

УДК 615.21



## Подходы к изучению каппа-опиоидных лигандов на моделях нейровоспаления

К.Ю. Калитин<sup>1,2</sup>, А.А. Спасов<sup>1,2</sup>, О.Ю. Муха<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр»,  
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

E-mail: olay.myha14@gmail.com

Получена 13.06.2022

После рецензирования 15.01.2023

Принята к печати 10.02.2023

Разработка новых препаратов для коррекции нейровоспаления вызывает повышенный интерес, поскольку открывает возможности лечения широкого ряда заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсию, шизофрению, депрессию и др. Каппа-опиоидные агонисты представляют собой перспективный класс соединений, обладающих высоким потенциалом применения при патологических состояниях, сопровождающихся развитием нейровоспаления.

**Цель.** Резюмировать информацию о текущих стратегиях, используемых для оценки нейротропных противовоспалительных эффектов каппа-опиоидных лигандов у лабораторных животных с индуцированным нейровоспалением.

**Материалы и методы.** В качестве средств поиска использовались поисковые системы и базы данных Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, Scopus, e-Library. Поиск проводился по следующим ключевым словам и словосочетаниям: kappa opioids + neuroinflammation; kappa opioid receptors + neuroinflammation; neuroinflammation models; neuroinflammation models in rat; neuroinflammation models in mice, а также по их русскоязычным аналогам. Были найдены 148 релевантных статей, из которых 122 были включены в настоящий обзор.

**Результаты.** В настоящем обзоре были рассмотрены различные экспериментальные модели нейровоспаления, индуцированного химическими агентами и бактериальным эндотоксином, а также травматические и генетические модели на мышах и крысах. Кроме того, были критически оценены сильные стороны и ограничения каждой модели для определения наиболее подходящей стратегии исследования взаимосвязей между нейровоспалением и сигнальными путями каппа-опиоидной рецепторной системы.

**Заключение.** Рассмотрены особенности нейротропной противовоспалительной активности каппа-опиоидных лигандов. В обзоре обсуждаются как экспериментальные модели, в которых изучались эффекты агонистов каппа-опиоидных рецепторов, так и модели, в которых противовоспалительные свойства агонистов каппа-опиоидов еще не изучены.

**Ключевые слова:** нейровоспаление; экспериментальная фармакология; экспериментальные модели; нейроиммунные процессы; микроглия; каппа-опиоидные рецепторы; каппа-опиоидные агонисты; липополисахарид

**Список сокращений:** Аβ – бета-амилоид; АКТ (PKB) – протеинкиназа В; CD – кластер дифференцировки; CDK5 – циклинзависимая киназа 5; ERK – киназы, регулируемые внеклеточными сигналами; GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок; GluT3 – глюкозный транспортер тип 3; GluT4 – глюкозный транспортер тип 4; GPCR – рецепторы, сопряженные с G-белком; GSK3β – киназа гликогенсинтазы-3 бета; IFN – интерферон; IL – интерлейкин; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; IRF2 – регуляторный фактор интерферона 2; JNK – c-Jun N-концевая киназа; LPS – липополисахарид; MDA5 – белок, ассоциированный с дифференцировкой меланомы 5; MIP – воспалительный белок макрофагов; mPGES-1 – микросомальная простагландин Е-синтаза-1; NF-κB – ядерный фактор каппа-би; NGF – фактор роста нервов; NLRP3 – белок семейства Nod-подобных рецепторов с пириновым доменом 3; NO – оксид азота (II); nor-BNI – норбиналторфимин; APK – митоген-активируемая протеинкиназа; poly(I:C) – полиинозиновая-полицитидиловая кислота; STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции 3; PI3K – фосфоинозитид-3-киназы; TLR3 – толл-подобный рецептор 3; TLR4 – толл-подобный рецептор 4; TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа; TGF-β – трансформирующий фактор роста бета; АТФ – аденозинтрифосфат; АФК – активные формы кислорода; БА – болезнь Альцгеймера; БП – болезнь Паркинсона; ГКС – глюкокортикостероиды; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; КОР – каппа-опиоидные рецепторы; КПО – клетка-предшественник олигодендроцитов; ОК – омега-3 жирная кислота; ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит; РНК – рибонуклеиновая кислота; РС – рассеянный склероз; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ЧМТ – черепно-мозговая травма; ЦНС – центральная нервная система; ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2; ЭАЭ – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит.

