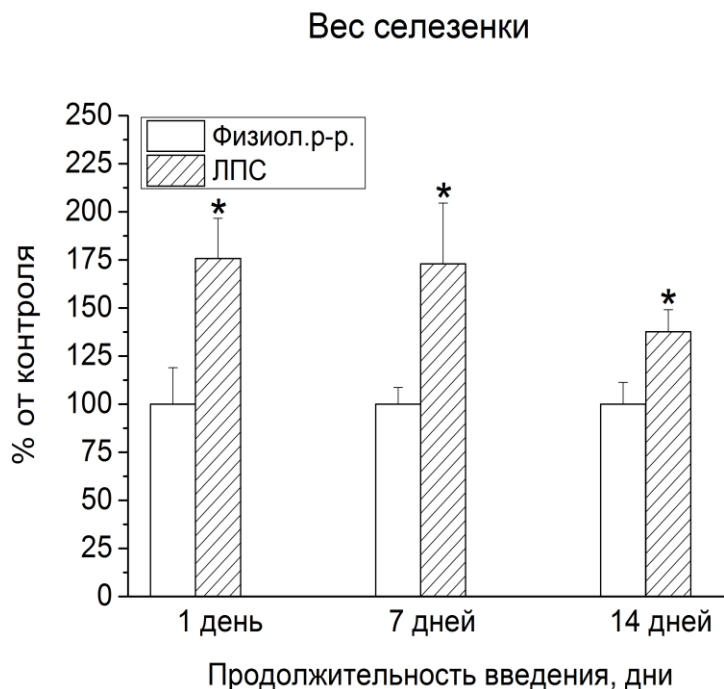


Рисунок 8. Вес селезенки взрослых самцов крыс после введения ЛПС однократно, в течение 7 или 14 дней; * – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции физиологического раствора. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%.

3.2.2. Влияние введения ЛПС однократно, в течение 7 и 14 дней на параметры нейровоспаления.

Системное введение ЛПС может индуцировать иммунные и провоспалительные ответы в ЦНС. В результате этой индукции развивается так называемое нейровоспаление, которое характеризуется активацией микроглии, резидентных иммунных клеток головного мозга, полагаемых причиной ослабления нейропластичности и нейродегенеративных нарушений (Block and Hong 2005). Для определения влияния введения ЛПС на активацию микроглии, мы измерили уровень маркерного белка Iba-1 в гиппокампе после однократного, в течение 7 и 14 дней введения. Оценивая уровни белков, мы не обнаружили достоверного изменения маркера микроглиальных клеток Iba-1 относительно контроля ни в один из сроков введения ЛПС (рисунок 9).

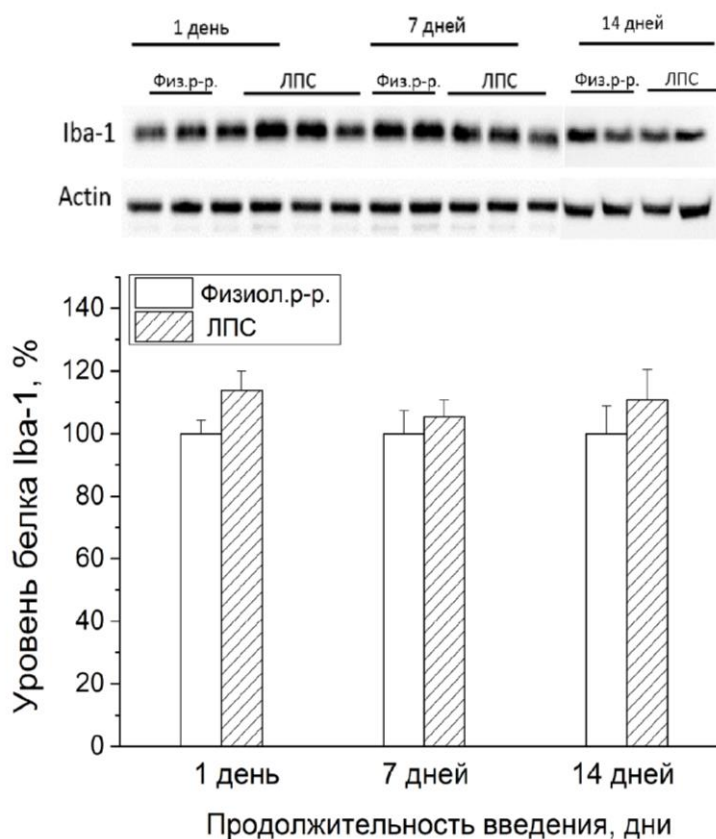


Рисунок 9. Уровень маркерного белка Iba-1 в гиппокампе после введения ЛПС однократно, в течение 7 и 14 дней. * – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции физиологического раствора. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%. Для гиппокампа показаны репрезентативные полоски иммуноблота.

В то же время, как показано на рисунке 10, после введения ЛПС в течение 14 дней обнаружено достоверное ($p < 0.05$) увеличение уровня белка Iba-1 в префронтальной коре, миндалине, гипоталамусе, среднем мозге и стволе (рисунок 10).

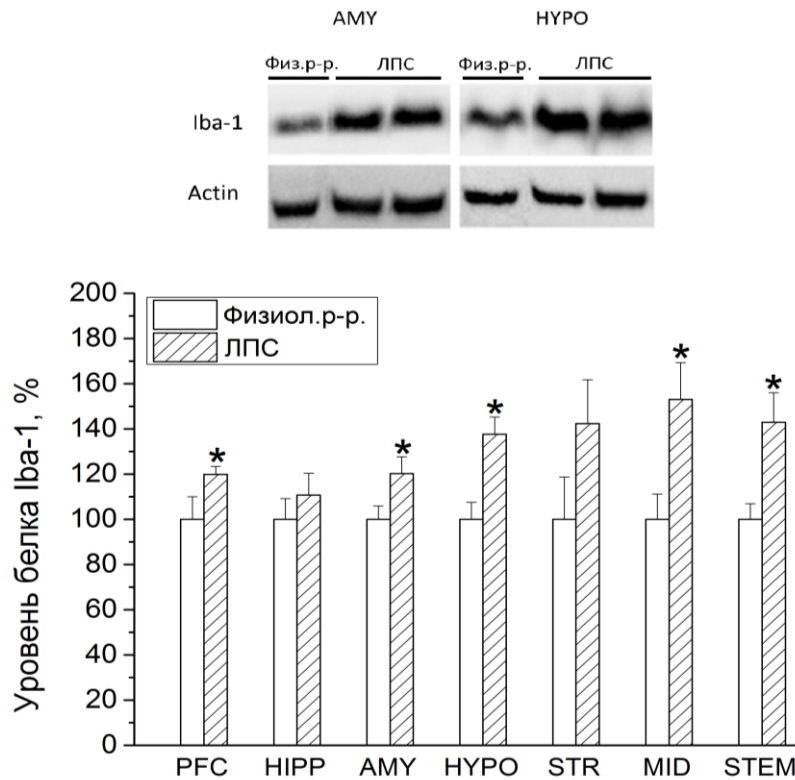


Рисунок 10. Уровень маркерного белка Iba-1 в отделах мозга после введения ЛПС в течение 14 дней. PFC-префронтальная кора; HIPP-гиппокамп; AMY-миндалина; HYPO-гипоталамус; STR-стриатум; MID-средний мозг; STEM-ствол. * – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции физиологического раствора. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%. Для миндалины и гипоталамуса показаны репрезентативные полосы иммуноблота.

3.2.3. Влияние введения ЛПС однократно, а также в течение 7 и 14 дней на поведение животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта

ЛПС, который был использован в работе для активации периферической иммунной системы, индуцировал ряд сходных с полученными предшествующими исследователями поведенческих эффектов, включающих, прежде всего, угнетение двигательной активности и повышение тревожности.

Наиболее часто для оценки двигательной активности грызунов в тесте ПКЛ используют количество вставаний на задние лапы в закрытых рукавах лабиринта (Cruz et al., 1994). Введение ЛПС однократно, а также в течение 14 дней оказало угнетающее влияние на двигательную активность животных, что проявлялось

достоверным снижением количества вставаний на задние лапы ($p < 0.05$) (рисунок 11).

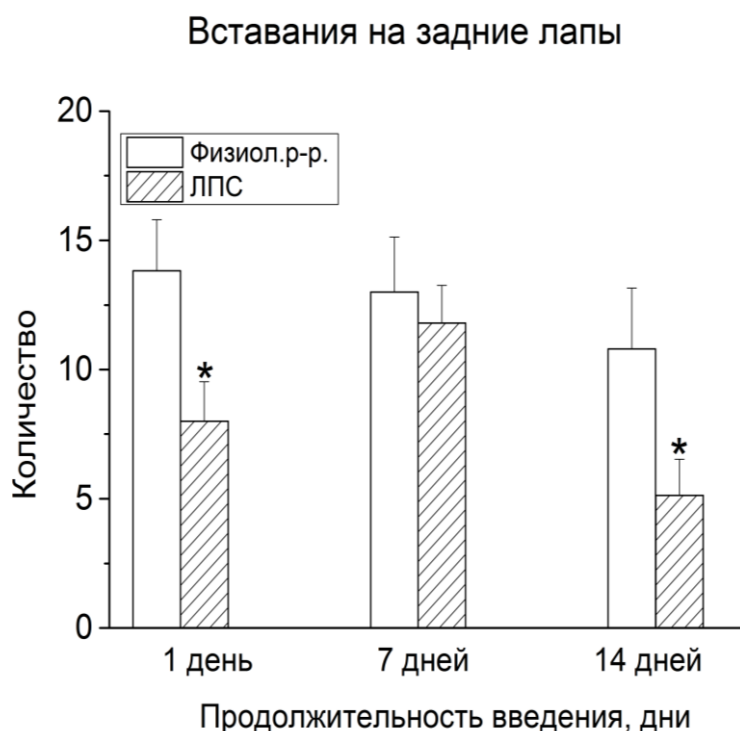


Рисунок 11. Влияние введения ЛПС однократно, в течение 7 или 14 дней на количество вставаний на задние лапы в тесте ПКЛ; * – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор.

В связи с выявленным влиянием ЛПС на двигательную активность животных, для оценки их тревожности в тесте ПКЛ был выбран не зависящий, в отличие от классического показателя - количества входов в открытые рукава, от двигательной активности, другой, также ассоциированный с уровнем страха показатель – количество каловых болюсов (Archer, 1973; Clinton et al., 2014). После введения ЛПС однократно и в течение 7 дней не влияло на количество каловых болюсов, однако длительное введение в течение двух недель достоверно увеличивало их число ($p < 0.05$) (рисунок 12).

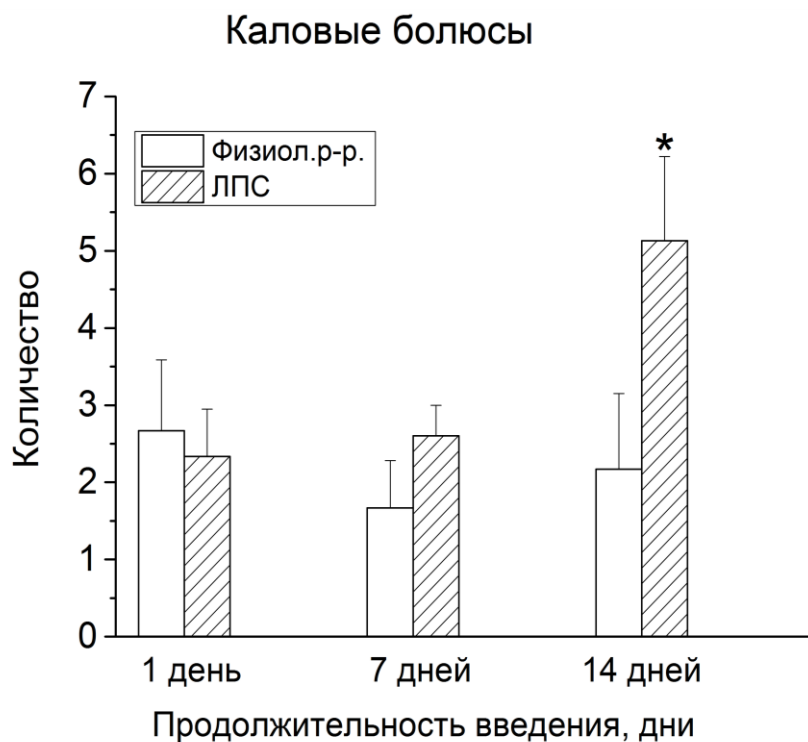


Рисунок 12. Влияние введения ЛПС однократно, а также в течение 7 и 14 дней на количество каловых болюсов животных в тесте ПКЛ. * – $p < 0.05$ по сравнению с контрольными животными, получавшими инъекции физиологического раствора.

Значение классического показателя тревожности – число входов в открытые рукава, не различалось между группами как после однократного, так и в течение 7 или 14 дней введения ЛПС (рисунок 13), что могло быть обусловлено влиянием эндотоксина на двигательную активность животных, как было показано на рисунке 11 по количеству вставаний на задние лапы в тесте ПКЛ.

Количество входов в открытые рукава

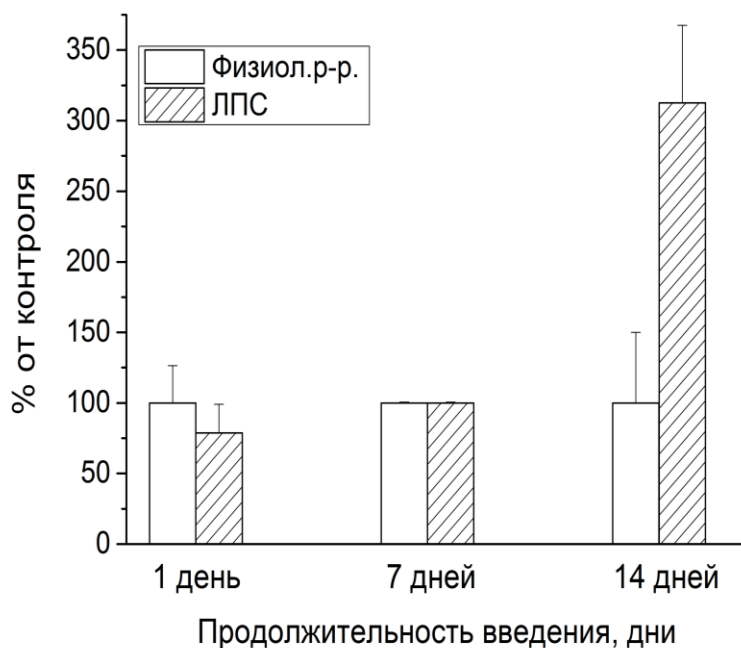


Рисунок 13. Влияние введения ЛПС однократно и в течение 7 и 14 дней на количество входов в открытые рукава в тесте ПКЛ. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%.

Таким образом, в зависимости от продолжительности введения, ЛПС оказывал в тесте ПКЛ угнетающее влияние на двигательную активность и провоцировал развитие тревожного состояния у животных. Наиболее устойчивые изменения фиксировались после 14-дневного введения.

3.2.4. Влияние введения ЛПС однократно и в течение 14 дней на поведение животных в тесте принудительного плавания

После однократного, а также в течение 14 дней введения эндотоксина не обнаружено изменений в продолжительности пассивного поведения в тестовой сессии теста Порсолта по сравнению с контрольными животными, получавшими инъекции физиологического раствора (рисунок 14). Эти наши результаты не согласуются с опубликованными данными единственного похожего исследования (Mello et al., 2013). В этой работе однократное введение ЛПС повышало через сутки после введения, уровни провоспалительных цитокинов в крови и увеличивало продолжительность пассивного поведения в тесте Порсолта. Одной из возможных причин расхождения данных двух работ – это использование разных

грызунов, если в нашей работе это были крысы, то у Мелло с соавторами (Mello et al., 2013) – мыши.

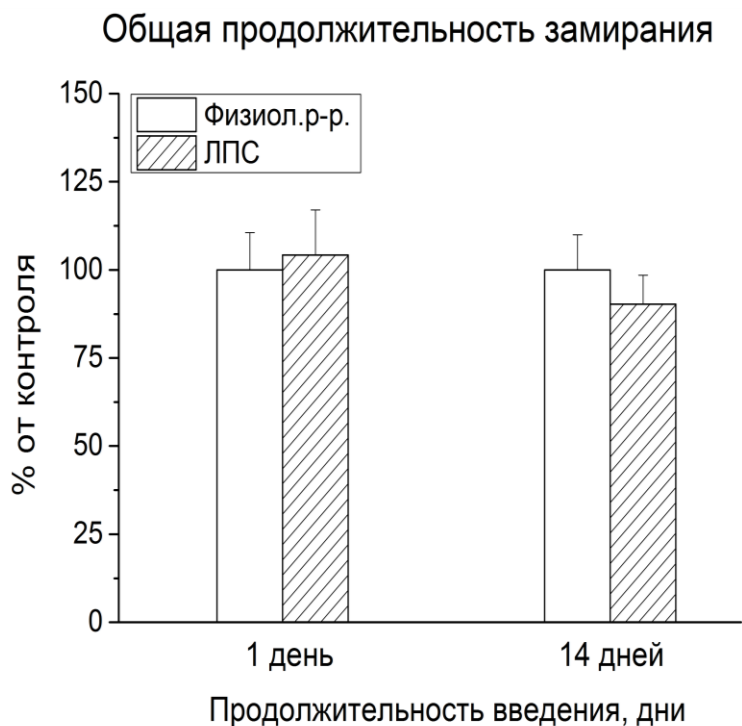


Рисунок 14. Влияние введения ЛПС однократно, а также в течение 14 дней на общую продолжительность замирания в тесте принудительного плавания. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%.

Таким образом, эндотоксин, вне зависимости от продолжительности введения, не повлиял на поведение животных в тесте Порсолта. Подобное отсутствие эффекта, объясняемое разными причинами, включающими развитие поведенческой толерантности к повторяющимся инъекциям ЛПС, продемонстрировано также в ряде работ других исследователей.

3.2.4. Влияние введения ЛПС однократно, в течение 7 и 14 дней на показатель ангедонии – потребление сахарозы животными

Поскольку отсутствие значительного влияния ЛПС на поведение в тесте Порсолта могло быть связано с влиянием эндотоксина на двигательную активность, для оценки депрессивно-подобного состояния животных был использован другой показатель – ангедония, считающийся ключевым симптомом клинической депрессии. Для анализа этого показателя наиболее распространенным является

использование теста на потребление сладкой жидкости, где снижение потребления воды с сахаром считается проявлением ангедонии у грызуна (Hasler et al., 2004). Потребление сахарозы значительно не менялось после однократного или в течение 7 дней введения ЛПС, но было достоверно снижено после введения эндотоксина в течение 14 дней: Student t -test (10) = 3.73; $p < 0.05$ (рисунок 15). По общему объему потребляемой жидкости группы животных не различались ни в один из сроков исследования (рисунок 16).