**Для цитирования:** К.Ю. Калитин, А.А. Спасов, О.Ю. Муха. Подходы к изучению каппа-опиоидных лигандов на моделях нейровоспаления. *Фармация и фармакология*. 2023;11(1):4-18. DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-1-4-18

© К.Ю. Калитин, А.А. Спасов, О.Ю. Муха, 2023

**For citation:** K.Yu. Kalitin, A.A. Spasov, O.Yu. Mukha. Models of neuroinflammation for the assessment of kappa-opioid receptor ligands. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(1):4-18. DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-1-4-18

# Models of neuroinflammation for the assessment of kappa-opioid receptor ligands

K.Yu. Kalitin<sup>1,2</sup>, A.A. Spasov<sup>1,2</sup>, O.Yu. Mukha<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University,  
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

<sup>2</sup> Volgograd Medical Research Center,  
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

E-mail: olay.myha14@gmail.com

Received 13 June 2022

After peer review 15 Jan 2023

Accepted 10 Feb 2023

The development of new drugs to combat neuroinflammation is highly relevant as it opens up possibilities for the treatment of a wide range of diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, schizophrenia, depression, and others. Kappa-opioid agonists represent a promising class of compounds with a high potential to be used in the treatment of neurological conditions accompanied by neuroinflammation.

**The aim** of the study was to provide a summary of the current strategies employed to evaluate the neurotropic anti-inflammatory effects of kappa-opioid ligands in laboratory animals with induced neuroinflammation.

**Materials and methods.** The databases, such as Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, Scopus, e-Library were used as search tools. The search comprised the following keywords and phrases in Russian and English: kappa opioids + neuroinflammation; kappa opioid receptors + neuroinflammation; neuroinflammation models; neuroinflammation models in rats, neuroinflammation models in mice. 148 relevant articles were found, 122 were included in this review.

**Results.** Various experimental models of neuroinflammation, including chemically-induced and bacterial endotoxin-induced neuroinflammation, as well as traumatic and genetic models in mice and rats were evaluated. In addition, the strengths and limitations of each model were critically assessed to identify the most appropriate and reliable approach for investigating the relationship between neuroinflammation and signaling pathways associated with kappa-opioid receptors.

**Conclusion.** The neurotropic anti-inflammatory activity of kappa-opioid ligands have been comprehensively described. The review discusses both experimental models where the effects of kappa-opioid agonists have been investigated, as well as the models where the anti-inflammatory properties of kappa-opioid agonists have not been studied yet.

**Keywords:** neuroinflammation; experimental models; neuroimmune processes; microglia; kappa-opioid receptors; kappa-opioid agonists; lipopolysaccharide

**Abbreviations:** A $\beta$  – amyloid beta; AKT (PKB) – protein kinase B; CD – cluster of differentiation; CDK5 – cyclin dependent kinase 5; ERK – extracellular signal-regulated kinases; GFAP – glial fibrillary acidic protein; GluT3 – glucose transporter 3; GluT4 – glucose transporter 4; GPCR – G-protein-coupled receptors; GSK3 $\beta$  – glycogen synthase kinase-3 beta; IFN – interferon; IL – interleukin; iNOS – Inducible nitric oxide synthase; IRF2 – interferon regulatory factor 2; JNK – c-Jun N-terminal kinase; LPS – lipopolysaccharides; MDA5 – melanoma differentiation-associated protein 5; MIP – macrophage inflammatory protein; mPGES-1 – microsomal prostaglandin E synthase-1; NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; NGF – nerve growth factor; NLRP3 – nod-like-receptor family pyrin domain containing 3; NO – nitric oxide (II); nor-BNI – norbinaltorphimine; MAPK – mitogen-activated protein kinase; poly(I:C) – polyinosinic:polycytidylic acid; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3; PI3K – phosphoinositide 3-kinases; TLR3 – toll-like receptor 3; TLR4 – toll-like receptor 4; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor alpha; TGF- $\beta$  – transforming growth factor beta; ATP – adenosine triphosphate; ROS – reactive oxygen species; AD – Alzheimer's disease; PD – Parkinson's disease; GKS – glucocorticosteroids; BBB – blood-brain barrier; DNA – deoxyribonucleic acid; KOR – kappa opioid receptors; OPC – oligodendrocyte progenitor cell; OA – okadaic acid; ADEM – acute disseminated encephalomyelitis; RNA – ribonucleic acid; MS – multiple sclerosis; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; TBI – traumatic brain injury; CNS – central nervous system; COX-2 – cyclooxygenase-2; EAE – experimental autoimmune encephalomyelitis.