Эти данные свидетельствуют, что введение ЛПС в течение двух недель провоцировало развитие депрессивно-подобного состояния у животных, на что указывало достоверное уменьшение предпочтения сахарозы.

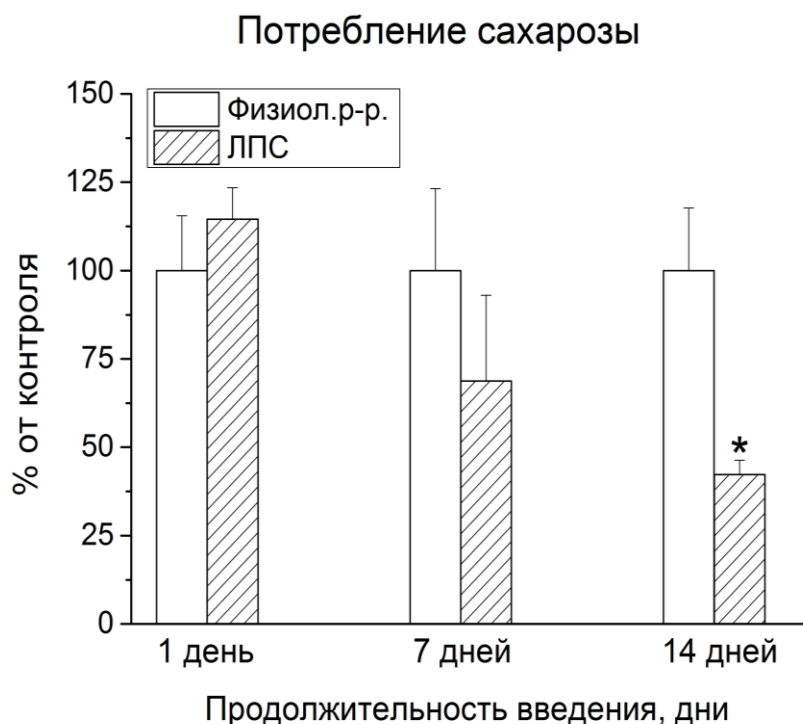


Рисунок 15. Влияние введения ЛПС однократно, а также в течение 7 и 14 дней на процент потребления сахарозы животными. * – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции физиологического раствора. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%.

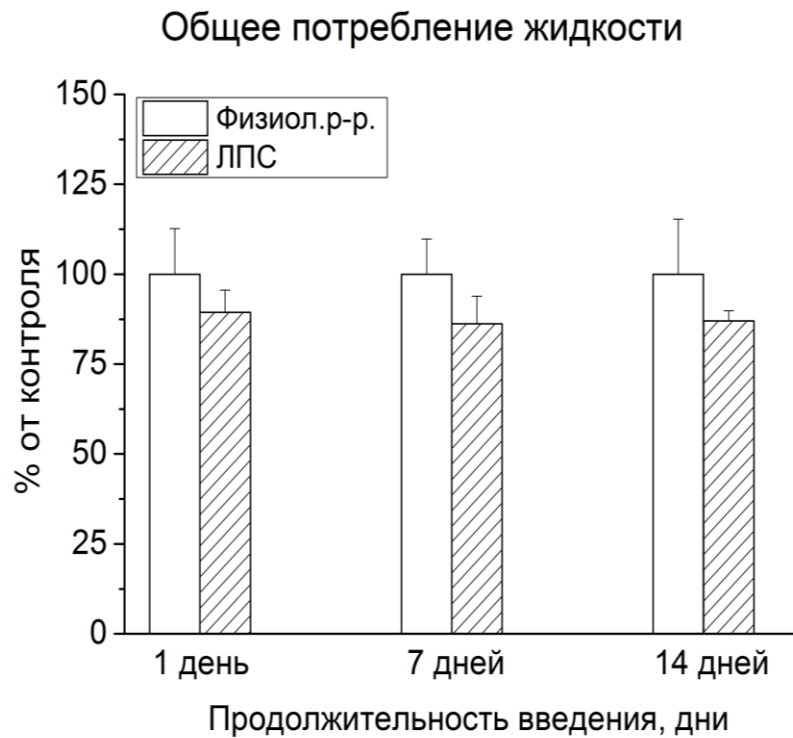


Рисунок 16. Влияние введения ЛПС однократно, а также в течение 7 и 14 дней на общее потребление жидкости животными. Данные представлены в процентах по отношению к контролю, взятому за 100%.

Таким образом, ЛПС, в зависимости от продолжительности введения, оказывал в тесте ПКЛ угнетающее влияние на двигательную активность и повышал тревожность животных. Анализ потребления сахарозы после введения эндотоксина выявило его провоцирующее влияние на развитие депрессивно-подобного состояния. Наиболее устойчивые изменения фиксировались после 14-дневного введения. Повышение тревожности и индукция депрессивно-подобного состояния эндотоксином, согласующееся с результатами предшествующих работ других авторов, связывают с его провоспалительным действием.

3.3. Влияние совместного введения ДОКС и ЛПС на прирост веса тела и поведение животных, показатели периферического и центрального провоспалительного ответов, а также уровни белков регуляторов нейропластичности в мозге

3.3.1. Влияние введения в течение 14 дней ДОКС на вызванные ЛПС изменения прироста веса тела и селезенки

Прирост веса тела

Параллельное с ЛПС введение ДОКС не повлияло на индуцированное ЛПС снижение прироста веса тела: общий эффект ДОКС ($F_{1,22} = 1.02, p > 0.1$); общий эффект от взаимодействия ЛПС ДОКС ($F_{1,22} = 0.07$) (рисунок 17).

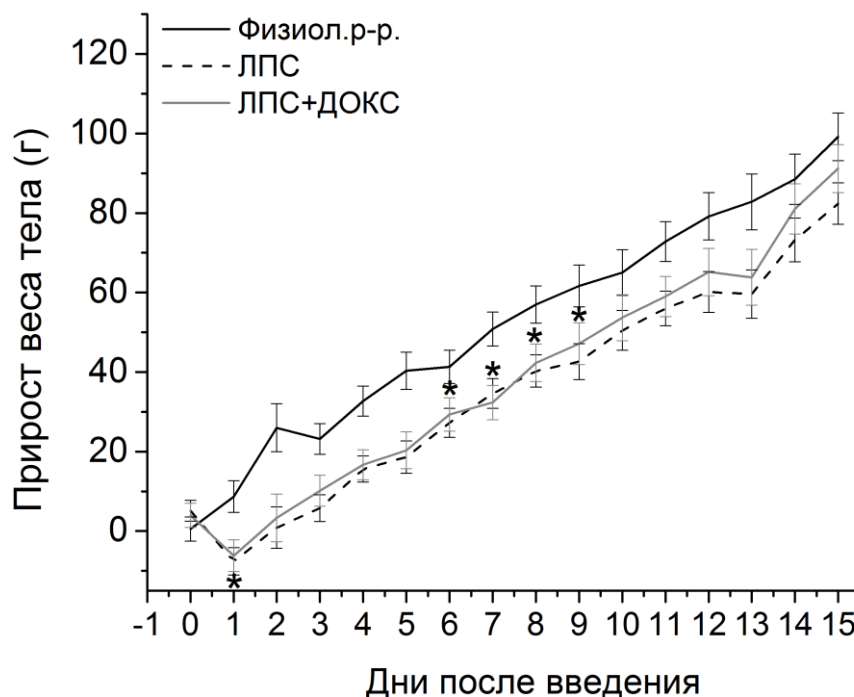


Рисунок 17. Изменение прироста веса тела животных в течение двухнедельного введения ЛПС отдельно и совместно с ДОКС (0 – первый день введения). * – $p < 0.05$ по сравнению животными, получавшими инъекции ЛПС.

Вес селезенки

Для выяснения влияния ДОКС на это увеличение веса селезенки, антибиотик вводили в течение 14 дней совместно с ЛПС. В этих исследованиях было обнаружено, что ДОКС достоверно предотвращал вызванное эндотоксином увеличение веса селезенки животных ($F_{1,22} = 25.77, p < 0.01$) (рисунок 18).

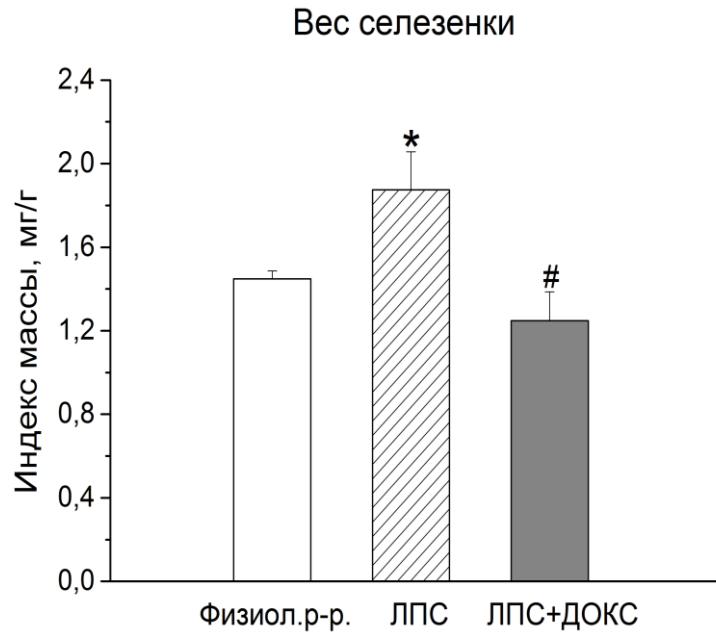


Рисунок 18. Вес селезенки взрослых самцов крыс после введения ЛПС в течение 14 дней отдельно и совместно с ДОКС; * – $p < 0.05$ по сравнению с контрольными животными, получавшими инъекции физиологического раствора; # – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции ЛПС.

Полученные данные свидетельствующие о наличии периферического воспаления у групп животных, получавших ЛПС в течение двух недель, предотвращалось введением антибиотика ДОКС совместно с ЛПС.

3.3.2. Влияние введения в течение 14 дней ДОКС на индуцированные ЛПС изменения поведения животных в тесте приподнятого крестообразного лабиринта

Индуцированные введением эндотоксина достоверное ($p < 0.05$) уменьшение двигательной активности (по количеству вставаний на задние лапы в закрытых рукавах лабиринта ПКЛ) было предотвращено после совместного с ЛПС введения ДОКС ($F_{1,22} = 7.58$, $p < 0.05$), также вызванное увеличение тревожности животных (по количеству каловых болюсов) ослаблялось совместным с эндотоксином введением ДОКС: ($F_{1,22} = 4.91$, $p < 0.05$) (рисунок 19).

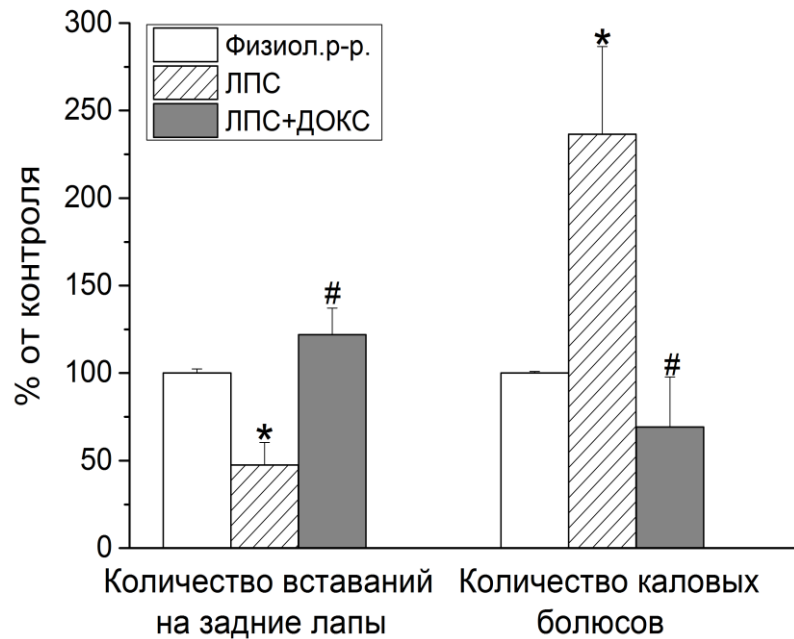


Рисунок 19. Влияние введения ЛПС в течение 14 дней отдельно и совместно с ДОКС на количество вставаний на задние лапы и количество каловых болюсов в тесте ПКЛ. * – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции физиологического раствора; # – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции ЛПС. Данные представлены в процентах по отношению к контролю, взятому за 100%.

Результаты теста ПКЛ показывают, что негативные поведенческие эффекты эндотоксина, оказывающие угнетающее влияние на двигательную активность и повышение тревожности животных, предотвращались после совместного введения с ЛПС ДОКС.

3.3.3. Влияние ЛПС, введенного отдельно и совместно с ДОКС однократно и в течение 14 дней на поведение в тесте принудительного плавания

Совместное введение ДОКС и ЛПС в течение 14 дней оказало на уровне тенденции антидепрессивно-подобное действие в тесте Порсолта. По сравнению с животными, которым вводили только ЛПС, совместное введение препаратов умеренно снижало общую продолжительность пассивного поведения: Student t -test (9) = 2.0004; $p = 0.076$ (рисунок 20).

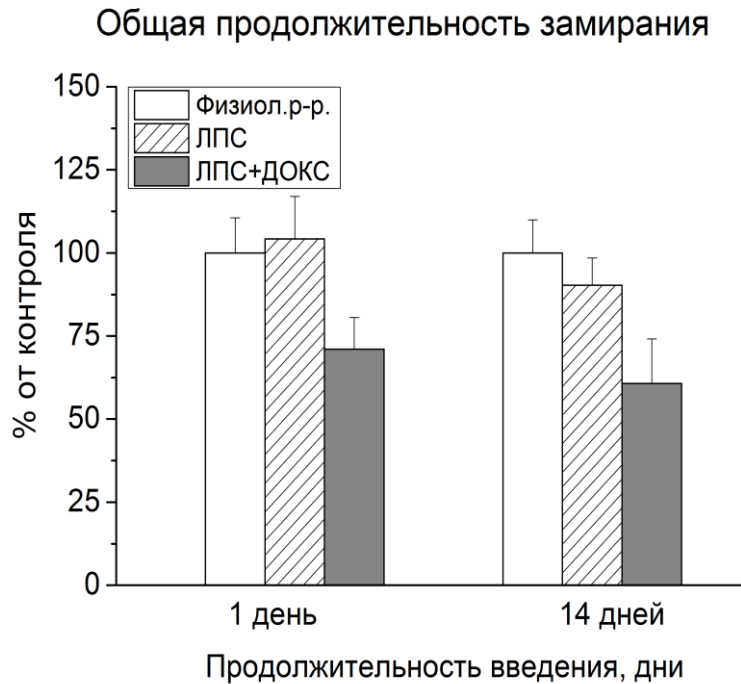


Рисунок 20. Влияние ЛПС, введенного отдельно и совместно с ДОКС однократно, а также в течение 14 дней на общую продолжительность замирания. Данные представлены в процентах по отношению к контролю, взятому за 100%.

На антидепрессивный эффект совместного введения ДОКС и ЛПС также указывает достоверное увеличение продолжительности активного плавания в тесте Порсолта ($F_{1,16} = 0.04$, $p < 0.05$) (рисунок 21). Данная тенденция к повышению антидепрессивной активности, наблюдаемая в нашей работе после ДОКС, согласуется с результатами исследования, в которой оценивался эффект ДОКС на депрессивно-подобное поведение у мышей (Mello et al., 2013). В этой работе, ДОКС, который был введен однократно до введения ЛПС, предотвращал вызванное эндотоксином увеличение продолжительности замирания в тесте Порсолта.

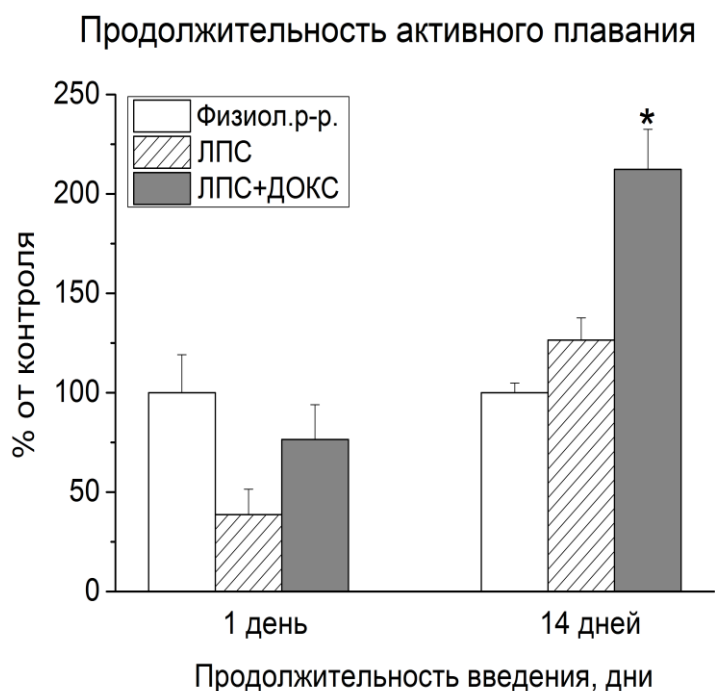


Рисунок 21. Влияние введения ЛПС отдельно и совместно с ДОКС однократно и в течение 14 дней на продолжительность активного плавания животных (Climbing). * – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции ЛПС. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%.

Таким образом, было обнаружено, что введение в течение двух недель ДОКС при совместном введении с эндотоксином демонстрировал тенденцию к антидепрессивно-подобному действию в тесте принудительного плавания Порсолта по уменьшению общей продолжительности замирания и увеличению активного плавания.

3.3.4. Влияние введения ДОКС на вызванное ЛПС снижение потребление сахарозы животными.

Совместное с ЛПС введение ДОКС не повлияло на потребление сахарозы после однократного или в течение 7 дней введения, но оказало предотвращающее достоверное снижение ($p < 0.05$) потребления сахарозы животными, вызванное ЛПС, после 14-дневного введения (рисунок 22). Замедление развития этого эффекта антибиотиком ДОКС обнаружено впервые.