## ВВЕДЕНИЕ

Нейровоспаление – это типичная реакция в головном или спинном мозге, возникающая в ответ на инфекционные агенты, черепно-мозговую травму, инсульт, действие токсинов и ряд других провоцирующих факторов. Воспаление является неотъемлемым компонентом процесса восстановления после травмирующего воздействия, однако в результате нарушений в регуляции иммунного ответа воспаление может приобретать патологический характер [1].

Нейровоспаление проявляется на

биохимическом, гистологическом и органном уровнях [2]. Процессы нейровоспаления тесно связаны с продукцией цитокинов, хемокинов и активных форм кислорода (АФК) астроцитами и микроглией, что приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, инфильтрации иммунных клеток в нервную ткань, отеку мозга, повреждению нервной ткани и, как следствие, гибели клеток. Проявления острого нейровоспаления крайне разнообразны и зависят от локализации пораженного участка ткани, но, как правило, включают в себя хроническую

нейропатическую боль [3], когнитивный дефицит и апатию [4].

Центральная роль в развитии нейровоспаления принадлежит микроглии, которая представлена резидентными макрофагами головного мозга. В норме микроглия участвует в функционировании синапсов, апоптозе клеток и нейрональной активности. В нервной системе выделяют два основных фенотипа микроглии –  $M_1$  и  $M_2$ .  $M_1$ , или провоспалительная микроглия, обеспечивает продукцию провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), STAT3, IL-6, IL-12, IL-23 и АФК. В то же время  $M_2$  опосредует противовоспалительные и репаративные процессы за счет высвобождения IL-10, IL-4, IL-13 и трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [5].

Развитие нейровоспаления связывают не только с продукцией микроглией провоспалительных медиаторов, но и с миграцией В-лимфоцитов, что приводит к продукции антител, тропных к миелиновой оболочке, которые обуславливают процессы демиелинизации нервной ткани [6]. Кроме того, возможно поступление цитокинов из системного кровотока через гематоэнцефалический барьер, что создает прочную взаимосвязь между периферическим и центральным иммунными ответами [7].

С клинической точки зрения нейровоспаление рассматривается как важнейший патологический компонент широкого ряда психоневрологических и нейродегенеративных заболеваний. Нейровоспаление вносит существенный вклад в развитие шизофрении, рассеянного склероза и болезни Альцгеймера (БА) [8]. Установлено, что при БА наблюдается отложение в межклеточном пространстве агрегатов  $\beta$ -амилоида с формированием сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков тау-белка, которые способствуют активации провоспалительной микроглии [9]. При посмертном анализе пациентов с БА, а также в экспериментальных моделях БА выявляются морфологические изменения, свидетельствующие об активации микроглии и воспалении в окружающих амилоидные бляшки тканях.

Имеются доказательства активации микроглии и высвобождения провоспалительных цитокинов при болезни Паркинсона (БП), которая характеризуется дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции и наличием агрегированного  $\alpha$ -синуклеина в тельцах Леви пораженных нейронов. Кроме того, зафиксировано увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 и активация соответствующих рецепторов [10].

К настоящему времени накоплен большой массив данных, подтверждающих вовлеченность иммунной системы при психиатрических заболеваниях. Выявлены генетические ассоциации большого

депрессивного расстройства с регуляторными нарушениями нескольких иммунных каскадов, а также цитокиновым дисбалансом [11–13]. Отмечается увеличение риска развития депрессии среди пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями (например, аутоиммунными), что обусловлено не только психологически предрасполагающим характером самой патологии, но и повышением уровня провоспалительных цитокинов в этих условиях [14].

Также в литературе приводятся сведения о развитии депрессии на фоне иммунотерапии, однако точный механизм этого явления неясен. Введение провоспалительных цитокинов может приводить к развитию депрессивного состояния у животных, которая является частым побочным эффектом лечения интерферонами [15]. В иных случаях предполагается, что периферические иммунные клетки и цитокины могут проникать через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на основные системы нейротрансмиттеров, задействованных в патогенезе депрессии – моноаминергическую, глутаматергическую и ГАМК-ергическую передачу [16].

Нейровоспалительный компонент имеет место в том числе при эпилепсии. Считается, что процесс эпилептогенеза ведет к повреждению тканей ЦНС, формируя очаги воспаления с преобладанием провоспалительного фенотипа микроглии, которая характеризуется повышенной экспрессией генов ряда белков, включая индуцибельную синтазу оксида азота и антитела CD16/32, а также повышая высвобождение некоторых воспалительных факторов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  [17].