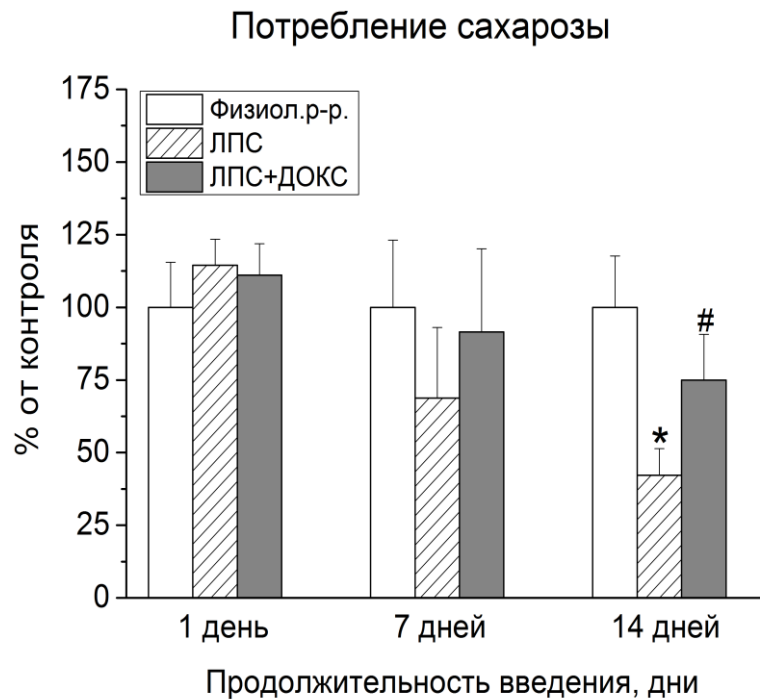


Рисунок 22. Влияние введения ЛПС одного и совместно с ДОКС однократно, а также в течение 7 и 14 дней на процент потребления сахарозы животными; * – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции физиологического раствора. # – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции ЛПС. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%.

3.3.5. Влияние введения ДОКС и ЛПС в течение 14 дней на параметры нейровоспаления.

Для оценки влияния двухнедельного введения ЛПС на активацию нейровоспаления были определены уровни белков маркера микроглиальных клеток Iba-1 и провоспалительного фактора MMP-9.

Введение ЛПС значительно повысило ($p < 0.05$) уровень белка Iba-1 в большинстве исследованных отделов мозга: префронтальной коре, миндалине, гипоталамусе, среднем мозге, стволе, но не в стриатуме и гиппокампе (рисунок 23). Данный результат согласуется с работами, где были показаны повышенные уровни белка Iba-1 и провоспалительных цитокинов в отделах мозга животных после острого и хронического введения ЛПС (Dang et al., 2018; Zhao et al., 2019; Shishkina et al., 2019). Введение в течение двух недель одного ДОКС не повлияло на уровень белка Iba-1 в мозге, однако, введение антибиотика в течение этого периода совместно с ЛПС значительно ослабило индуцированное эндотоксином повышение

уровня белка Iba-1 в ряде областей мозга, включающих миндалину ($F_{1,22} = 8.22, p < 0.01$), гипоталамус ($F_{1,22} = 7.45, p < 0.05$) и средний мозг ($F_{1,21} = 5.21, p < 0.05$). Эти данные согласуются с опубликованными результатами о способности ДОКС оказывать угнетающее влияние на активацию микроглии и число активированных микроглиальных клеток в гиппокампе (Santa-Cecília et al., 2016).

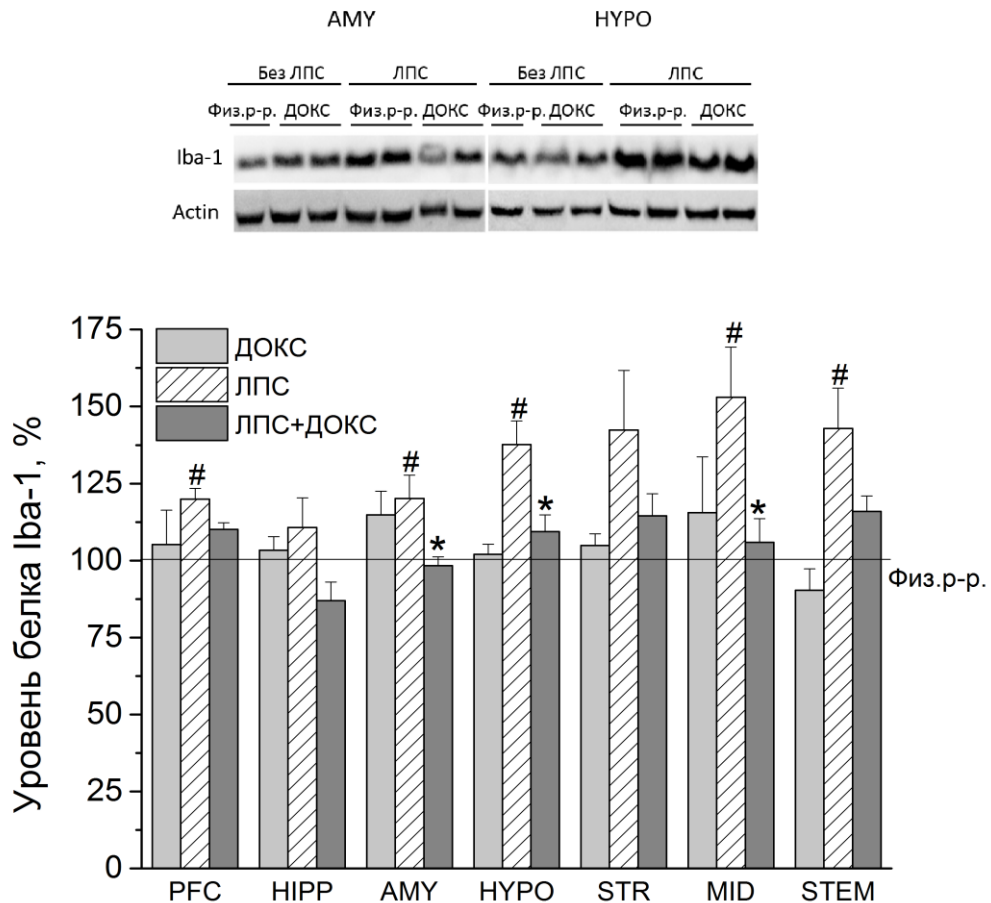


Рисунок 23. Уровень белка Iba-1 в отделах мозга после введения ДОКС и ЛПС отдельно или совместно в течение 14 дней. PFC-префронтальная кора, HIPPO-гиппокамп, AMY-миндалины, HYPO-гипоталамус, STR-стриатум, MID-средний мозг, STEM-ствол. # – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции физиологического раствора. * – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции ЛПС. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%. Для миндалины и гипоталамуса показаны репрезентативные полоски иммуноблота.

Активация нейровоспаления, прежде всего в миндалине, играющей ключевую роль в формировании эмоций и в частности страха, может вовлекаться в угнетение

двигательной активности и увеличение тревожности животных после ЛПС. Были обнаружены достоверные корреляции, между поведенческими параметрами и уровнем белка Iba-1 в миндаляне. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие достоверной отрицательной корреляции между количеством вставаний на задние лапы ($r = 0.44$, $p < 0.05$) (рисунок 22А)) и положительной корреляции между количеством каловых болюсов ($r = 0.52$, $p < 0.01$) (рисунок 24Б)) в тесте ПКЛ и уровнем маркерного белка активированной микроглии Iba-1 в миндаляне. Выявленная корреляция позволяет предполагать возможное вовлечение индуцированного ЛПС нейровоспаления в миндаляне и его предотвращения совместным введением ДОКС в изменение этими воздействиями.

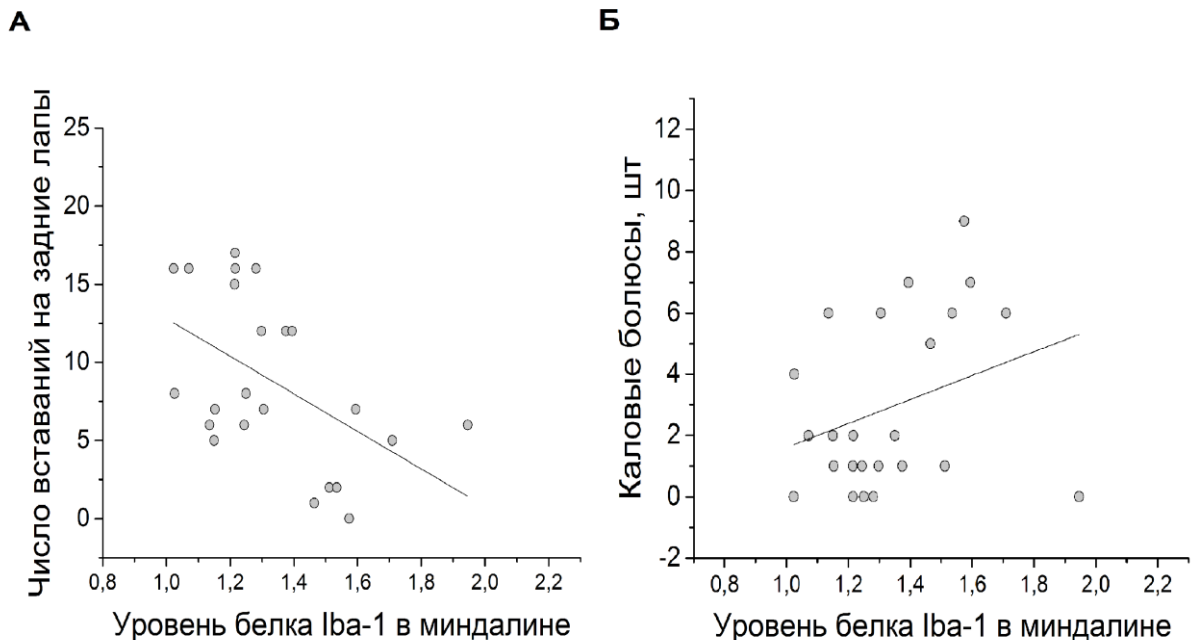


Рисунок 24. Корреляции, обнаруженные между поведенческими параметрами и уровнем маркерного белка активированной микроглии Iba-1 в миндаляне; А) отрицательная корреляция между количеством вставаний на задние лапы в тесте ПКЛ и уровнем белка Iba-1 в миндаляне; Б) положительная корреляция между количеством каловых болюсов и уровнем белка Iba-1 в миндаляне.

Определение уровня белка другого ассоциируемого с провоспалительными процессами фактора, фермента ММР-9, также выявило достоверное повышающее влияние ЛПС на этот провоспалительный параметр в миндаляне ($F_{1,21} = 4.39$, $p <$

0.05. Однако в отличие от белка Iba-1, индуцированное ЛПС повышение уровня MMP-9 не ослаблялось совместным с ЛПС введением ДОКС (рисунок 25А), несмотря на то, что ДОКС является мощным ингибитором MMP-9, способным через этот механизм предотвращать гибель клеток в гиппокампе после глобальной церебральной ишемии (Lee et al., 2009). Вместе с тем, повышение уровня этого провоспалительного фактора, также, как и уровня белка Iba-1, вовлекается в повышение тревожности после эндотоксина. Значительная положительная корреляция, выявленная между уровнями белка MMP-9 в миндалях и количеством каловых болюсов в тесте ПКЛ ($r = 0.50$, $p < 0.05$), свидетельствует о возможной связи, индуцированного ЛПС повышения тревожности с увеличением уровня MMP-9 в миндалях (рисунок 25Б).

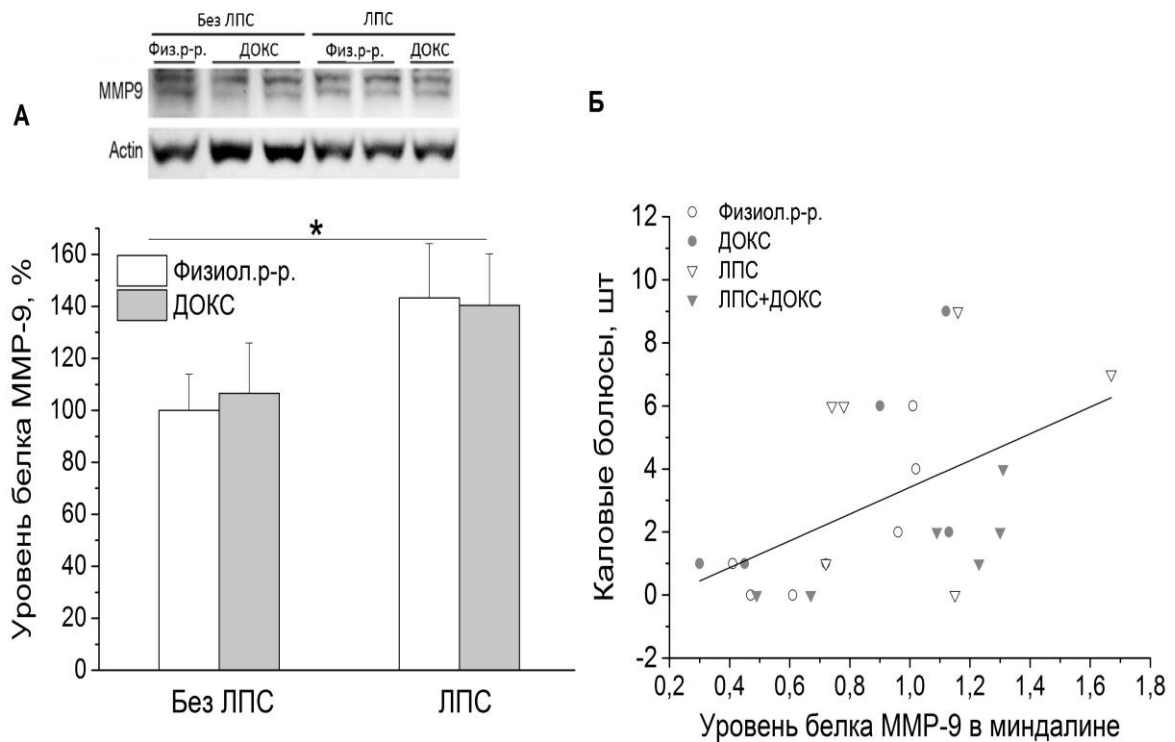


Рисунок 25. А) Влияние введения ЛПС и ДОКС в течение 14 дней, отдельно или совместно, на уровень белка MMP-9 в миндалях. * – $p < 0.05$ по сравнению с животными получавшими инъекции физиологического раствора. Данные представлены в процентах к контролю, взятому за 100%. Для миндаля показаны репрезентативные полосы иммуноблота. Б) Достоверная положительная корреляция между уровнем белка MMP-9 в миндалях и количеством каловых болюсов в тесте ПКЛ.

Таким образом, введение в течение двух недель ЛПС активировало нейровоспаление, что могло явиться причиной угнетения двигательной активности и повышения тревожности. Совместное с ЛПС введение ДОКС предотвращало индуцированное ЛПС повышение уровня белка Iba-1 в нескольких областях мозга.

3.3.6. Влияние введения ДОКС и ЛПС отдельно и совместно в течение 14 дней на уровни белков BDNF и Vcl-xL в отделах мозга

Активация иммунной системы может сопровождаться снижением нейротрофической активности. Например, в ряде областей коры головного мозга наблюдалось значительное снижение экспрессии гена и белка BDNF в гиппокампе крыс после введения ЛПС или провоспалительных цитокинов (Guan and Fang, 2006; Zhang et al., 2015). В отличие от этих результатов, в нашей работе введение ЛПС и ДОКС отдельно или совместно не оказало значительного влияния на уровни белка BDNF в отделах мозга, включающих гиппокамп (рисунок 26).

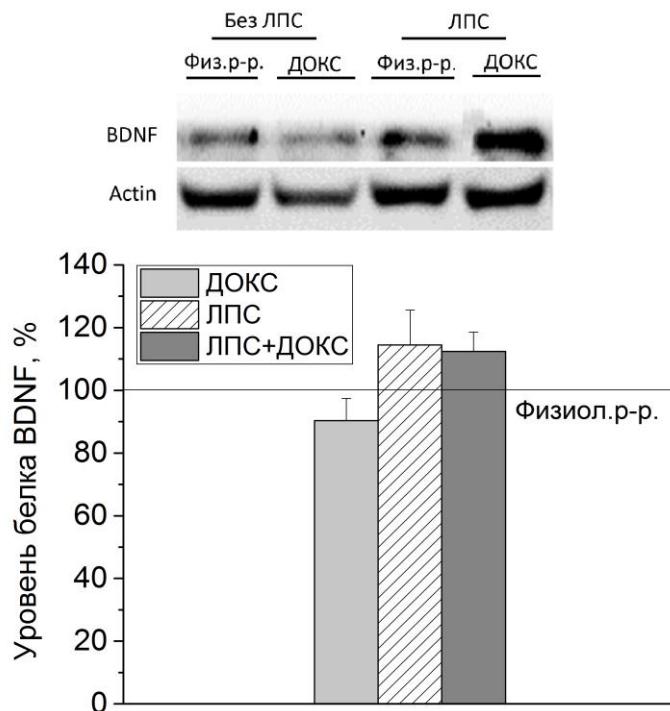


Рисунок 26. Уровень белка BDNF в гиппокампе после введения ДОКС и ЛПС отдельно или совместно в течение 14 дней. Данные представлены в процентах по отношению к контролю, взятому за 100%. Для гиппокампа показаны репрезентативные полоски иммуноблота.

В отличие от BDNF, уровень белка Bcl-xL в ответ на введение ЛПС значительно снижался в гипоталамусе и стриатуме, в то время как совместное с ЛПС введение ДОКС предотвращало эти эффекты эндотоксина ($F_{1,21} = 13.08$, $p < 0.01$) (рисунок 27). Ослабление угнетающего влияния ЛПС на уровень анти-апоптозного белка Bcl-xL, обнаруженное при его совместном введении с ДОКС, может представлять один из механизмов предотвращения обусловленных эндотоксином негативных психоэмоциональных проявлений.

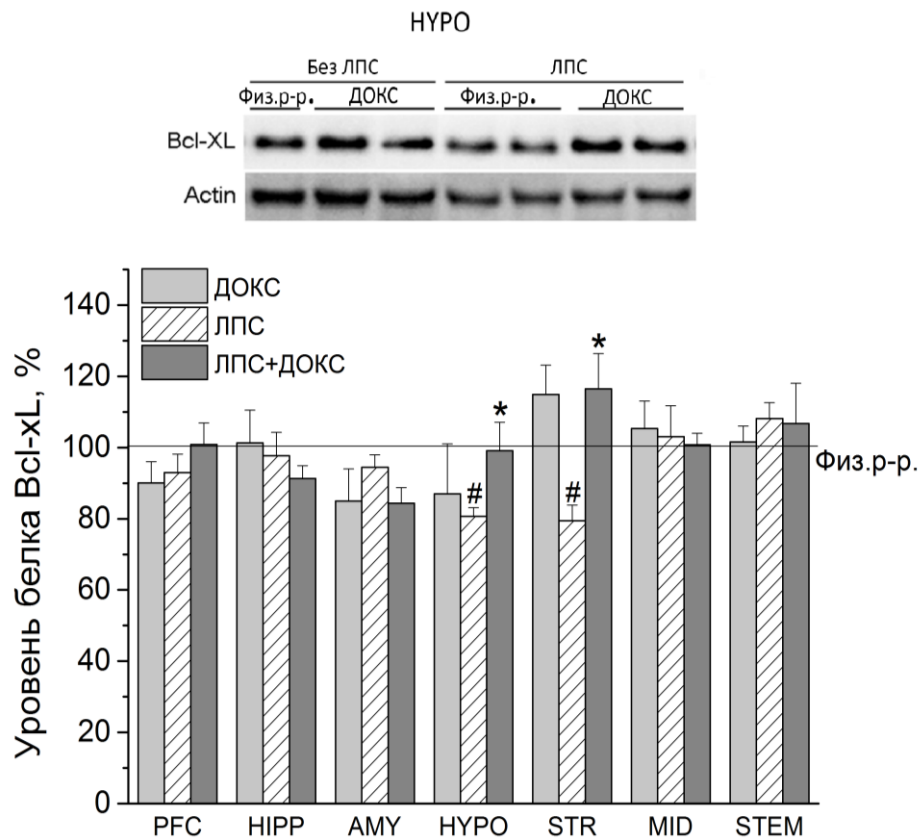


Рисунок 27. Уровень белка Bcl-xL в отделах мозга после введения ДОКС и ЛПС отдельно или совместно в течение 14 дней. PFC-префронтальная кора, HIPP-гиппокамп, AMY-миндалина, HYP0-гипоталамус, STR-стриатум, MID-средний мозг, STEM-ствол. # – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции физиологического раствора. * – $p < 0.05$ по сравнению с животными, получавшими инъекции ЛПС. Данные представлены в процентах по отношению к контролю, взятому за 100%. Для гипоталамуса показаны репрезентативные полоски иммуноблота.

В целом, полученные данные показывают, что ДОКС способен ослаблять индуцированное ЛПС эмоциональное поведение, подавляя активацию микроглиальных клеток в нескольких областях мозга, также антибиотик предотвращал вызванные проапоптотические изменения в головном мозге, повышая уровень анти-апоптозного белка Bcl-xL. Также было обнаружено, что одним из механизмов тревожного поведения, вызванного введением ЛПС, могут быть увеличенные уровни белка ММР-9 в миндалине.

Глава 4. Обсуждение

Целью данной работы явилось выяснение влияния ДОКС, широко используемого в клинической практике, обладающего, помимо антибактериального, также противовоспалительным действием, на тревожность и депрессивно-подобное поведение животных в норме и условиях индуцированного ЛПС нейровоспаления, а также оценка роли факторов нейровоспаления и нейропластичности в возможных поведенческих эффектах ЛПС и антибиотика.

Для оценки поведенческих эффектов препаратов использовали общепринятые тесты. Уровень тревожности животных определяли в тесте ПКЛ (Walf and Frye, 2007), который позволяет также определять и их двигательную активность. Депрессивно-подобное состояние анализировали в тестах принудительного плавания (тест Порсолта) и потребления сахарозы.

Исследование эффектов ДОКС в тесте ПКЛ выявило зависимое от продолжительности введения влияние антибиотика на тревожность. Непродолжительное, в течение 4 дней, введение ДОКС, судя по снижению значения классического оценочного показателя – количества входов в открытые рукава, увеличивало тревожность животных, эффект, который полностью нивелировался при продолжении (до двух недель) введения препарата. Транзиторный анксиогенный эффект антибиотика сопровождался также кратковременным снижением прироста веса тела. Полученные в работе результаты после двухнедельного введения ДОКС согласуются с ранее опубликованными наблюдениями других авторов, использовавших введение препарата мышам в дозе 100 мг/кг в течение 7 и 14 дней и не обнаруживших изменений в тревожности животных (мышей) в тестах открытого поля, социального взаимодействия или закапывания шариков (Paris et al., 2014).

Анализируя влияния введения ДОКС на депрессивно-подобное поведение животных в тесте Порсолта, мы обнаружили, что продолжительность пассивного поведения животных после однократной инъекции ДОКС, а также ежедневных инъекций в течение двух недель не отличались от значений у соответствующих контрольных животных, получавших инъекции физиологического раствора. Однако, хотя животные после введения ДОКС не различались по

продолжительности замирания в тесте Порсолта, в этом тесте после введения антибиотика в течение 7 дней наблюдалось транзиторное увеличение продолжительности активного плавания, характеризуемого «царапаньем» о стенки сосуда с водой в попытках из него выбраться. Активация этого специфического для теста Порсолта типа поведения рассматривается некоторыми исследователями как свидетельство антидепрессивно-подобного эффекта. Эти результаты о потенциальной способности ДОКС оказывать антидепрессивно-подобное действие согласуются с данными Mello с соавторами (2013), наблюдавшими снижение продолжительности замирания животных даже после однократного введения ДОКС. Между увеличенной продолжительностью активного плавания (Climbing) и повышенным уровнем антиапоптозного белка Bcl-xL в гиппокампе после 7-дневного введения ДОКС обнаружена достоверная положительная корреляция, что может свидетельствовать о вовлечении повышения уровня антиапоптозного белка в транзиторное увеличение после ДОКС двигательной активности в тесте Порсолта и умеренное антидепрессивное действие антибиотика. Предположение о связи этих двух событий согласуется с результатами работы Jiang с соавторами (2014), в которой ослабление индуцированного хроническим стрессом депрессивно-подробного поведения после введения антидепрессантов сопровождалось повышением уровня антиапоптозного белка Bcl-xL в гиппокампе. Повышение уровня антиапоптозного белка Bcl-xL в гиппокампе может иметь адаптивное значение, повышая, например, выживаемость клеток в условиях стресса принудительного плавания и, тем самым, устойчивость к развитию индуцируемой стрессом депрессии (Shishkina et al., 2010; Dygalo et al., 2012).

ЛПС, который был использован в работе для активации периферической иммунной системы, индуцировал ряд сходных с полученными предшествующими исследователями эффектов, включающих, прежде всего, угнетение двигательной активности и повышение тревожности. Результаты представленной работы подтверждают и расширяют имеющиеся в литературе сведения. Так, в наших исследованиях, эндотоксин также угнетал двигательную активность животных и увеличивал их тревожность, однако наиболее устойчивые изменения поведения в тесте ПКЛ наблюдались после двухнедельного воздействия эндотоксином. Если ЛПС оказывал угнетающее действие на двигательную активность и после

однократного, и в течение двух недель введения, то уровень тревожного поведения, оцениваемый по ассоциированному с уровнем страха количеству каловых болюсов в тесте (Archer, 1973; Clinton et al., 2014), не зависящему от двигательной активности, выраженно изменяющейся эндотоксином, был достоверно увеличен только после двухнедельного введения ЛПС.

Исследование влияния эндотоксина на депрессивно-подобное поведение животных в тесте Порсолта не обнаружило в условиях проведенного эксперимента значительного поведенческого эффекта, оцениваемого по продолжительности пассивного поведения, ни после однократного, ни после двух недель введения ЛПС. Следует отметить, что индукция депрессивно-подобного поведения у грызунов обычно наблюдается вскоре после непродолжительного воздействия (Dantzer et al., 2008). Этот эффект, было показано, зависит от ряда экспериментальных условий, например, дозы эндотоксина, а также времени тестирования после введения (Biesmans et al., 2016). Кроме того, повторные введения ЛПС могут индуцировать так называемую толерантность, проявляющуюся ослаблением поведенческих ответов на эндотоксин, что, возможно, проявлялось и в нашем эксперименте. В ряде работ хроническое введение ЛПС, например, в дозе 75 или 300 мкг/кг в течение 4 недель также, как и в нашем исследовании, не индуцировало депрессивно-подобного поведения в тесте Порсолта у взрослых самцов крыс (Fischer et al., 2015b). Механизмы развития такой толерантности не ясны и могут быть связаны с влиянием эндотоксина на двигательную активность. Оценка депрессивно-подобного состояния животных по другому показателю, сопоставимого с ключевым симптомом депрессии – ангедонией, выявила в нашей работе у животных, получавших эндотоксин, уменьшение предпочтения приятного на вкус раствора сахарозы, указывая на развитие у них ангедонии. Наши данные согласуются с результатами других исследователей (De La Garza, 2005; Wang et al., 2011; Guo et al., 2016; Biesmans et al., 2016), показавших, что введение ЛПС вызывало у животных развитие ангедонии, также наблюдаемого даже в случае отсутствия поведенческого эффекта в тесте Порсолта.

Помимо активации периферической иммунной системы, на что указывает увеличение веса селезенки, системное введение ЛПС может индуцировать

иммунные и провоспалительные ответы также и в ЦНС. Развивающееся в результате этой индукции так называемое нейровоспаление характеризуется активацией микроглии, резидентных иммунных клеток мозга, и увеличением экспрессии цитокинов, полагаемых причиной ослабления нейропластичности и нейродегенеративных нарушений (Block and Hong 2005). Для оценки влияния двухнедельного введения ЛПС на активацию нейровоспаления мы оценили уровни маркерного белка активированной микроглии Iba-1 и провоспалительного фактора MMP-9 и обнаружили, что введение ЛПС в течение двух недель значительно повысило уровень белка Iba-1 в большинстве исследованных отделов мозга: миндаляне, гипоталамусе, среднем мозге, стволе и префронтальной коре, также были обнаружены достоверные корреляции, обнаруженные между поведенческими параметрами и уровнем белка Iba-1 в миндаляне. Данный результат согласуется с работами, где были показаны повышенные уровни маркерного белка активированной микроглии Iba-1 и провоспалительных цитокинов в отделах ЦНС животных после острого и хронического введения эндотоксина (Dantzer et al., 2008; Dang et al., 2018; Zhao X. et al., 2019; Shishkina et al., 2019). Сообщается, что MMP активируются при нейровоспалениях и играют важную роль провоспалительных медиаторов в головном мозге, способны регулировать хемокины и цитокины (Kim et al., 2017). В нашей работе также было показано достоверное повышающее влияние эндотоксина на уровни белка MMP-9 в структурах мозга, также обнаружена значительная положительная корреляция, выявленная между уровнями белка MMP-9 и количеством каловых болюсов в тесте ПКЛ, что подтверждает связь изменения экспрессии белка в миндаляне и маркера тревожного поведения.

Восприимчивость, а также устойчивость к развитию психопатологии определяется не только действием негативных факторов, включающих нейровоспаление, но и активностью защитных систем организма, таких как нейротрофины и антиапоптозные белки. Апоптотические процессы могут быть вызваны множеством триггеров, включая индукцию эндотоксином (Lee et al., 2008). Так, в нашем исследовании введение ЛПС в течение двух недель вызывало проапоптотические изменения в головном мозге, о чем свидетельствовало снижение уровней антиапоптозного белка Bcl-xL в гипоталамусе и стриатуме. Активация иммунной системы может сопровождаться снижением

нейротрофической активности. Мы, однако, не обнаружили каких-либо свидетельств влияния эндотоксина на уровень белка мозгового нейротрофического фактора BDNF в гиппокампе. О влиянии эндотоксина на уровень белка BDNF было проведено немного исследований, а существующие исследования противоречивы. К примеру, Zhu с соавторами (2014), также обнаружили, что уровень белка BDNF не изменялся в структурах мозга крыс после внутривентрикулярных инъекций эндотоксина в дозе 250 мкг / кг в течение 7 дней подряд (Zhu et al, 2014), тогда как более ранние исследования сообщают увеличение уровня белка BDNF в гиппокампе; данный эффект может представлять нейро-адаптивный механизм защиты клеток этой структуры от повреждающего нейродегенеративного действия стрессорных факторов, например, глюкокортикоидов (Березова и др., 2010; Naert et al., 2011).

Оценивая эффекты введения ДОКС на фоне активации воспаления введением эндотоксина на возможные поведенческие эффекты, мы обнаружили, что индуцированные введением ЛПС угнетение двигательной активности, и увеличение тревожности полностью предотвращались совместным с ЛПС введением антибиотика ДОКС. Также было обнаружено, что совместное введение ДОКС и ЛПС оказало тенденцию к антидепрессивному действию в тесте Порсолта. Антидепрессивный эффект после совместного двухнедельного введения ДОКС и ЛПС, возможно, был достигнут за счет достоверного увеличения продолжительности активного плавания (Climbing) животных в тесте Порсолта. Данная тенденция к повышению антидепрессивной активности, наблюдаемая в нашей работе после ДОКС, согласуется с результатами исследования, в которой оценивался эффект ДОКС на депрессивно-подобное поведение у мышей (Mello et al., 2013). В этой работе, ДОКС, который был введен однократно до введения ЛПС, предотвращал вызванное эндотоксином увеличение продолжительности замирания в тесте Порсолта. Более того, ДОКС снижал продолжительность замирания не только у животных, которым был введен ЛПС, но и у контрольных животных, получавших инъекции физиологического раствора, демонстрируя четкий антидепрессивный эффект (Mello et al., 2013).

Анализ центральных механизмов, предположительно вовлекаемых в поведенческие эффекты антибиотика на фоне активации воспаления, обнаружил,

что после совместного с ЛПС введения ДОКС уменьшалось индуцированное эндотоксином повышение уровня белка Iba-1 в ряде отделов мозга, среди которых миндалина, гипоталамус и средний мозг. В гиппокампе, хотя уровень белка Iba-1 не был увеличен после ЛПС, совместное с ЛПС введение ДОКС также понижало уровень маркерного белка активированной микроглии. На связь повышения уровня белка Iba-1 с угнетением двигательной активности указывает выявленные достоверные корреляции между параметрами.

В нашей работе не обнаружено влияния отдельно вводимого ДОКС в течение двух недель на уровень белка Iba-1 в отделах мозга, хотя в ряде опубликованных работ других исследователей сообщается, что ДОКС способен ингибировать активацию микроглии и снижать количество микроглиальных клеток в гиппокампе (Lazzarini et al., 2013; Sultan et al., 2013; Santa-Cecília et al., 2016). Причиной отличий результатов может быть продолжительность введения антибиотика, к примеру, в работе Sultan с соавторами (2013), более длительное введение ДОКС в течение четырех недель значительно снизило количество микроглиальных клеток, экспрессирующих белок Iba-1 в гиппокампе (Sultan et al., 2013).

Вопреки нашим ожиданиям на индуцированное ЛПС повышение уровней проапоптотического белка MMP-9 не было обнаружено влияния введения антибиотика ДОКС, несмотря на то, что ДОКС является мощным ингибитором MMP-9 способным предотвращать гибель клеток в гиппокампе после глобальной церебральной ишемии (Lee et al., 2009).

Анализ уровней белка BDNF после совместного введения ДОКС и ЛПС, не показал влияния антибиотика на изменение уровней белка. В единственной работе, исследовавшей влияние однократного введения ДОКС на индуцированное ЛПС депрессивно-подобное поведение, выявленный антидепрессивно-подобный эффект антибиотика сопровождался повышением уровня белка BDNF в гиппокампе (Mello et al., 2013). Однако данный эффект может быть специфичным для непродолжительного введения ДОКС. Например, в экспериментах на модели выученной беспомощности, введение другого тетрациклинового антибиотика миноциклина также оказывало антидепрессивно-подобное действие, однако оно не сопровождалось изменением уровня белка BDNF в гиппокампе крыс (Arakawa et al., 2012). Оценивая уровни анти-апоптотического белка Bcl-xL было обнаружено, что

введение ДОКС совместно с ЛПС оказалось способным предотвращать эффекты эндотоксина. Сам по себе ДОКС не влиял на уровни анти-апоптозного белка Bcl-xL, но предотвращал индуцированное ЛПС снижение уровней белка Bcl-xL в гипоталамусе и стриатуме. Ослабление угнетающего влияния ЛПС на уровень анти-апоптозного белка Bcl-xL, обнаруженное при его совместном введении с ДОКС, может представлять один из механизмов предотвращения обусловленных эндотоксином негативных психоэмоциональных проявлений.

Обобщая результаты работы, можно заключить, что поведенческие эффекты препаратов, введенных отдельно, зависели от продолжительности воздействия. Непродолжительное введение одного ДОКС в течение 4 дней вызывало транзиторное повышение тревожности, полностью нормализующееся при продолжении введения. Введение ДОКС в течение 7 дней оказывало также транзиторное, отсутствующее после 14-дневного введения, умеренное антидепрессивно-подобное действие, которое ассоциировалось с увеличением уровней анти-апоптозного белка Bcl-xL в гиппокампе. Результаты, полученные после введения ЛПС, в целом согласуются с ранее полученными данными, свидетельствующими об угнетении двигательной активности животных, повышении тревожности и развитии депрессивно-подобного состояния. Эти поведенческие эффекты были ассоциированы с провоспалительной активацией в ряде отделов головного мозга, и, кроме того, судя по снижению уровня белка Bcl-xL в гипоталамусе и стриатуме, с ослаблением антинейродегенеративной защиты.

Параллельное введение с ЛПС ДОКС в течение 14 дней предотвращало индуцируемые эндотоксином поведенческие изменения, ослабляло активацию микроглии и снижение уровня белка Bcl-xL в структурах мозга. Выявленные корреляции между показателями двигательной активности, а также тревожности и уровнями белка активированной микроглии Iba-1 в ряде отделов мозга, включающих миндалину, указывают на ослабление введением ДОКС индуцированной ЛПС активации микроглии в качестве важного механизма поведенческих эффектов антибиотика в условиях нейровоспаления.

Заключение

В целом, в работе впервые показана способность ДОКС оказывать влияние на поведение лабораторных крыс в норме и в условиях активации нейровоспаления. Механизмы этих эффектов могут включать влияние антибиотика на антиапоптозный белок Bcl-xL, а также ослабление индуцируемой провоспалительным стимулом микроглиальной активации. Впервые выявлено участие повышения уровня MMP-9 в миндалине в индуцированном ЛПС повышении тревожности.

Выводы

1. ДОКС оказывал транзиторное, зависимое от продолжительности введения, влияние на тревожность и депрессивно-подобное поведение животных. Введение антибиотика в течение 4 дней увеличивало тревожность, а в течение 7 дней оказывало умеренное антидепрессивно-подобное действие, положительно коррелирующее с увеличением уровня белка Vcl-xL в гиппокампе.
2. Введение ЛПС в течение 14 дней индуцировало у животных нейровоспаление, проявляющееся увеличением уровней белка Iba-1 в большинстве исследованных отделов мозга и уровней ММР-9 в миндалине. Введение ЛПС также активировало периферический иммунный ответ, на что указывало достоверное увеличение веса селезенки животных после однократного, в течение 7 и 14 дней введения эндотоксина. Влияние ЛПС вводимого в течение двух недель на уровень белка Iba-1 в миндалине, гипоталамусе и среднем мозге, а также вес селезенки предотвращалось совместным в течение этого периода введением ДОКС.
3. Введение ЛПС в течение 14 дней снижало уровни белка Vcl-xL в гипоталамусе и стриатуме; совместное с ЛПС введение ДОКС предотвращало этот эффект эндотоксина. Введение ДОКС и ЛПС, как отдельно, так и совместно в течение 14 дней не оказывало влияния на уровни белка BDNF.
4. Введение ЛПС в течение 14 дней угнетало двигательную активность и повышало тревожность животных, а также, судя по уменьшению потребления сахарозы, провоцировало развитие у них депрессивно-подобного состояния. Эти эффекты предотвращались совместным с ЛПС введением ДОКС.
5. Между уровнями белка Iba-1 в миндалине и значениями двигательной активности, а также тревожности животных обнаружены достоверные корреляции, отрицательная и положительная, соответственно, что позволяет предполагать угнетение повышенной эндотоксином активности

микроглиальных клеток в качестве одного из путей влияния ДОКС на индуцированные ЛПС снижение двигательной активности и увеличение тревожности.