На данный момент использование существующих лекарственных препаратов для лечения заболеваний ЦНС, связанных с нейровоспалением, в значительной степени потерпело неудачу из-за недостаточной эффективности или неблагоприятных побочных эффектов. Современная терапия, как правило, включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС) и другие иммунодепрессанты [18]. В существующих исследованиях хоть и показана эффективность НПВП в терапии различных нейродегенеративных процессов, тем не менее их использование до сих пор не носит рекомендательного характера и, учитывая потенциальный вред, их не следует использовать для лечения или профилактики деменции или когнитивных нарушений. Также несмотря на непревзойденную эффективность ГКС в подавлении воспалительных процессов, такая терапия сопровождается множественными побочными эффектами. В частности, длительное применение высоких доз приводит к расстройствам настроения, желудочно-кишечным и головной болям, а хронический прием может – к остеопорозу, диабету и повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям.

В связи с чем требуется поиск альтернативных агентов, направленных на предотвращение нейровоспаления, в частности, перспективным представляется класс каппа-агонистов, которые продемонстрировали способность значительно уменьшать нейровоспалительные процессы и снижать тяжесть течения заболеваний [19].

**ЦЕЛЬ.** Резюмировать информацию о текущих стратегиях, используемых для оценки нейротропных противовоспалительных эффектов каппа-опиоидных лигандов у лабораторных животных с индуцированным нейровоспалением.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов для анализа использовали сведения научной литературы из поисковых систем и курируемых баз данных Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, Scopus, e-Library, по релевантным ключевым словам и словосочетаниям, приведенным на рисунке 1. Предпочтение отдавалось моделям, использующим в качестве лабораторных животных крыс и мышей в связи с высокой доступностью и изученностью особенностей их метаболизма.

В результате было найдено 148 статей в период с 1975 по 2022 год. После первичного анализа заголовков и аннотаций было удалено 26 повторяющихся и нерелевантных статей, дизайн которых не включал в себя описания аспектов или закономерностей процесса нейровоспаления, эффектов каппа-опиоидных рецепторов, а также экспериментальных животных моделей, применяемых для моделирования подобных патологических состояний. Итого в обзор было включено 122 публикации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Общая характеристика каппа-опиоидных рецепторов

Опиоидные рецепторы сопряжены с G-белком и локализованы преимущественно в нервной системе. Выделяют четыре основных вида опиоидных рецепторов – дельта ( $\delta$ ), каппа ( $\kappa$ ), мю ( $\mu$ ) и ноцицептивные [20]. Опиоидные рецепторы опосредуют ряд клинически-значимых фармакологических эффектов – обезболивающий [21], противосудорожный [22], седативный [23], нейропротекторный [24] и некоторые другие. Также в исследованиях установлено, что каппа-опиоидные рецепторы экспрессируются на иммунных клетках [25], и их активация ведет к снижению секреции IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , что способствует подавлению развития иммунного ответа [26].

Внутриклеточный механизм реализации эффекта активации КОР связан с диссоциацией двух субъединиц G-белка –  $G\alpha_i$  и  $G\beta_\gamma$ . Первая из них приводит к ингибированию аденилатциклазы, которая участвует в синтезе цАМФ, и осуществляет активацию калиевых каналов в постсинаптическом

нейроне. В то же время субъединица  $G\beta_\gamma$  обуславливает закрытие потенциал-зависимых кальциевых каналов в пресинаптическом нейроне. Суммарно это приводит к уменьшению чувствительности нейрона к возбуждающим нейромедиаторам и снижению их выброса [27].

Ряд каппа-опиоидных агонистов способен проявлять смещенный агонизм [28], что связано с наличием нескольких параллельных пострецепторных сигнальных путей, среди которых можно выделить ингибирование аденилатциклазы и активацию  $\beta$ -аррестинового пути. При этом второй сигнальный путь вызывает фосфорилирование митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38 MAPK) и ее активацию, что приводит к транслокации гена SERT и развитию дисфории.

Кроме того, сообщалось о способности агонистов КОР влиять на процессы нейродегенерации и нейровоспаления [29, 30]. Предполагается, что воздействие происходит за счет активации p-STAT3 и подавления каспазы-3. Также агонисты КОР снижают эксайтотоксичность глутамата, ингибируя рост уровня свободного  $Ca^{2+}$  в синапсоммах и высвобождение пресинаптического глутамата за счет закрытия  $Ca^{2+}$  каналов N-типа и ограничения его поступления [31–33].

Необходимо отметить, что кроме влияния на воспалительные процессы, агонисты КОР способствуют ремиелинизации и созреванию олигодендроцитов, тем самым подтверждая свои аутоиммунные свойства. Предполагается, что данный эффект обусловлен активацией киназы GPCR, семейства MAPK (ERK 1/2, p38 и JNK), а также каскада JAK2/STAT3 и IRF2 [27]. Наиболее перспективными с точки зрения фармакологического воздействия представляются пути ERK 1/2 и JAK2/STAT3, т.к. клетки-предшественники олигодендроцитов (КПО) после повреждения нервной ткани увеличивают экспрессию pSTAT3 в областях усиленного олигодендрогенеза, а делеция STAT3 в КПО снижает дифференцировку олигодендроцитов во время роста и развития клеток [31]. Таким образом, если КОР специфически запускают фосфорилирование STAT3 в клетках линии олигодендроцитов, это может быть одним из путей, посредством которого КОР-агонисты реализуют свои промиелинизирующие эффекты в сочетании с передачей сигналов ERK1/2 [34].

### 2. Механизмы нейровоспаления на различных экспериментальных моделях

#### 2.1. Модели, основанные на иммунном ответе

##### 2.1.1. LPS-индуцированное нейровоспаление

Данная модель является одной из наиболее широко используемых моделей, доступных для применения как в условиях *in vivo*, так и *in vitro*. Введение липополисахарида (LPS) сопряжено с образованием комплекса LPS-CD14, который активирует микроглию и вызывает высвобождение

провоспалительных медиаторов: цитокинов, хемокинов и белков системы комплемента. В зависимости от режима и длительности введения, а также от возраста животных, картина LPS-индуцированного воспаления может существенно различаться.

Ключевая роль в развитии нейровоспаления отводится микроглии, которая реагирует на повреждение головного мозга и прочие стрессовые факторы активацией с переходом в  $M_1$ -подобный (провоспалительный) или альтернативный  $M_2$ -подобный (противовоспалительный) фенотипы. Фенотип  $M_1$  ассоциирован с продукцией провоспалительных цитокинов, которые могут приводить к повреждению нервных клеток, апоптозу астроцитов и нарушению гематоэнцефалического барьера, в то время как фенотип  $M_2$  играет противоположную роль [35].

Взаимосвязь нейровоспаления, вызванного LPS, с каппа-опиоидной рецепторной системой к настоящему времени достаточно хорошо изучена. LPS снижает экспрессию KOR. Предполагается, что снижение функции KOR стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов в головном мозге преимущественно за счет воздействия на микроглию [36].

Динорфины, как основные лиганды KOR, вызывают  $M_2$  поляризацию микроглии за счет подавления TLR4/NF- $\kappa$ B пути, что было показано на BV-2 микроглиальных клетках, стимулированных LPS. Наряду с этим обратный эффект достигался в результате применения ингибитора KOR GNTI [19].

Важно отметить, что после введения динорфина-А (эндогенного агониста KOR) происходило ингибирование LPS-индуцированной экспрессии CD16/32 и подавлялась продукция  $M_1$  цитокинов (IL-1 $\beta$  и IL-6). Аналогичный эффект развивался при использовании селективного каппа-агониста U50,488 и блокировался антагонистом KOR норбинаторфимином (nor-BNI) [37]. Также динорфин-А увеличивал экспрессию CD206 и продукцию  $M_2$ -связанных цитокинов (IL-4 и IL-10) в клетках BV-2, стимулированных LPS. В отличие от динорфина-А, специфический антагонист KOR GNTI вызывал противоположные эффекты и предотвращал опосредованную динорфином-А поляризацию микроглии BV-2 в фенотип  $M_2$  [19].

Важно отметить, что микроглия неравномерно распределена по центральной нервной системе [38]. Показано, что содержание мРНК, кодирующей KOR в микроглии, наиболее высоко в области полосатого тела [39]. Учитывая это, есть необходимость в дальнейших исследованиях, чтобы понять существуют ли региональные различия реакции микроглии в ответ на стимуляцию или блокирование KOR. Кроме того, неясно насколько велика роль KOR микроглии в регуляции нейровоспаления, которое, помимо прочего, может также зависеть

от влияния циркулирующих провоспалительных цитокинов, высвобождаемых другими иммунными клетками [36]. Немаловажное значение имеют возраст и половая принадлежность особей, которые подвергаются воздействию LPS, поскольку раннее введение LPS может провоцировать (в зависимости от пола) разные реакции в поведении и относительных уровнях экспрессии про- и противовоспалительных факторов [40, 41]. Сообщается, что у молодых крыс, в отличие от более зрелых, при формировании нейровоспаления повышался уровень IL-1 $\beta$ , но уровень интерферона- $\gamma$  возрастает заметно медленнее [42].