- 6.** Повышение эндотоксином уровня белка ММР-9 в миндалях не корректировалось ДОКС. Достоверная положительная корреляция, выявленная между уровнями ММР-9 и значениями тревожности, свидетельствует об участии этого провоспалительного фактора в провоцировании анксиогенного эффекта в условиях нейровоспаления.

Список сокращений

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДОКС - доксициклин

ЛПС - липополисахарид

ПКЛ - приподнятый крестообразный лабиринт

ЦНС - центральная нервная система

СОХ - cyclooxygenase (циклооксигеназы)

Bcl-xL - B-cell lymphoma-extra large (анти-апоптозный белок)

BDNF - brain-derived neurotrophic factor (мозговой нейротрофический фактор)

FST - forced swim test (тест принудительного плавания)

Iba-1 - ionized calcium-binding adapter molecule 1 (маркерный белок активированной микроглии)

IL - interleukin (интерлейкин)

MMP - matrix metalloproteinase (матриксная металлопротеиназа)

TNF- tumor necrosis factor (фактор некроза опухолей)

Список литературы

1. Балуква Е. В. Депрессия как фактор риска соматической патологии // Психиатрия. – 2008. – №. 3. – С. 36-43.
2. Баннова А. В., Меньшанов П. Н., Дыгало Н. Н. Влияние хлорида лития на уровень мозгового нейротрофического фактора в неонатальном мозге // Нейрохимия. – 2019. – Т. 36. – №. 4. – С. 302-307.
3. Березова И. В., Шишкина Г. Т., Калинина Т. С., Дыгало, Н. Н. Поведение в тесте вынужденного плавания и экспрессия в мозге крыс генов нейротрофического фактора (BDNF) и антиапоптозного белка Bcl-x1 // журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2011. – Т. 61. – №. 3. – С. 332-339.
4. Гарибова Т. Л., Крайнева В. А., Воронина Т. А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – №. 3.
5. Гуменюк Л. Н., Белоус В. В., Блинова Е. В. Современные представления о роли провоспалительных медиаторов в патогенезе депрессии // Таврический журнал психиатрии. – 2017. – Т. 21. – №. 4 (81).
6. Лежейко Т. В., Андриющенко А. В., Коровайцева Г. И., и др. Связь генов провоспалительных цитокинов с депрессией // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №. 3. – С. 89-93.
7. Максимова Н. М., Булгакова Т. С., Узбеков М. Г. Роль цитокинов в патогенезе и терапии психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – Т. 29. – №. 3.
8. Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Шальнова С. А., Деев А. Д. Депрессивные расстройства в общеймедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога // Кардиология. – 2005. – Т. 8. – №. 45. – С. 38-44.
9. Язуина Н. А., Комлева Ю. К., Салмина А. Б., Петрова М. М., Морозова Г. А., Малиновская Н. А., Герцог Г. Е. Современные экспериментальные модели депрессии // Биомедицина. – 2013. – №. 1.

10. Aarse J., Herlitz S., Manahan-Vaughan. The requirement of BDNF for hippocampal synaptic plasticity is experience-dependent // *Hippocampus*. – 2016. – V. 26. – № 6. – P. 739-751.
11. Abbasi S. H., Hosseini F., Modabbernia A., Ashrafi M., Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study // *Journal of affective disorders*. – 2012. – V. 141. – №. 2-3. – P. 308-314.
12. Abdelnaseer M. M., Elfauomy N. M., Esmail E. H., Kamal M. M., Elsayy E. H. Matrix metalloproteinase-9 and recovery of acute ischemic stroke // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2017. – V. 26. – №. 4. – P. 733-740.
13. Adzic M., Brkic Z., Mitic M., Francija E., Jovicic M. J., Radulovic J., Maric N. P. Therapeutic strategies for treatment of inflammation-related depression // *Current neuropharmacology*. – 2018. – V. 16. – №. 2. – P. 176-209.
14. Adzic M., Djordjevic J., Mitic M., Brkic Z., Lukic I., Radojcic M. The contribution of hypothalamic neuroendocrine, neuroplastic and neuroinflammatory processes to lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour in female and male rats: involvement of glucocorticoid receptor and C/EBP- β // *Behavioural brain research*. – 2015. – V. 291. – P. 130-139.
15. Akers K.G., Martinez-Canabal A., Restivo L., et al. Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy // *Science*. – 2014. – V. 344. – P. 598-602.
16. Almeida O., Alfonso H., Jamrozik K., et al. Aspirin use, depression, and cognitive impairment in later life: the health in men study // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2010. – V. 58. – №. 5. – P. 990-992.
17. Amani M., Shokouhi G., Salari A. A. Minocycline prevents the development of depression-like behavior and hippocampal inflammation in a rat model of Alzheimer's disease // *Psychopharmacology*. – 2019. – V. 236. – №. 4. – P. 1281-1292.

18. Anlar B., Senbil N., Guven A. Doxycycline in autoimmune central nervous system disorders in children: an in vitro study // *Turkish Journal of Pediatrics*. – 2007. – V. 49. – №. 3. – P. 274.
19. Ansari N., Khodaghali F., Amini M., Shaerzadeh F. Attenuation of LPS-induced apoptosis in NGF-differentiated PC12 cells via NF- κ B pathway and regulation of cellular redox status by an oxazine derivative // *Biochimie*. – 2011. – V. 93. – №. 5. – P. 899-908.
20. Arakawa S., Shirayama Y., Fujita Y., et al. Minocycline produced antidepressant-like effects on the learned helplessness rats with alterations in levels of monoamine in the amygdala and no changes in BDNF levels in the hippocampus at baseline // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2012. – V. 100. – № 3. – P.601-606.
21. Araki T., Ikegaya Y., Koyama R. The effects of microglia-and astrocyte-derived factors on neurogenesis in health and disease // *European Journal of Neuroscience*. – 2020.
22. Archer J. Tests for emotionality in rats and mice: a review // *Animal behaviour*. – 1973. – T. 21. – №. 2. – C. 205-235.
23. Arimont M., Sun S. L., Leurs R., Smit M., De Esch I. J., de Graaf C. Structural analysis of chemokine receptor–ligand interactions // *Journal of medicinal chemistry*. – 2017. – V. 60. – №. 12. – P. 4735-4779.
24. Assaife-Lopes N., Sousa V.C., Pereira D.B., Ribeiro J.A., Sebastião A.M. Regulation of TrkB receptor translocation to lipid rafts by adenosine A(2A) receptors and its functional implications for BDNF-induced regulation of synaptic plasticity // *Purinergic Signal*. – 2014. – V. 10. – № 2. – P. 251-267.
25. Atigari O. V., Hogan C., Healy D. Doxycycline and suicidality // *Case Reports*. – 2013. – V. 2013. – P. bcr2013200723.
26. Autry A. E., Monteggia L. M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders // *Pharmacological reviews*. – 2012. – V. 64. – №. 2. – P. 238-258.
27. Bach D. R., Tzovara A., Vunder J. Blocking human fear memory with the matrix metalloproteinase inhibitor doxycycline // *Molecular psychiatry*. – 2018. – V. 23. – №. 7. – P. 1584-1589.

28. Bachiller S., Jiménez-Ferrer I., Paulus A., et al. Microglia in neurological diseases: a road map to brain-disease dependent-inflammatory response // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2018. – V. 12. – P. 488.
29. Badshah H., Ali T., Kim M.O. Osmotin attenuates LPS-induced neuroinflammation and memory impairments via the TLR4/NFκB signaling pathway // *Scientific reports*. – 2016. – V. 6. – №. 1. – P. 1-13.
30. Banasr M., Chowdhury G. M. I., Terwilliger R., et al. Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole // *Molecular psychiatry*. – 2010. – V. 15. – №. 5. – P. 501-511.
31. Banasr M., Dwyer J.M., Duman R.S. Cell atrophy and loss in depression: reversal by antidepressant treatment // *Current opinion in cell biology*. – 2011. – V. 23. – №. 6. – P. 730-737.
32. Banks W. A. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology // *Current pharmaceutical design*. – 2005. – V. 11. – №. 8. – P. 973-984.
33. Banks W. A., Robinson S. M. Minimal penetration of lipopolysaccharide across the murine blood–brain barrier // *Brain, behavior, and immunity*. – 2010. – V. 24. – №. 1. – P. 102-109.
34. Bartekova M., Radosinska J., Jelemensky M., Dhalla N. S. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease // *Heart failure reviews*. – 2018. – V. 23. – №. 5. – P. 733-758.
35. Bath K. G., Akins M. R., Lee F. S. BDNF control of adult SVZ neurogenesis // *Developmental psychobiology*. – 2012. – T. 54. – №. 6. – C. 578-589.
36. Baumeister D., Russell A., Piarante C. M., Mondelli V. Inflammatory biomarker profiles of mental disorders and their relation to clinical, social and lifestyle factors // *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. – 2014. – V. 49. – №. 6. – P. 841-849.
37. Beishuizen A., Thijs L. G. Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis // *Journal of endotoxin research*. – 2003. – V. 9. – №. 1. – P. 3-24.

38. Berens S.C., Bird C.M., Doeller C.F., Harrison N. A. The effect of minocycline on hippocampal and non-hippocampal memory systems // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2016. – V. 57. – P. e36-e37.
39. Bergstrom A., Jayatissa M.N, MIII'k A. W. O. Stress sensitivity in the chronic mild stress rat model of depression correlate to BDNF and VEGF expression levels in CA3 region of the ventral hippocampus // *Brain Research*. – 2008. – V. 1196. – P. 41-52.
40. Berk M., Dean O., Drexhage H., et al. Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness // *BMC medicine*. – 2013. – V. 11. – №. 1. – P. 1-17.
41. Beutler B., Rietschel E. T. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin // *Nature Reviews Immunology*. – 2003. – V. 3. – №. 2. – P. 169-176.
42. Biesmans S., Matthews L. J., Bouwknecht J. A., et al. Systematic analysis of the cytokine and anhedonia response to peripheral lipopolysaccharide administration in rats // *BioMed research international*. – 2016. – V. 2016.
43. Biesmans S., Meert T. F., Bouwknecht J. A., Acton P. D., Davoodi N., et al. Systemic immune activation leads to neuroinflammation and sickness behavior in mice // *Mediators of inflammation*. – 2013. – V. 2013.
44. Biswas S. K., Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance // *Trends in immunology*. – 2009. – V. 30. – №. 10. – P. 475-487.
45. Bjarnason I., Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy // *Journal of gastroenterology*. – 2009. – V. 44. – №. 19. – P. 23-29.
46. Black C., Miller B. J. Meta-analysis of cytokines and chemokines in suicidality: distinguishing suicidal versus nonsuicidal patients // *Biological psychiatry*. – 2015. – V. 78. – №. 1. – P. 28-37.
47. Block M. L., Hong J. S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism // *Progress in neurobiology*. – 2005. – V. 76. – №. 2. – P. 77-98.
48. Blomgren K., Leist M., Groc L. Pathological apoptosis in the developing brain // *Apoptosis*. – 2007. – V. 12. – №. 5. – P. 993-1010.

49. Blume J., Douglas S. D., Evans D. L. Immune suppression and immune activation in depression // *Brain, behavior, and immunity*. – 2011. – V. 25. – №. 2. – P. 221-229.
50. Bodnar C. N., Morganti J. M., Bachstetter A. D. Depression following a traumatic brain injury: uncovering cytokine dysregulation as a pathogenic mechanism // *Neural regeneration research*. – 2018. – V. 13. – №. 10. – P. 1693.
51. Borsini F., Lecci A., Sessarego A., Frassine R., Meli A. Discovery of antidepressant activity by forced swimming test may depend on pre-exposure of rats to a stressful situation // *Psychopharmacology*. – 1989. – V. 97. – №. 2. – P. 183-188.
52. Bostanci N., Akgül B., Tsakanika V., et al. Effects of low-dose doxycycline on cytokine secretion in human monocytes stimulated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* // *Cytokine*. – 2011. – V. 56. – №. 3. – P. 656-661.
53. Botterill J. J., Brymer K. J., Caruncho H. J., Kalynchuk L. E. Aberrant hippocampal neurogenesis after limbic kindling: relationship to BDNF and hippocampal-dependent memory // *Epilepsy & Behavior*. – 2015. – V. 47. – P. 83-92.
54. Brietzke E., Scheinberg M., Lafer B. Therapeutic potential of interleukin-6 antagonism in bipolar disorder // *Medical hypotheses*. – 2011. – V. 76. – №. 1. – P. 21-23.
55. Brietzke S. E., Mair E. A. Injection snoreplasty: extended follow-up and new objective data // *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. – 2003. – T. 128. – №. 5. – C. 605-615.
56. Brody D.J., Pratt L.A., Hughes J.P. Prevalence of depression among adults aged 20 and over: United States, 2013-2016. – 2018.
57. Bromet E., Andrade L.H., Hwang I. et al. Cross-national epidemiology of DSMIV major depressive episode // *BMC medicine*. – 2011. – V. 9. – P.90.
58. Brunello N., Alboni S., Capone G., et al. Acetylsalicylic acid accelerates the antidepressant effect of fluoxetine in the chronic escape deficit model of depression // *International clinical psychopharmacology*. – 2006. – V. 21. – №. 4. – P. 219-225.

59. Buchman A. S., Yu L., Boyle P. A., Schneider J. A., De Jager P. L., Bennett D. A. Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults // *Neurology*. – 2016. – V. 86. – №. 8. – P. 735-741.
60. Burke N.N., Kerr D.M., Moriarty O., Finn D.P., Roche M. Minocycline modulates neuropathic pain behaviour and cortical M1–M2 microglial gene expression in a rat model of depression // *Brain Behav Immun*. – 2014. – V. 42. – P. 147-156.
61. Cai Z., Hussain M. D., Yan L. J. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease // *International Journal of Neuroscience*. – 2014. – V. 124. – №. 5. – P. 307-321.
62. Camargos Q. M., Silva B. C., Silva D. G., de Brito Toscano E. C., da Silva Oliveira B. et al. Minocycline treatment prevents depression and anxiety-like behaviors and promotes neuroprotection after experimental ischemic stroke // *Brain research bulletin*. – 2020. – V. 155. – P. 1-10.
63. Cankaya S., Cankaya B., Kilic U., Kilic E., Yulug B. The therapeutic role of minocycline in Parkinson's disease // *Drugs in context*. – 2019. – V. 8.
64. Capuron L., Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm // *Brain, behavior, and immunity*. – 2003. – V. 17. – №. 1. – P. 119-124.
65. Capuron L., Gunnick J. F., Musselman D. L., et al. Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – V. 26. – №. 5. – P. 643-652.
66. Carabelli B., Delattre A. M., Waltrick A. P. F., Araújo G., Suchecki D., et al. Fish-oil supplementation decreases Indoleamine-2, 3-Dioxygenase expression and increases hippocampal serotonin levels in the LPS depression model // *Behavioural brain research*. – 2020. – V. 390. – P. 112675.
67. Carniel B. P., da Rocha N. S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2020. – P. 110151.
68. Caroff M., Karibian D. Structure of bacterial lipopolysaccharides // *Carbohydrate research*. – 2003. – V. 338. – №. 23. – P. 2431-2447.
69. Casano A. M., Peri F. Microglia: multitasking specialists of the brain // *Developmental cell*. – 2015. – V. 32. – №. 4. – P. 469-477.

70. Casolini P., Catalani A., Zuena A. R., Angelucci L. Inhibition of COX-2 reduces the age-dependent increase of hippocampal inflammatory markers, corticosterone secretion, and behavioral impairments in the rat // *Journal of Neuroscience Research*. – 2002. – V. 68. – №. 3. – P. 337-343.
71. Castagné V, Porsolt R.D, Moser P. Use of latency to immobility improves detection of antidepressant-like activity in the behavioral despair test in the mouse // *Eur J Pharmacol*. – 2009. – Vol. 616. – № 1-3. – P. 128-133.
72. Castrén E., Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments // *Neurobiology of disease*. – 2017. – V. 97. – P. 119-126.
73. Castrén E., Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity // *Developmental neurobiology*. – 2010. – V. 70. – №. 5. – P. 289-297.
74. Chamberlain S.R., Cavanagh J., de Boer P., Mondelli V., Jones DNC, Drevets W.C., Cowen P.J., Harrison N.A., Pointon L., Pariante C.M., Bullmore E.T. Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein // *The British Journal of Psychiatry*. – 2019. – V. 214. – №. 1. – P. 11-19.
75. Chang Y. C., Rapoport S. I., Rao J. S. Chronic administration of mood stabilizers upregulates BDNF and bcl-2 expression levels in rat frontal cortex // *Neurochemical research*. – 2009. – V. 34. – №. 3. – P. 536-541.
76. Chao C. C., Ma Y.L., Lee E. H. Y. Brain-Derived Neurotrophic Factor Enhances Bcl-xL Expression Through Protein Kinase Casein Kinase 2-Activated and Nuclear Factor Kappa B-Mediated Pathway in Rat Hippocampus // *Brain Pathol*. – 2011. – V. 21. – № 2. – P. 150-162.
77. Chen B., Dowlatshahi D., MacQueen G. M., Wang J. F., Young L. T. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication // *Biological psychiatry*. – 2001. – V. 50. – №. 4. – P. 260-265.
78. Chen X., Hu X., Zou Y., Pi R., Liu M., Wang T. Combined treatment with minocycline and prednisone attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in C57 BL/6 mice // *Journal of neuroimmunology*. – 2009. – Vol. 210. – №. 1. – P. 22-29.

79. Chesnokova V., Pechnick R. N., Wawrowsky K. Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior // *Brain, behavior, and immunity*. – 2016. – V. 58. – P. 1-8.
80. Clinton S. M., Watson S. J., Akil H. High novelty-seeking rats are resilient to negative physiological effects of the early life stress // *Stress*. – 2014. – T. 17. – №. 1. – C. 97-107.
81. Copin J.C., Goodyear M.C., Gidday J.M., et al . Role of matrix metalloproteinases in apoptosis after transient focal cerebral ischemia in rats and mice // *European Journal of Neuroscience*. – 2005. – V. 22. – №. 7. – P. 1597-1608.
82. Costa-Nunes J. P, Bakhmet A., Araújo-Correia M., et al. Effects of voluntary imipramine intake via food and water in paradigms of anxiety and depression in naïve mice // *Translational Neuroscience and Clinics*. – 2016. – V. 2 – № 3. – P. 172-182.
83. Costello H., Gould R. L., Abrol E., Howard R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder // *BMJ open*. – 2019. – V. 9. – №. 7. – P. e027925.
84. Courtet P., Jaussent I., Genty C., et al. Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt // *European neuropsychopharmacology*. – 2015. – V. 25. – №. 10. – P. 1824-1831.
85. Cowansage K. K., LeDoux J. E., Monfils M. H. Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity // *Current molecular pharmacology*. – 2010. – V. 3. – №. 1. – P. 12-29.
86. Cruz A. P. M., Frei F., Graeff F. G. Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 1994. – V. 49. – №. 1. – P. 171-176.
87. Czapski G. A., Cakala M., Chalimoniuk M., Gajkowska B., Strosznajder J. B. Role of nitric oxide in the brain during lipopolysaccharide-evoked systemic inflammation // *Journal of neuroscience research*. – 2007. – V. 85. – №. 8. – P. 1694-1703.