Показано, что LPS повышает уровни TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  за счет взаимодействия с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) [43]. Уровни TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  регулируются ядерным фактором  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Хотя эти цитокины являются ключевыми элементами врожденного иммунного ответа, их избыточная экспрессия может привести к эндотоксемии. В исследованиях показано, что каппа-опиоидные агонисты U50,488 и сальвинорин-А снижают уровни TNF- $\alpha$  и IL-10 (но не IL-1 $\beta$ ) в перитонеальных макрофагах, стимулированных LPS [44, 45].

В заключение можно отметить, что несмотря на достаточно глубокую изученность модели необходимы дальнейшие исследования для выявления полной сети взаимодействия между KOR и путями LPS-индуцированного нейровоспаления.

### **2.1.2. Нейровоспаление, индуцированное полирибоинозиновой-полирибоцитидиловой кислотой**

Полиинозиновая-полицитидиловая кислота (poly(I:C)) представляет собой комплекс синтетических нуклеиновых кислот, формирующих двухцепочечную молекулу РНК, которая при введении экспериментальным животным вызывает формирование системного воспаления, которое в свою очередь приводит к развитию нейровоспаления [46].

На основании этого была предложена модель, предполагающая однократную внутривенную инъекцию poly(I:C), вводимую беременным самкам мышей на 17 сут гестации (GD17). Системная иммунная провокация на поздних сроках беременности (GD17) повышала вероятность формирования возраст-зависимой патологии головного мозга, а также когнитивных нарушений [47].

Механизм развития нейровоспаления в данном случае опосредуется TLR3-индуцированной активацией микроглии [48], за которой следует NF- $\kappa$ B-зависимая индукция провоспалительных цитокинов, включая IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и интерфероны типа I и II [49]. В свою очередь каппа-опиоидные агонисты способны подавлять развитие воспаления за счет снижения уровня перечисленных цитокинов, а именно IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 и IL-17 [50].

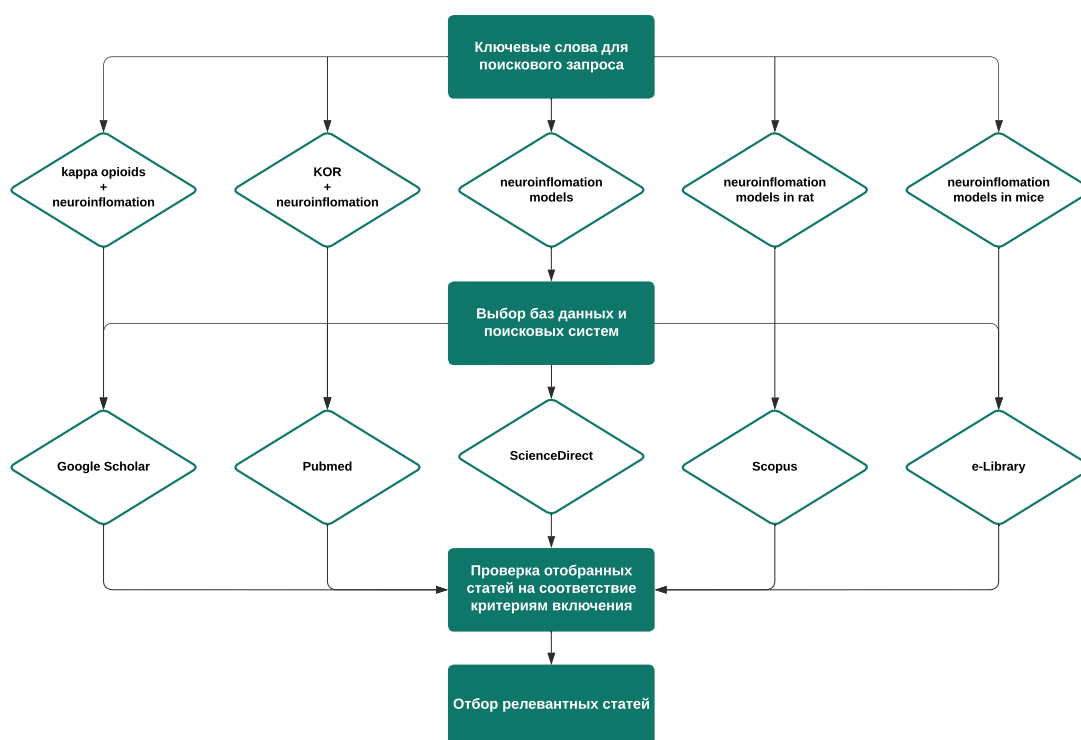


Рисунок 1 – Блок-схема с описанием методологии поиска и отбора литературных источников