88. Czéh B., Simon M., Schmelting B., Hiemke C., Fuchs E. Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – V. 31. – №. 8. – P. 1616-1626.
89. D’Mello C, Le T, Swain MG. Cerebral microglia recruit monocytes into the brain in response to tumor necrosis factor α signaling during peripheral organ inflammation // *Journal of Neuroscience*. – 2009. – V. 29. – №. 7. – P. 2089-2102.
90. Dang R., Zhou X., Tang M., et al. Fish oil supplementation attenuates neuroinflammation and alleviates depressive-like behavior in rats submitted to repeated lipopolysaccharide // *European journal of nutrition*. – 2018. – V. 57. – №. 3. – P. 893-906.
91. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression // *Immunology and Allergy Clinics*. – 2009. – Vol. 29. – №. 2. – P. 247-264.
92. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity // *European journal of pharmacology*. – 2004. – V. 500. – №. 1-3. – P. 399-411.
93. Dantzer R., BLUTHÉ R. M., LayÉ S., BRET-DIBAT J. L., Parnet P., Kelley K. W.. Cytokines and sickness behavior // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1998. – V. 840. – №. 1. – P. 586-590.
94. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G., Johnson R.W., Kelley K.W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain // *Nature reviews neuroscience*. – 2008. – Vol. 9. – №. 1. – P. 46-56.
95. De La Garza R., Asnis G.M., Fabrizio K.R., Pedrosa E. Acute diclofenac treatment attenuates lipopolysaccharide-induced alterations to basic reward behavior and HPA axis activation in rats // *Psychopharmacology*. – 2005. – V. 179. – №. 2. – P. 356-365.
96. Deinhardt K., Chao M. V. Shaping neurons: Long and short range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure // *Neuropharmacology*. – 2014. – V. 76. – P. 603-609.
97. Der-Avakian A., Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits // *Trends in neurosciences*. – 2012. – V. 35. – №. 1. – P. 68-77.

98. Detke M. J., Johnson J., Lucki I. Acute and chronic antidepressant drug treatment in the rat forced swimming test model of depression // *Experimental and clinical psychopharmacology*. – 1997. – V. 5. – №. 2. – P. 107.
99. DeVries A.C., Joh H.D., Bernard O., Hattori K., Hurn P.D., Traystman R.J., Alkayed N.J. Social stress exacerbates stroke outcome by suppressing Bcl-2 expression // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2001. – V. 98. – № 20. – P. 11824-8.
100. Ding L., Zhang C., Masood A., Li J., et al. Protective effects of phosphodiesterase 2 inhibitor on depression-and anxiety-like behaviors: involvement of antioxidant and anti-apoptotic mechanisms // *Behavioural brain research*. – 2014. – V. 268. – P. 150-158.
101. Ding Q., Li H., Tian X., et al. Zinc and imipramine reverse the depression-like behavior in mice induced by chronic restraint stress // *J Affect Disord*. – 2016. – V. 197. – P. 100-106.
102. Docherty A. R., Edwards A. C., Yang F., Peterson R. E., Sawyers C., Adkins D. E., et al. Age of onset and family history as indicators of polygenic risk for major depression // *Depression and anxiety*. – 2017. – V. 34. – №. 5. – P. 446-452.
103. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager, W., et al. A meta-analysis of cytokines in major depression // *Biological psychiatry*. – 2010. – V. 67. – №. 5. – P. 446-457.
104. Duman R. S., Deyama S., Fogaça M. V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants // *European Journal of Neuroscience*. – 2021. – V. 53. – №. 1. – P. 126-139.
105. Duman R.S., Aghajanian G.K., Sanacor G., Krystal J.H. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants // *Nature medicine*. – 2016. – V. 22. – №. 3. – P. 238-249.
106. Dwivedi Y. et al. Neurotrophin receptor activation and expression in human postmortem brain: effect of suicide // *Biological psychiatry*. – 2009. – V. 65. – №. 4. – P. 319-328.

107. Dygalo, N. N., Kalinina, T. S., Bulygina, V. V., & Shishkina, G. T. Increased expression of the anti-apoptotic protein Bcl-xL in the brain is associated with resilience to stress-induced depression-like behavior // *Cellular and molecular neurobiology*. – 2012. – V. 32. – №. 5. – P. 767-776.
108. Eikelenboom P., Bate C., Van Gool W. A., Hoozemans J. J. M., Rozemuller J. M., Veerhuis R., Williams A. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and prion disease // *Glia*. – 2002. – V. 40. – №. 2. – P. 232-239.
109. Einat H., Yuan P., Manji H. K. Increased anxiety-like behaviors and mitochondrial dysfunction in mice with targeted mutation of the Bcl-2 gene: further support for the involvement of mitochondrial function in anxiety disorders // *Behavioural brain research*. – 2005. – V. 165. – №. 2. – P. 172-180.
110. Ekdahl C. T. Microglial activation–tuning and pruning adult neurogenesis // *Frontiers in pharmacology*. – 2012. – V. 3. – P. 41.
111. Emadi-Kouchak H., Mohammadinejad P., Asadollahi-Amin A., et al. Therapeutic effects of minocycline on mild-to-moderate depression in HIV patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2016. – V. 31. – №. 1. – P. 20-26.
112. Er A., Coskun D., Bahcivan E., Dik B. Effect of doxycycline and meloxicam on cytokines, brain-derived neurotrophic factor, matrix metalloproteinase-3, tissue inhibitor of metalloproteinase-3 and cyclooxygenase-2 in brain // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2020. – V. 23. – №. 10. – P. 1328.
113. Erickson K. I., Prakash R. S., Vos M. W., et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume // *Journal of Neuroscience*. – 2010. – V. 30. – №. 15. – P. 5368-5375.
114. Faheem H., Mansour A., Elkordy A., et al. Neuroprotective effects of minocycline and progesterone on white matter injury after focal cerebral ischemia // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2019. – V. 64. – P. 206-213.
115. Faridhosseini F., Sadeghi R., Farid L., Pourgholami M. Celecoxib: a new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *Human*

- Psychopharmacology: Clinical and Experimental. – 2014. – V. 29. – №. 3. – P. 216-223.
116. Faruk M., Daud K. R., Islam A. A., Ihwan A., AA A. Z. Oral Doxycycline on the Level of Matrix Metalloproteinase 9 in Rat Models Experiencing Traumatic Brain Injury // *IIUM Medical Journal Malaysia*. – 2021. – V. 20. – №. 1.
117. Felger J.C., Li Z., Haroon E., et al. Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression // *Mol Psychiatry*. — 2016. — V. 21. — N 10. — P. 1358-1365.
118. Fernandes B.S., Hodge J.M., Pasco J.A., Berk M., Williams L.J. Effects of depression and serotonergic antidepressants on bone: mechanisms and implications for the treatment of depression // *Drugs Aging*. – 2016. – V. 33. – № 1. – P. 21-25.
119. Ferreira F. F., Ribeiro F. F., Rodrigues R. S., Sebastião A. M., Xapelli S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) role in cannabinoid-mediated neurogenesis // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2018. – V. 12. – P. 441.
120. Fischer C. W., Eskelund A., Budac D. P., Tillmann S., Liebenberg N., Elfving B., Wegener G. Interferon-alpha treatment induces depression-like behaviour accompanied by elevated hippocampal quinolinic acid levels in rats // *Behavioural brain research*. – 2015. – V. 293. – P. 166-172.
121. Fischer C. W., Liebenberg N., Madsen A. M., et al. Chronic lipopolysaccharide infusion fails to induce depressive-like behaviour in adult male rats // *Acta neuropsychiatrica*. – 2015. – V. 27. – №. 3. – P. 189-194.
122. Franscina Pinto E., Andrade C. Interferon-related depression: a primer on mechanisms, treatment, and prevention of a common clinical problem // *Current neuropharmacology*. – 2016. – V. 14. – №. 7. – P. 743-748.
123. Frenois F., Moreau M., O'Connor J., et al. Lipopolysaccharide induces delayed FosB/DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior // *Psychoneuroendocrinology*. – 2007. – V. 32. – №. 5. – P. 516-531.
124. Fu S. P., Li S. N., Wang J. F., et al. BHBA suppresses LPS-induced inflammation in BV-2 cells by inhibiting NF- κ B activation // *Mediators of inflammation*. – 2014. – V. 2014.

125. Fu Y.Y., Zhang F., Zhang L., et al. Mangiferin regulates interleukin-6 and cystathionine-b-synthase in lipopolysaccharide-induced brain injury // *Cell Mol Neurobiol.* — 2014. — V. 34. — N 5. — P. 651-657.
126. Fuggle N. R., Howe F. A., Allen R. L., Sofat N. New insights into the impact of neuro-inflammation in rheumatoid arthritis // *Frontiers in neuroscience.* — 2014. — V. 8. — P. 357.
127. Fumagalli F., Racagni G., Riva M.A. Shedding light into the role of BDNF in the pharmacotherapy of Parkinson's disease // *The pharmacogenomics journal.* — 2006. — V. 6. — №. 2. — P. 95-104.
128. Furst D. E., Breedveld F. C., Kalden J. R., et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006 // *Annals of the Rheumatic Diseases.* — 2006. — V. 65. — №. suppl 3. — P. iii2-iii15.
129. Gaillard T., Briolant S., Madamet M., et al. The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment // *Malar J.* — 2017. — V. 16. — № 1. — P. 148.
130. Gautam R., Srivastava A., Jachak S. M., et al. Anti-inflammatory, cyclooxygenase (COX)-2, COX-1 inhibitory and antioxidant effects of *Dysophylla stellata* Benth // *Fitoterapia.* — 2010. — V. 81. — №. 1. — P. 45-49.
131. Giacobbo B. L., Doorduyn J., Klein H. C., Dierckx R. A., Bromberg E., de Vries E. F. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation // *Molecular neurobiology.* — 2019. — V. 56. — №. 5. — P. 3295-3312.
132. Gibney S. M., Drexhage H. A. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders // *Journal of Neuroimmune Pharmacology.* — 2013. — V. 8. — №. 4. — P. 900-920.
133. Glantz L. A., Gilmore J. H., Lieberman J. A., Jarskog L. F. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia // *Schizophrenia research.* — 2006. — V. 81. — №. 1. — P. 47-63.
134. Glass C. K., Saijo K., Winner B., Marchetto M. C., Gage F. H. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration // *Cell.* — 2010. — V. 140. — №. 6. — P. 918-934.

135. González-Lizárraga F., Socías SB., Ávila CL., Torres-Bugeau CM., et al. Repurposing doxycycline for synucleinopathies: remodelling of α -synuclein oligomers towards non-toxic parallel beta-sheet structured species // *Scientific reports*. – 2017. – V. 7. – P. 41755.
136. Goshen I., Kreisel T., Ben-Menachem-Zidon O., et al. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression // *Molecular psychiatry*. – 2008. – V. 13. – №. 7. – P. 717-728.
137. Graeber M. B. Changing face of microglia // *Science*. - 2010. - V. 330. - №. 6005 .- P. 783-788.
138. Guan Z., Fang J. Peripheral immune activation by lipopolysaccharide decreases neurotrophins in the cortex and hippocampus in rats // *Brain, behavior, and immunity*. – 2006. – V. 20. – №. 1. – P. 64-71.
139. Guo Y., Cai H., Chen L., et al. Quantitative profiling of neurotransmitter abnormalities in the hippocampus of rats treated with lipopolysaccharide: focusing on kynurenine pathway and implications for depression // *Journal of neuroimmunology*. – 2016. – V. 295. – P. 41-46.
140. Gurney K. J., Estrada E. Y., Rosenberg G. A. Blood–brain barrier disruption by stromelysin-1 facilitates neutrophil infiltration in neuroinflammation // *Neurobiology of disease*. – 2006. – V. 23. – №. 1. – P. 87-96.
141. Habtemariam S. The brain-derived neurotrophic factor in neuronal plasticity and neuroregeneration: new pharmacological concepts for old and new drugs // *Neural Regeneration Research*. – 2018. – V. 13. – №. 6. – P. 983.
142. Halaris A., Cantos A., Johnson K., Hakimi M., Sinacore J. Modulation of the inflammatory response benefits treatment-resistant bipolar depression: a randomized clinical trial // *Journal of affective disorders*. – 2020. – V. 261. – P. 145-152.
143. Hannocks M. J., Zhang X., Gerwien H., et al. The gelatinases, MMP-2 and MMP-9, as fine tuners of neuroinflammatory processes // *Matrix Biology*. – 2019. – V. 75. – P. 102-113.

144. Harry G. J., Kraft A. D. Neuroinflammation and microglia: considerations and approaches for neurotoxicity assessment // *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. – 2008. – V. 4. – P. 10. – P.1265-1277.
145. Hasegawa H., Tomita H. Assessment of taste disorders in rats by simultaneous study of the two-bottle preference test and abnormal ingestive behavior // *Auris Nasus Larynx*. – 1986. – V. 13. – C. S33-S41.
146. Hasler G., Drevets W.C., Manji H.K., Charney D.S. Discovering endophenotypes for major depression // *Neuropsychopharmacology*. – 2004. – V. 29. – P. 1765-1781.
147. Hayley S., Poulter M. O., Merali Z., Anisman H. The pathogenesis of clinical depression: stressor-and cytokine-induced alterations of neuroplasticity // *Neuroscience*. – 2005. – Vol. 135. – №. 3. – P. 659-678.
148. Heneka M. T., Kummer M. P., Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease // *Nature Reviews Immunology*. – 2014. – V. 14. – №. 7. – P. 463-477.
149. Henry C. J., Huang Y., Wynne, A., et al. Minocycline attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammation, sickness behavior, and anhedonia // *Journal of neuroinflammation*. – 2008. – V. 5. – №. 1. – P. 1-14.
150. Hijiya N., Miyake K., Akashi S., et al. Possible involvement of toll-like receptor 4 in endothelial cell activation of larger vessels in response to lipopolysaccharide // *Pathobiology*. – 2002. – V. 70. – №. 1. – P. 18-25.
151. Hilsabeck R. C., Hassanein T. I., Ziegler E. A., Carlson M. D., Perry W. Effect of Interferon-[alpha] on cognitive functioning in patients with chronic hepatitis C // *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. – 2005. – V. 11. – №. 1. – P. 16.
152. Holmes S. E., Hinz R., Conen S., Gregory C. J., Matthews J. C., et al. Elevated translocator protein in anterior cingulate in major depression and a role for inflammation in suicidal thinking: a positron emission tomography study // *Biological psychiatry*. – 2018. – V. 83. – №. 1. – P. 61-69.
153. Hong H., Kim B. S., Im H. I. Pathophysiological role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases and psychiatric disorders // *International neurouology journal*. – 2016. – V. 20. – №. Suppl 1. – P. S2.

154. Howren M. B., Lamkin D. M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis // *Psychosomatic medicine*. – 2009. – V. 71. – №. 2. – P. 171-186.
155. Hoyo-Becerra C., Schlaak J. F., Hermann D. M. Insights from interferon- α -related depression for the pathogenesis of depression associated with inflammation // *Brain, behavior, and immunity*. – 2014. – V. 42. – P. 222-231.
156. Hritcu L., Ciobica A. Intranigral lipopolysaccharide administration induced behavioral deficits and oxidative stress damage in laboratory rats: relevance for Parkinson's disease // *Behavioural brain research*. – 2013. – V. 253. – P.25-31.
157. Jackson L. M., Wu K. C., Mahida Y. R., M. et al. Cyclooxygenase (COX) 1 and 2 in normal, inflamed, and ulcerated human gastric mucosa // *Gut*. – 2000. – V. 47. – №. 6. – P. 762-770.
158. Jantzie L. L., Cheung P. Y., Todd K. G. Doxycycline reduces cleaved caspase-3 and microglial activation in an animal model of neonatal hypoxia-ischemia // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2005. – V. 25. – №. 3. – P. 314-324
159. Jantzie L.L, Todd K.G. Doxycycline inhibits proinflammatory cytokines but not acute cerebral cytogenesis after hypoxia—Ischemia in neonatal rats // *J Psychiatry Neurosci*. – 2010. – V. 35. – № 1. – P. 20-32.
160. Jayaraj R. L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F. Y., Rosenberg G. A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke // *Journal of neuroinflammation*. – 2019. – V. 16. – №. 1. – P. 1-24.
161. Jha M. K., Trivedi M. H. Personalized antidepressant selection and pathway to novel treatments: clinical utility of targeting inflammation // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – V. 19. – №. 1. – P. 233.
162. Jiang H. K., Chang D. M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports // *Clinical rheumatology*. – 1999. – V. 18. – №. 4. – P. 339-345.
163. Jiang P., Dang R.L., Li H.D., et al. The impacts of swimming exercise on hippocampal expression of neurotrophic factors in rats exposed to chronic

- unpredictable mild stress // *Evid Based Complement Alternat Med.* - 2014. – Article ID 729827
164. Johansson D., Falk A., Marcus M. M., et al. Celecoxib enhances the effect of reboxetine and fluoxetine on cortical noradrenaline and serotonin output in the rat // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2012. – V. 39. – №. 1. – P. 143-148.
165. Jourquin J., Tremblay E., Décanis N., et al. Neuronal activity-dependent increase of net matrix metalloproteinase activity is associated with MMP-9 neurotoxicity after kainate // *European Journal of Neuroscience.* – 2003. – V. 18. – №. 6. – P. 1507-1517.
166. Kappelmann N., Lewis, G., Dantzer R., Jones P. B., Khandaker G. M. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions // *Molecular psychiatry.* – 2018. – V. 23. – №. 2. – P. 335-343.
167. Karson A., Demirtaş T., Bayramgürler D., et al. Chronic Administration of Infliximab (TNF- α Inhibitor) decreases depression and anxiety-like behaviour in rat model of chronic mild stress // *Basic & clinical pharmacology & toxicology.* – 2013. – V. 112. – №. 5. – P. 335-340.
168. Katsumoto A., Takeuchi H., Takahashi K., Tanaka F. Microglia in Alzheimer's disease: risk factors and inflammation // *Frontiers in neurology.* – 2018. – V.9. – P. 978.
169. Kaufmann T, Schlipf S, Sanz J, Neubert K, Stein R, Borner C. Characterization of the signal that directs Bcl-xL, but not Bcl-2, to the mitochondrial outer membrane // *The Journal of cell biology.* – 2003. – V. 160. – № 1. – P. 53-64.
170. Kausar R., Yusuf S. State anxiety and coping strategies used by patients with hepatitis C in relation to interferon therapy // *Pakistan Journal of Social and Clinical Psychology.* – 2011. – V.9. – №. 1. – P. 57-61.
171. Kehl L. J., Kovács K. J., Larson A. A. Tolerance develops to the effect of lipopolysaccharides on movement-evoked hyperalgesia when administered chronically by a systemic but not an intrathecal route // *Pain.* – 2004. – V. 111. – №. 1-2. – P. 104-115.

172. Khan M.S., Ali T., Kim M.W., Jo M.H., Jo M.G., Badshah H., Kim M.O. Anthocyanins protect against LPS-induced oxidative stress-mediated neuroinflammation and neurodegeneration in the adult mouse cortex // *Neurochem Int.* — 2016. — V. 100. — P. 1-10.
173. Kim H. K., Nunes P. V., Oliveira K. C., et al. Neuropathological relationship between major depression and dementia: a hypothetical model and review // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* — 2016. — V. 67. — P. 51-57.
174. Kim H.W., Rapoport S. I., Rao J.S. Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients // *Neurobiol Dis.* — 2010. — V. 37. — № 3. — P. 596-603
175. Kim Y. K., Won E. The influence of stress on neuroinflammation and alterations in brain structure and function in major depressive disorder // *Behavioural brain research.* — 2017. — V. 329. — P. 6-11.
176. Köhler O., Benros M. E., Nordentoft M., et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *JAMA psychiatry.* — 2014. — V. 71. — № 12. — P. 1381-1391.
177. Kohman R.A., Bhattacharya T.K., Kilby C., Bucko P., Rhodes J.S. Effects of minocycline on spatial learning, hippocampal neurogenesis and microglia in aged and adult mice // *Behavioural brain research.* — 2013. — V. 242. — P.17-24.
178. Kokkosis A., Mullahy M., Aguirre A., Tsirka S. A. Chronic Stress Induces Inflammatory Responses and Compromises the NG2-Glial Homeostasis during Depression // *The FASEB Journal.* — 2019. — V. 33. — №. S1. — P. 666.7-666.7.
179. Konsman J. P., Parnet P., Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications // *Trends in neurosciences.* — 2002. — V. 25. — №. 3. — P. 154-159.
180. Koo J. W., Duman R. S. IL-1 β is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* — 2008. — V. 105. — №. 2. — P. 751-756.
181. Kormos V., Gaszner B. Role of neuropeptides in anxiety, stress, and depression: from animals to humans // *Neuropeptides.* — 2013. — V. 47.

182. Korzhevskii D. E., Kirik O. V. Brain microglia and microglial markers // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. - 2016. - V. 46. - No. 3. - P. 284-290.
183. Krabbe K. S., Reichenberg A., Yirmiya R., et al. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions // *Brain, behavior, and immunity*. – 2005. – V. 19. – №. 5. – P. 453-460.
184. Krause D. L., Müller N. Neuroinflammation, microglia and implications for anti-inflammatory treatment in Alzheimer's disease // *International journal of Alzheimer's disease*. – 2010. – V. 2010.
185. Krause D., Myint A. M., Schuett C., et al. High kynurenine (a tryptophan metabolite) predicts remission in patients with major depression to add-on treatment with celecoxib // *Frontiers in psychiatry*. – 2017. – V. 8. – P. 16.
186. Krishna S., Dodd C. A., Filipov N. M. Behavioral and monoamine perturbations in adult male mice with chronic inflammation induced by repeated peripheral lipopolysaccharide administration // *Behavioural brain research*. – 2016. – V. 302. – P. 279-290.
187. Krishnadas R., Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2012. – V. 83. – №. 5. – P. 495-502.
188. Kubera M., Curzytek K., Duda W., et al. A new animal model of (chronic) depression induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration for 4 months // *Brain, behavior, and immunity*. – 2013. – V. 31. – P.96-104.
189. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? // *The Lancet Psychiatry*. – 2017. – V.4. – №. 2. – P. 146-158.
190. Kuipers S. D., Trentani A., Tiron A., Mao X., Kuhl D., Bramham C. R. BDNF-induced LTP is associated with rapid Arc/Arg3.1-dependent enhancement in adult hippocampal neurogenesis // *Scientific reports*. – 2016. – V.6. – №. 1. – P. 1-14.
191. Lasselin J., Schedlowski M., Karshikoff B., et al. Comparison of bacterial lipopolysaccharide-induced sickness behavior in rodents and humans: relevance for symptoms of anxiety and depression // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2020. – V. 115. – P. 15-24.

192. Lazzarini M., Martin S., Mitkovski M., Vozari RR., Stühmer W., Bel ED. Doxycycline restrains glia and confers neuroprotection in a 6-OHDA Parkinson model // *Glia*. – 2013. - V. 61. - № 7. – P. 1084-1100.
193. Lee E. E., Hong S., Martin A. S., Eyler L. T., Jeste D. V. Inflammation in schizophrenia: cytokine levels and their relationships to demographic and clinical variables // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2017. – V. 25. – №. 1. – P. 50-61.
194. Lee H., Park J.W., Kim S.P., Lo E.H., Lee S.R. Doxycycline inhibits matrix metalloproteinase-9 and laminin degradation after transient global cerebral ischemia // *Neurobiology of disease*. – 2009. – Vol. 34. – №. 2. – P. 189-198.
195. Lee M., Schwab C., Mcgeer P. L. Astrocytes are GABAergic cells that modulate microglial activity // *Glia*. – 2011. – Vol. 59. – №. 1. – P. 152-165.
196. Lee T, Saruta J, Sasaguri K, Sato S, Tsukinoki K. Allowing animals to bite reverses the effects of immobilization stress on hippocampal neurotrophin expression // *Brain Res*. –2008 . – Vol. 1195. – P. 43-49.
197. Leow-Dyke S., Allen C., Denes A., Nilsson O., Maysami S., Bowie A. G. Neuronal Toll-like receptor 4 signaling induces brain endothelial activation and neutrophil transmigration in vitro // *Journal of neuroinflammation*. – 2012. – V.9. – №. 1. – P. 1-11.
198. Levine J., Cholestoy A., Zimmerman J. Possible antidepressant effect of minocycline // *The American journal of psychiatry*. – 1996. – V. 153. – №. 4. – P. 582.
199. Levy E., Xanthou G., Petrakou E., Zacharioudaki V., Tsatsanis C., Fotopoulos S., Xanthou M. Distinct roles of TLR4 and CD14 in LPS-induced inflammatory responses of neonates // *Pediatric research*. – 2009. – V. 66. – №. 2. – P. 179-184.
200. Lewis L.J., Pamela J.S., William C., Hagop S.A., Jess G.F. Overt Irritability/Anger in Unipolar Major Depressive Episodes: Past and Current Characteristics and Implications for Long-term Course // *JAMA Psychiatry*. — 2013. — V. 70. — N 11. — P. 1171-1180.
201. Leyden J.J., Bruce S., Lee C.S., et al. A randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of moderate to severe inflammatory facial acne vulgaris

- with doxycycline calcium // *J Drugs Dermatol.* – 2013. – V. 12. – № 6. – P. 658-663.
202. Li J. J., Wang B., Kodali M. C., Chen C., Kim E., Patters B. J., et al. In vivo evidence for the contribution of peripheral circulating inflammatory exosomes to neuroinflammation // *Journal of neuroinflammation.* – 2018. – V. 15. – №. 1. – P. 1-16.
203. Liu J. J., Wei Y. B., Strawbridge R., Bao Y., Chang S., Shi L., Lu L. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis // *Molecular psychiatry.* – 2020. – P. 25. – №. 2. – P. 339-350.
204. Loeb M. B., Molloy D. W., Smieja M., et al. A randomized, controlled trial of doxycycline and rifampin for patients with Alzheimer's disease // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2004. – V. 52. – №. 3. – P. 381-387.
205. Loseva E. V., Loginova N. A., Sarkisova K. Y., et al. Behavioral symptoms of anxiety and depression and brain monoamine contents in rats after chronic intranasal administration of interferon- α // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* – 2018. – V. 48. – №. 8. – P. 954-962.
206. Lotrich F. E., Albusaysi S., Ferrell R. E. Brain-derived neurotrophic factor serum levels and genotype: association with depression during interferon- α treatment // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – V. 38. – №. 6. – P. 985-995.
207. Lucassen P.J., Heine V.M., Muller M.B., et al. Stress, depression and hippocampal apoptosis // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2006. – V.5. – № 5. – P. 531-546.
208. Ma K., Zhang H., Baloch Z. Pathogenetic and therapeutic applications of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in major depressive disorder: a systematic review // *International journal of molecular sciences.* – 2016. – V. 17. – №. 5. – P. 733.
209. Maas D. W., Westendorp R. G., Willems J. M., de Craen A. J., van der Mast R. C. TNF- α antagonist infliximab in the treatment of depression in older adults: results of a prematurely ended, randomized, placebo-controlled trial // *Journal of clinical psychopharmacology.* – 2010. – V. 30. – №. 3. – P. 343-345.

210. Madamet M., Gaillard T., Velut G., et al. Malaria prophylaxis failure with doxycycline, Central African Republic, 2014 // *Emerg Infect Dis.* – 2015. – V. 21. № 8. – P. 1485-1486
211. Maes M., Berk M., Goehler L., et al. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways // *BMC medicine.* – 2012. – V. 10. – № 1. – P. 1-19.
212. Mahar I., Bambico F.R., Mechawar N., et al. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2014. – V. 38. – P. 173-192.
213. Maheu M. E., Davoli M. A., Turecki G., Mechawar, N. Amygdalar expression of proteins associated with neuroplasticity in major depression and suicide // *Journal of psychiatric research.* – 2013. – V. 47. – № 3. – P. 384-390.
214. Markeljević J., Šarac H., Radoš M. Tremor, seizures and psychosis as presenting symptoms in a patient with chronic lyme neuroborreliosis (LNB) // *Collegium antropologicum.* – 2011. – V. 35. – № 1. – P. 313-318.
215. Marlatt M. W., Potter M. C., Lucassen P. J., van Praag H. Running throughout middle-age improves memory function, hippocampal neurogenesis, and BDNF levels in female C57BL/6J mice // *Developmental neurobiology.* – 2012. – V. 72. – № 6. – P. 943-952.
216. Marshall S. A., McClain J. A., Kelso M. L., et al. Microglial activation is not equivalent to neuroinflammation in alcohol-induced neurodegeneration: The importance of microglia phenotype // *Neurobiology of disease.* – 2013. – V. 54. – P. 239-251.
217. Maslej M. M., Furukawa T. A., Cipriani A., Andrews P. W., Mulsant B. H.. Individual differences in response to antidepressants: a meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials // *JAMA psychiatry.* – 2020. – V. 77. – № 6. – P. 607-617.
218. Matsukawa N., Yasuhara T., Hara K., et al. Therapeutic targets and limits of minocycline neuroprotection in experimental ischemic stroke // *BMC neuroscience.* – 2009. – V. 10. – P. 126.

219. Mattson M. P., Duan W., Pedersen, W. A., Culmsee C. Neurodegenerative disorders and ischemic brain diseases // *Apoptosis*. – 2001. – V.6. – №. 1. – P. 69-81.
220. Mello B.S., Monte A.S., McIntyre R.S., et al. Effects of doxycycline on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide (LPS) administration // *Journal of psychiatric research*. – 2013. – V. 47. – № 10. – P. 1521-1529.
221. Mendlewicz J., Kriwin P., Oswald P., et al. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study // *International clinical psychopharmacology*. – 2006. – V. 21. – №. 4. – P. 227-231
222. Mikova O., Yakimova R., Bosmans E., Kenis G., Maes M. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis // *European Neuropsychopharmacology*. – 2001. – V. 11. – №. 3. – P. 203-208.
223. Miller A. A., Spencer S. J. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment // *Brain, behavior, and immunity*. – 2014. – V. 42. – P. 10-21.
224. Miller B. J., Buckley P., Seabolt W., Mellor A., Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects // *Biological psychiatry*. – 2011. – V. 70. – №. 7. – P. 663-671.
225. Miller S. I., Ernst R. K., Bader M. W. LPS, TLR4 and infectious disease diversity // *Nature Reviews Microbiology*. – 2005. – V.3. – №. 1. – P. 36-46.
226. Minciullo P. L., Catalano A., Mandraffino G., Casciaro M., Crucitti A. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity // *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. – 2016. – V. 64. – №. 2. – P. 111-126.
227. Minciullo P. L., Catalano A., Mandraffino G., et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity // *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. – 2016. – V. 64. – №. 2. – P. 111-126.

228. Misztak P., Pańczyszyn-Trzewik P., Nowak G., Sowa-Kućma M. Epigenetic marks and their relationship with BDNF in the brain of suicide victims // *PLoS one*. – 2020. – V. 15. – №. 9. – P. e0239335.
229. Mograbi K. D. M., Suchecki D., da Silva S. G., Covolan L., Hamani C. Chronic unpredictable restraint stress increases hippocampal pro-inflammatory cytokines and decreases motivated behavior in rats // *Stress*. – 2020. – V. 23. – №. 4. – P. 427-436
230. Mpigwa P., Mansour S., Morisset R., et al. Sustained Interleukin-6 and Interleukin-8 Expression Following Infection with *Chlamydia trachomatis* Serovar L2 in a HeLa/THP-1 Cell Co-culture Model // *Scandinavian journal of immunology*. – 2006. – V. 63. – №. 3. – P. 199-207.
231. Mueller N. COX-2 inhibitors as antidepressants and antipsychotics: clinical evidence // *Curr Opin Investig Drugs*. – 2010. – V. 11. – №. 1. – P. 31-42.
232. Müller N. COX-2 inhibitors, aspirin, and other potential anti-inflammatory treatments for psychiatric disorders // *Frontiers in psychiatry*. – 2019. – V. 10. – P. 375.
233. Müller N., Myint A. M., Schwarz M. J. The impact of neuroimmune dysregulation on neuroprotection and neurotoxicity in psychiatric disorders-relation to drug treatment // *Dialogues in clinical neuroscience*. – 2009. – V. 11. – №. 3. – P. 319.
234. Müller N., Schwarz M. J., Dehning S., et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine // *Molecular psychiatry*. – 2006. – V. 11. – №. 7. – P. 680-684.
235. Munkholm K., Brauner J. V., Kessing L. V., Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis // *Journal of psychiatric research*. – 2013. – V. 47. – №. 9. – P. 1119-1133.
236. Murínová J., Hlaváčová N., Chmelová M., Riečanský I. The evidence for altered BDNF expression in the brain of rats reared or housed in social isolation: a

- systematic review // *Frontiers in behavioral neuroscience*. – 2017. – V. 11. – P. 101.
237. Musselman D. L., Lawson D. H., Gumnick J. F., et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – V. 344. – №. 13. – P. 961-966.
238. Myint A. M., Kim Y. K., Verkerk R., et al. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection // *Journal of affective disorders*. – 2007. – V. 98. – №. 1-2. – P. 143-151.
239. Naert G., Ixart G., Maurice T., Tapia-Arancibia L., Givalois L. Brain-derived neurotrophic factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis adaptation processes in a depressive-like state induced by chronic restraint stress // *Mol Cell Neurosci*. – 2011. – V. 46. – №. 1. – P. 55-66
240. Nguyen M. D., Julien J. P., Rivest S. Innate immunity: the missing link in neuroprotection and neurodegeneration? // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2002. – V.3. – №. 3. – P. 216-227.
241. Numakawa T., Odaka H., Adachi N. Actions of brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid stress in neurogenesis // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – V. 18. – №. 11. – P. 2312.
242. O'Brien S. M., Scully P., Fitzgerald P., Scott L. V., Dinan T. G. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy // *Journal of psychiatric research*. – 2007. – V. 41. – №. 3-4. – P. 326-331.
243. O'Connor J. C. et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2, 3-dioxygenase activation in mice // *Molecular psychiatry*. – 2009. – V. 14. – №. 5. – P. 511-522.
244. Panaro M. A., Lofrumento D. D., Saponaro C., De Nuccio F., Cianciulli A., Mitolo V., Nicolardi G. (2008). Expression of TLR4 and CD14 in the central nervous system (CNS) in a MPTP mouse model of Parkinson's-like disease // *Immunopharmacology and immunotoxicology*. – 2008. – V. 30. – №. 4. – P. 729-740.

245. Pang P. T., Teng H. K., Zaitsev E., et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity // *Science*. – 2004. – V. 306. – №. 5695. – P. 487-491.
246. Pariante C. M., Miller A. H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment // *Biological psychiatry*. – 2001. – V. 49. – №. 5. – P. 391-404.
247. Paris J.J., Singh H.D., Ganno M.L., Jackson P., McLaughlin J.P. Anxiety-like behavior of mice produced by conditional central expression of the HIV-1 regulatory protein, Tat // *Psychopharmacology*. – 2014. – V. 231. – № 11. – P. 2349-2360.
248. Park H.A., Licznanski P., Alavian K.N., Shanabrough M., Jonas E.A. Bcl-xL is necessary for neurite outgrowth in hippocampal neurons // *Antioxid redox signal*. – 2015. – V. 22. – № 2. – P. 93 – 108.
249. Pasco J. A., Nicholson G. C., Williams L. J., et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression // *The British Journal of Psychiatry*. – 2010. – V. 197. – №. 5. – P. 372-377.
250. Pavlova B., Perlis R. H., Alda M., Uher R. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Psychiatry*. – 2015. – V.2. – №. 8. – P. 710-717.
251. Pekny M., Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits // *Physiological reviews*. – 2014. – V. 94. – №. 4. – P. 1077-1098.
252. Pellow S., Chopin P., File S. E., Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat // *Journal of neuroscience methods*. – 1985. – Vol. 14. – №. 3. – P. 149-167.
253. Perrone M. G., Vitale P., Panella A., et al. General role of the amino and methylsulfamoyl groups in selective cyclooxygenase (COX)-1 inhibition by 1, 4-diaryl-1, 2, 3-triazoles and validation of a predictive pharmacometric PLS model // *European journal of medicinal chemistry*. – 2015. – V. 94. – P. 252-264.
254. Perry R. T. et al. The role of TNF and its receptors in Alzheimer's disease // *Neurobiology of aging*. – 2001. – V. 22. – №. 6. – P. 873-883.