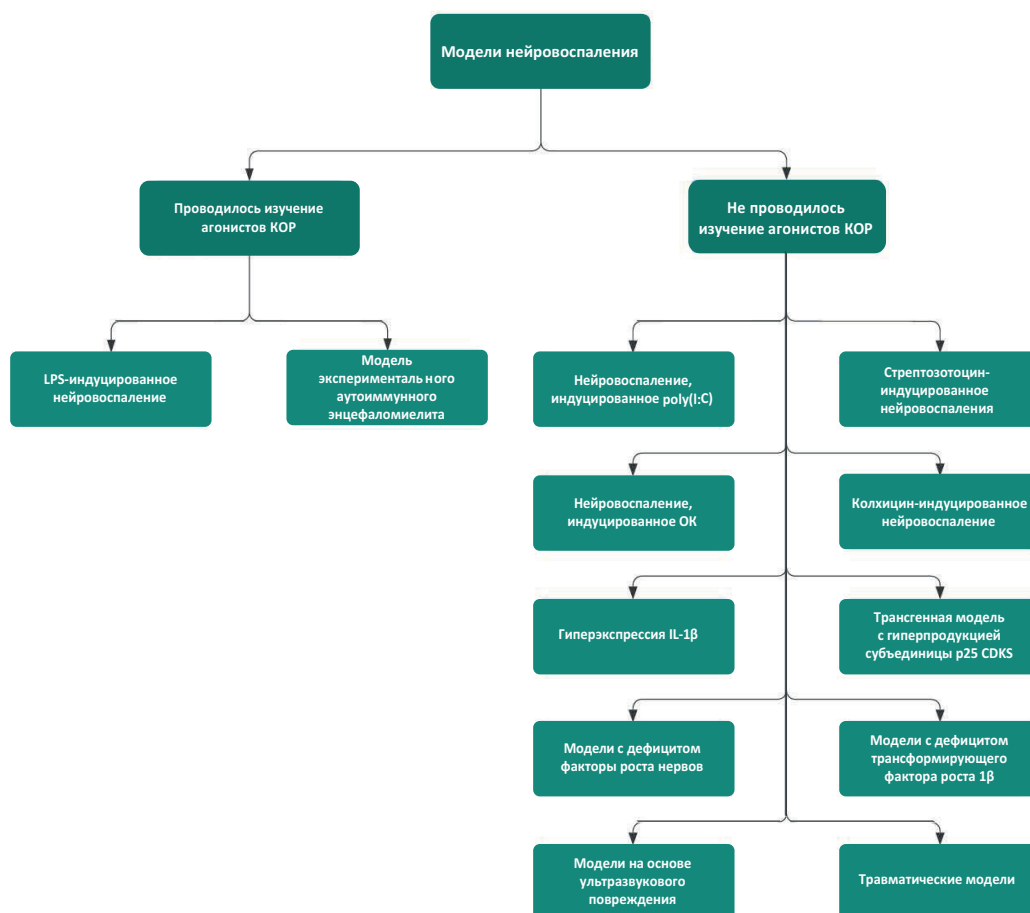


Рисунок 2 – Блок-схема с экспериментальными моделями нейровоспаления, которые представляются перспективными для изучения эффективности каппа-опиоидных агонистов

Сообщается, что poly(I:C) усиливает синтез ферментов, связанных с образованием простагландина E2 благодаря активации различных сигнальных путей микроглии. Кроме того, усиливается TLR4-ассоциированный сигналинг, который играет важную роль в синтезе ЦОГ-2 и mPGES-1. Таким образом, предполагается, что два этих механизма TLR3-независимо опосредуют нейропатологические эффекты poly(I:C) [51, 52].