255. Pires P. W., Rogers C. T., McClain J. L., Garver H. S., Fink G. D., Dorrance A. M. Doxycycline, a matrix metalloprotease inhibitor, reduces vascular remodeling and damage after cerebral ischemia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2011. – V. 301. – №. 1. – P. H87-H97.
256. Pizzagalli D. A. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model // *Annual review of clinical psychology*. – 2014. – V. 10. – P.393-423.
257. Pollack M., Phaneuf S., Dirks A., Leeuwenburgh C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2002. – V. 959. – №. 1. – P. 93-107.
258. Porsolt R. D., Le Pichon M., Jalfre M. L. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // *Nature*. – 1977. – V. 266. – №. 5604. – P. 730-732.
259. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments // *European journal of pharmacology*. – 1978. – V. 47. – №. 4. – P. 379-391.
260. Qin L., Wu X., Block M.L., et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration // *Glia*. — 2007. — V. 55. — N5. — P. 453–462.
261. Quan N., Stern E. L., Whiteside M. B., Herkenham M. Induction of pro-inflammatory cytokine mRNAs in the brain after peripheral injection of subseptic doses of lipopolysaccharide in the rat // *Journal of neuroimmunology*. – 1999. – V. 93. – №. 1-2. – P. 72-80.
262. Quesseveur G., David D. J., Gaillard M. C., et al. BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities // *Translational psychiatry*. – 2013. – V. 3. – №. 4. – P. e253-e253.
263. Raison C. L., Capuron L., Miller A. H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression // *Trends in immunology*. – 2006. – V. 27. – №. 1. – P. 24-31.
264. Raison C. L., Rutherford R. E., Woolwine B. J., et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-

- resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers // *JAMA psychiatry*. – 2013. – V. 70. – №. 1. – P. 31-41.
265. Rajkowska G., A Stockmeier C. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue // *Current drug targets*. – 2013. – V. 14. – №. 11. – P. 1225-1236.
266. Ramesh G., MacLean A. G., Philipp M. T. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain // *Mediators of inflammation*. – 2013. – V. 2013.
267. Reglodi D., Renaud J., Tamas A., et al. Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides // *Progress in neurobiology*. – 2017. – V. 155. – P. 120-148.
268. Reichenberg A., Yirmiya R., Schuld A., Kraus T., Haack M., Morag A., Pollmächer T. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans // *Archives of general psychiatry*. – 2001. – V. 58. – №. 5. – P. 445-452.
269. Réus G.Z., Abelaira H.M., Maciel A.L., et al. Minocycline protects against oxidative damage and alters energy metabolism parameters in the brain of rats subjected to chronic mild stress // *Metab Brain Dis*. – 2015. – V. 30. – №. 2. – P. 545-553.
270. Rhie S. J., Jung E. Y., Shim I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders // *Journal of exercise rehabilitation*. – 2020. – V. 16. – №. 1. – P. 2.
271. Ribeiro J. D., Huang X., Fox K. R., Franklin J. C. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies // *The British Journal of Psychiatry*. – 2018. – T. 212. – №. 5. – C. 279-286.
272. Robinson B. D., Lomas A., Shaji C. A., Isbell C. L., Tharakan B. Doxycycline Blocks Matrixmetalloproteinase-9 and Attenuates Blood-Brain Barrier dysfunction and Hyperpermeability after Traumatic Brain Injury // *The FASEB Journal*. – 2017. – V. 31. – P. 1b762-1b762.
273. Rodrigues F. T. S., de Souza M. R. M., de Carvalho Lima et al. Major depression model induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide

- administration: long-lasting behavioral, neuroimmune and neuroprogressive alterations // *Journal of psychiatric research*. – 2018. – V. 107. – P. 57-67.
274. Roh J. H., Ko I. G., Kim S. E., et al. Treadmill exercise ameliorates intracerebral hemorrhage-induced depression in rats // *Journal of exercise rehabilitation*. – 2016. – V. 12. – №. 4. – P. 299.
275. Roman M., Irwin M. R. Novel neuroimmunologic therapeutics in depression: a clinical perspective on what we know so far // *Brain, behavior, and immunity*. – 2020. – V. 83. – P. 7-21.
276. Roth K. A., D'Sa C. Apoptosis and brain development // *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. – 2001. – V.7. – №. 4. – P. 261-266.
277. Şahin T. D., Karson A., Balcı F., et al. TNF-alpha inhibition prevents cognitive decline and maintains hippocampal BDNF levels in the unpredictable chronic mild stress rat model of depression // *Behavioural brain research*. – 2015. – T. 292. – C.233-240.
278. Sairanen M., Lucas G., Ernfors P., Castrén M., Castrén E. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus // *Journal of Neuroscience*. – 2005. – V. 25. – №. 5. – P. 1089-1094.
279. Salim S., Chugh G., Asghar M. Inflammation in anxiety // *Advances in protein chemistry and structural biology*. – 2012. – V. 88. – P. 1-25.
280. Santa-Cecília F. V., Socias B., Ouidja M. O., et al. Doxycycline suppresses microglial activation by inhibiting the p38 MAPK and NF-kB signaling pathways // *Neurotoxicity research*. – 2016. – V. 29. – №. 4. – P. 447-459.
281. Sarkar U., Karter A. J., Liu J. Y., et al. Social disparities in internet patient portal use in diabetes: evidence that the digital divide extends beyond access // *Journal of the American Medical Informatics Association*. – 2011. – V. 18. – №. 3. – P. 318-321.
282. Sastry P. S., Rao K. S. Apoptosis and the nervous system // *Journal of neurochemistry*. – 2000. – V. 74. – №. 1. – P. 1-20.
283. Schmidt F. M., Pschiesl A., Sander C., et al. Impact of serum cytokine levels on EEG-measured arousal regulation in patients with major depressive

- disorder and healthy controls // *Neuropsychobiology*. – 2016. – V. 73. – №. 1. – P. 1-9.
284. Schnieder T. P., Trencsevska I., Rosoklija G., et al. Microglia of prefrontal white matter in suicide // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2014. – V. 73. – №. 9. – P. 880-890.
285. Semmler A., Hermann S., Mormann F., et al. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism // *Journal of neuroinflammation*. – 2008. – V.5. – №. 1. – P. 1-10.
286. Serhan C. N., Hong S., Gronert K., et al. Resolvins a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals // *The Journal of experimental medicine*. – 2002. – V. 196. – №. 8. – P. 1025-1037.
287. Shafia S., Vafaei A. A., Samaei S. A., et al. Effects of moderate treadmill exercise and fluoxetine on behavioural and cognitive deficits, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and alternations in hippocampal BDNF and mRNA expression of apoptosis-related proteins in a rat model of post-traumatic stress disorder // *Neurobiology of learning and memory*. – 2017. – V. 139. – P. 165-178.
288. Shi D. D., Huang Y. H., Lai C. S. W., et al. Ginsenoside Rg1 prevents chemotherapy-induced cognitive impairment: associations with microglia-mediated cytokines, neuroinflammation, and neuroplasticity // *Molecular neurobiology*. – 2019. – V. 56. – №. 8. – P. 5626-5642.
289. Shim H. S., Park H. J., Woo J., Lee C. J., Shim I. Role of astrocytic GABAergic system on inflammatory cytokine-induced anxiety-like behavior // *Neuropharmacology*. – 2019. – V. 160. – P. 107776.
290. Shirayama Y, Chen A.C., Nakagawa S., Russell D.S., Duman R.S. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression // *J Neurosci*. – 2002. – V. 22. – №. 8. – P. 3251-3261.
291. Shishkina G. T., Bannova A. V., Komysheva N. P., Dygalo N. N. Anxiogenic-like effect of chronic lipopolysaccharide is associated with increased

- expression of matrix metalloproteinase 9 in the rat amygdala // *Stress*. – 2020. – P. 1-7.
292. Shishkina G. T., Kalinina T. S., Berezova I. V., Bulygina V. V., Dygalo N. N. Resistance to the development of stress-induced behavioral despair in the forced swim test associated with elevated hippocampal Bcl-xl expression // *Behavioural brain research*. – 2010. – V. 213. – №. 2. – P. 218-224.
293. Shishkina G. T., Lanshakov D. A., Bannova A. V., Kalinina T. S., Agarina N. P., Dygalo N. N. Doxycycline attenuates anxiety and microglia activation induced by repeated lipopolysaccharide // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – V. 29. – P. S179-S180.
294. Shishkina G. T., Lanshakov D. A., Bannova A. V., Kalinina T. S., Agarina N. P., Dygalo, N. N. Doxycycline used for control of transgene expression has its own effects on behaviors and Bcl-xL in the rat hippocampus // *Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2018. – V. 38. – №. 1. – P. 281-288.
295. Singh A. K., Jiang Y. How does peripheral lipopolysaccharide induce gene expression in the brain of rats? // *Toxicology*. – 2004. – V. 201. – №. 1-3. – P. 197-207.
296. Singh R., Letai A., Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2019. – V. 20. – №. 3. – P. 175-193.
297. Smith K., Leyden J. J. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review // *Clinical therapeutics*. – 2005. – V. 27. – №. 9. – P. 1329-1342.
298. Smith K., Leyden J. J. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review // *Clinical therapeutics*. – 2005. – V. 27. – №. 9. – P. 1329-1342.
299. Smith M. A., Makino S., Kvetnansky R., Post R. M. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus // *The Journal of Neuroscience*. – 1995. – T. 15. – №. 3. – C. 1768-1777.
300. Smith R. S. The macrophage theory of depression // *Medical hypotheses*. – 1991. – V. 35. – №. 4. – P. 298-306.

301. Soane L., Siegel Z.T., Schuh R.A., Fiskum G. Postnatal developmental regulation of Bcl-2 family proteins in brain mitochondria // *Journal of neuroscience research*. – 2008. – V. 86. – № 6. – P. 1267-1276.
302. Soczynska J.K., Mansur R.B., Brietzke E., et al. Novel therapeutic targets in depression: minocycline as a candidate treatment // *Behavioural brain research*. – 2012. – V. 235. – № 2. – P. 302-317.
303. Soeiro-de-Souza M.G., Dias V.V., Figueira M.L., et al. Translating neurotrophic and cellular plasticity: from pathophysiology to improved therapeutics for bipolar disorder // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2012. – V. 126. – № 5. – P. 332-341.
304. Sofroniew M. V., Vinters H. V. Astrocytes: biology and pathology // *Acta neuropathologica*. – 2010. – V. 119. – № 1. – P. 7-35.
305. Sousa F. S. S., Birmann P. T., Bampi S. R., et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like, anxiogenic-like and hyperalgesic behavior is attenuated by acute administration of α -(phenylselanyl) acetophenone in mice // *Neuropharmacology*. – 2019. – V. 146. – P. 128-137.
306. Spalding K.L, Bergmann O., Alkass K., et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans // *Cell*. – 2013. – V. 153. – № 6. – P. 1219 – 1227.
307. Srodulski S., Sharma S., Bachstetter A. B., et al. Neuroinflammation and neurologic deficits in diabetes linked to brain accumulation of amylin // *Molecular neurodegeneration*. – 2014. – V.9. – № 1. – P. 1-12.
308. Subhramanyam C. S., Wang C., Hu Q., Dheen S. T. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases // *Seminars in cell & developmental biology*. – Academic Press, 2019. – V. 94. – P. 112-120.
309. Sullivan P. F., Agrawal A., Bulik C. M., Andreassen O. A., Børglum A. D., Breen G. Psychiatric genomics: an update and an agenda // *American Journal of Psychiatry*. – 2018. – V. 175. – № 1. – P. 15-27.
310. Sultan S., Gebara E., Toni N. Doxycycline increases neurogenesis and reduces microglia in the adult hippocampus // *Frontiers in neuroscience*. – 2013. – V.7. – P. 131.

311. Tang Y., Le W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases // *Molecular neurobiology*. – 2016. – V. 53. – №. 2. – P. 1181-1194.
312. Teeling J. L., Perry V. H. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms // *Neuroscience*. – 2009. – V. 158. – №. 3. – P. 1062-1073.
313. Tekin-Koruk S., Duygu F., Gursoy B., Karaagac L., Bayraktar M. A rare case of seronegative neurobrucellosis // *Annals of Saudi medicine*. – 2010. – V. 30. – №. 5. – P. 412.
314. Thorley A. J., Grandolfo D., Lim E., et al. Innate immune responses to bacterial ligands in the peripheral human lung—role of alveolar epithelial TLR expression and signalling // *PloS one*. – 2011. – V. 6. – №. 7. – P. e21827.
315. Torres-Platas S. G., Cruceanu C., Chen G. G., Turecki G., Mechawar N. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides // *Brain, behavior, and immunity*. – 2014. – V. 42. – P. 50-59.
316. Trudler D., Farfara D., Frenkel D. Toll-like receptors expression and signaling in glia cells in neuro-amyloidogenic diseases: towards future therapeutic application // *Mediators of inflammation*. – 2010. – V. 2010.
317. Ulbrich H., Fiebich B., Dannhardt G. Cyclooxygenase-1/2 (COX-1/COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) inhibitors of the 6, 7-diaryl-2, 3-1H-dihydropyrrolizine type // *European journal of medicinal chemistry*. – 2002. – V. 37. – №. 12. – P. 953-959.
318. Vafadari B., Salamian A., Kaczmarek L. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy // *Journal of neurochemistry*. – 2016. – V. 139. – P. 91-114.
319. Vaknin-Dembinsky A., Murugaiyan G., Hafler D. A., Astier A. L., Weiner H. L. Increased IL-23 secretion and altered chemokine production by dendritic cells upon CD46 activation in patients with multiple sclerosis // *Journal of neuroimmunology*. – 2008. – V. 195. – №. 1-2. – P. 140-145.
320. Vane J. R., Botting R. M. The mechanism of action of aspirin // *Thrombosis research*. – 2003. – V. 110. – №. 5-6. – P. 255-258.

321. Voigt R. M., Raeisi S., Yang J., Leurgans S., Forsyth C. B., et al. Systemic brain derived neurotrophic factor but not intestinal barrier integrity is associated with cognitive decline and incident Alzheimer's disease // *Plos one*. – 2021. – V. 16. – №. 3. – P. e0240342.
322. Wake H., Moorhouse A. J., Jinno S., et al. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals // *Journal of Neuroscience*. – 2009. – V. 29. – №. 13. – P. 3974-3980.
323. Walf A.A., Frye C.A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents // *Nature protocols*. – 2007. – V.2. – № 2. – P. 322-328.
324. Wallis R. S. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon γ // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. – Elsevier, 2007. – V. 12. – №. 1. – P. 16-21.
325. Wang X., Xie Y., Zhang T., et al. Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: involvement of BDNF level, ERK phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats // *Brain research bulletin*. – 2016. – V. 125. – P. 134-143.
326. Wang Y., Cui X. L., Liu Y. F., et al. LPS inhibits the effects of fluoxetine on depression-like behavior and hippocampal neurogenesis in rats // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2011. – V. 35. – №. 8. – P. 1831-1835.
327. Wang Y., Ni J., Zhai L., et al. Inhibition of activated astrocyte ameliorates lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors // *Journal of affective disorders*. – 2019. – V. 242. – P. 52-59.
328. Wang Y., Zhang T. Y., Xin J., Li T., Yu H., Li N., Chen Z. Y. Differential involvement of brain-derived neurotrophic factor in reconsolidation and consolidation of conditioned taste aversion memory // *PLoS One*. – 2012. – V.7. – №. 11. – P. e49942.
329. Wang Z., Zhang Q., Yuan L., et al. The effects of curcumin on depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration // *Behavioural brain research*. – 2014. – V. 274. – P. 282-290.

330. Warner-Schmidt J. L., Vanover K. E., Chen E. Y., Marshall J. J., Greengard P. Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2011. – V. 108. – №. 22. – P. 9262-9267.
331. Weinberger J. F., Raison C. L., Rye D. B., et al. Inhibition of tumor necrosis factor improves sleep continuity in patients with treatment resistant depression and high inflammation // *Brain, behavior, and immunity*. – 2015. – V. 47. – P. 193-200.
332. Williams A., Hayashi, T., Wolozny D., et al. The non-apoptotic action of Bcl-xL: regulating Ca²⁺ signaling and bioenergetics at the ER-mitochondrion interface // *Journal of bioenergetics and biomembranes*. – 2016. – V. 48 – № 3. – P. 211-225.
333. Willner P., Muscat R., Papp M. Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 1992. – V. 16. – №. 4. – P. 525-534.
334. Wu C. W., Chen Y. C., Yu L., Chen H. I., Jen C. J., Huang A. M. Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory // *Journal of neurochemistry*. – 2007. – V. 103. – №. 6. – P. 2471-2481.
335. Wyss-Coray T., Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease—a brief review of the basic science and clinical literature // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2012. – V.2. – №. 1. – P. a006346.
336. Yi C., Zhang Z., Wang W., et al. Doxycycline attenuates peripheral inflammation in rat experimental autoimmune neuritis // *Neurochemical research*. – 2011. – V. 36. – №. 11. – P. 1984-1990.
337. Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats // *Brain research*. – 1996. – V. 711. – №. 1-2. – P. 163-174.
338. Young J.J., Bruno D., Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder // *J Affect Disord*. — 2014. — V. 169. — P. 15–20.

339. Yoza B. K., McCall C. E. Facultative heterochromatin formation at the IL-1 beta promoter in LPS tolerance and sepsis // *Cytokine*. – 2011. – V. 53. – №. 2. – P. 145-152.
340. Zanon I., Ostuni R., Marek L. R., et al. CD14 controls the LPS-induced endocytosis of Toll-like receptor 4 // *Cell*. – 2011. – V. 147. – №. 4. – P. 868-880.
341. Zhang F., Hu L., Wu Y. X., et al. Doxycycline alleviates paraquat-induced acute lung injury by inhibiting neutrophil-derived matrix metalloproteinase 9 // *International immunopharmacology*. – 2019. – V. 72. – P. 243-251.
342. Zhang J. C., Wu J., Fujita Y., Yao W., Ren Q., et al. Antidepressant effects of TrkB ligands on depression-like behavior and dendritic changes in mice after inflammation // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2015. – V. 18. – №. 4.
343. Zhang J. C., Yao W., Dong C., et al. Blockade of interleukin-6 receptor in the periphery promotes rapid and sustained antidepressant actions: a possible role of gut–microbiota–brain axis // *Translational psychiatry*. – 2017. – V.7. – №. 5. – P. e1138-e1138.
344. Zhang J. M., An J. Cytokines, inflammation and pain // *International anesthesiology clinics*. – 2007. – T. 45. – №. 2. – C. 27.
345. Zhang X., Gerwien H., Chashchina A., et al. The gelatinases, MMP-2 and MMP-9, as fine tuners of neuroinflammatory processes // *Matrix Biology*. – 2019. – V. 75. – P. 102-113.
346. Zhang, J., Rong, P., Zhang, L., He H., et al. IL4-driven microglia modulate stress resilience through BDNF-dependent neurogenesis // *Science Advances*. – 2021. – V.7. – №. 12. – P. eabb9888.
347. Zhao X., Cao F., Liu Q., Li X., Xu G. Behavioral, inflammatory and neurochemical disturbances in LPS and UCMS-induced mouse models of depression // *Behavioural brain research*. – 2019. – V. 364. – P. 494-502.
348. Zhu B., Wang Z. G., Ding J., et al. Chronic lipopolysaccharide exposure induces cognitive dysfunction without affecting BDNF expression in the rat hippocampus // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2014. – V.7. – №. 3. – P. 750-754.

349. Zunszain P. A., Anacker C., Cattaneo A., Carvalho L. A., Pariante C. M. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2011. – V. 35. – №. 3. – P. 722-729.
350. Zuo H., Lin T., Wang D., Peng R., et al. Neural cell apoptosis induced by microwave exposure through mitochondria-dependent caspase-3 pathway // *International journal of medical sciences*. – 2014. – V. 11. – №. 5. – P. 426.