Poly(I:C) может быть связана и с другими мишенями. Например, у мышей с инактивированным геном MDA5 (MDA5<sup>-/-</sup>), ассоциированным с дифференцировкой меланомы, который представляет собой цитозольный рецептор опознавания паттерна (распознает вирусную РНК). Было показано, что у мышей MDA5<sup>-/-</sup> введение poly(I:C) не приводило к повышению уровня IFN- $\gamma$  в сыворотке по сравнению с мышами дикого типа. Продукция IL-6 и IL-12p40 также была нарушена у мышей MDA5<sup>-/-</sup> [51]. Более того, poly(I:C) может также запускать формирование инфламмасом NLRP3 за счет TLR3- и MDA5-независимых путей [54]. При этом недавние исследования показали, что нейровоспаление, опосредованное NLRP3, тесно связано со вторичным повреждением головного мозга после внутримозгового кровоизлияния [55].

Poly(I:C) активирует MAPK, которые являются важными регуляторами экспрессии медиаторов воспаления [52]. Например, активация ERK способствует повышению продукции оксида азота и IL-1 $\beta$  в макрофагах [56].

### 2.1.3. Модель экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита

Модель экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) в основном используется в качестве животной модели аутоиммунных воспалительных заболеваний ЦНС, как правило, в исследованиях рассеянного склероза (РС) для изучения патогенеза, а также тестирования новых терапевтических подходов к профилактике и лечению данного заболевания. Некоторые варианты исполнения данной модели воспроизводят и другие менее распространенные воспалительные заболевания ЦНС, такие как монофазный острый диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ) или оптикомиелит (болезнь Девика).

ЭАЭ включает две фазы: индуцированную и эффекторную. Фаза индукции включает примирование специфичных к миелиновому эпитопу CD4<sup>+</sup> Т-клеток путем инъекции миелина или миелинового антигена. Во время эффекторной фазы активированные миелин-специфические Т-клетки мигрируют в ЦНС, продуцируя хемокины и цитокины, которые способствуют притоку периферических мононуклеарных фагоцитов в ЦНС. Цитокины, продуцируемые Т-клетками, также активируют

периферические моноциты и резидентные клетки микроглии. В результате формируется аксональная демиелинизация, опосредованная фагоцитарной активностью активированных мононуклеарных клеток, а также воспалительного и цитотоксического действия цитокинов (например, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-17, TNF- $\alpha$  и NO), высвобождаемых из активированных CD4<sup>+</sup> Т-клеток и моноцитов [57]. Как правило, через 7–12 сут после иммунизации инфильтрирующие воспалительные клетки разрушают миелиновую оболочку, что приводит к двигательным нарушениям и прогрессирующему параличу задних конечностей [58]. Пассивный или адаптивный переносной ЭАЭ (ап-ЭАЭ) может быть индуцирован у животных-реципиентов путем переноса патогенных, миелин-специфических CD4<sup>+</sup> Т-клеток, генерируемых у животных-доноров путем активной иммунизации, включает только эффекторную фазу [59].

Ранее проведенные исследования свидетельствуют о том, что активация КОР препятствует прогрессированию рассеянного склероза. Например, введение налфурафина и U50,488 способствовало восстановлению и ремиелинизации нервной ткани после ЭАЭ. Данный эффект блокировался КОР антагонистом, *nor*-BNI, что указывает на то, что налфурафин опосредует восстановление после ЭАЭ непосредственно через КОР. Кроме того, применение налфурафина уменьшало инфильтрацию ЦНС, особенно CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетками, и способствовало улучшению иммунорегуляторной среды за счет подавления Th17 ответов [2].

## 2.2. Нейротоксические модели

### 2.2.1. Стрептозотоцин-индуцированное нейровоспаление

В настоящее время стрептозотоцин в основном используется при изучении сахарного диабета [60]. Непосредственное воздействие стрептозотоцина на клетки головного мозга при системном введении невозможно в связи с неспособностью молекулы проходить через гематоэнцефалический барьер [61]. Однако некоторые исследования свидетельствуют о развитии у лабораторных животных дегенерации нейронов в лобных долях и атрофии гиппокампа как следствия развития сахарного диабета [62]. Предполагается, что этот эффект связан с такими патологическими процессами, как оксидативный стресс, вызванный образованием пероксида водорода и оксида азота, а также повреждение ДНК клеток [63, 64].

Моделирование нейровоспаления проводится путем внутривенной или интрацеребровентрикулярной инъекции стрептозотоцина. Инъекция стрептозотоцина (1–3 мг/кг) вызывала формирование нейродегенеративных симптомов, схожих с болезнью Альцгеймера (БА) [65].

Развитие требуемых проявлений нейродегенерации занимает от 1 до 6 недель в зависимости от используемого вида лабораторных животных и их индивидуальных особенностей [66, 67]. Также необходимо отметить, что в данной модели формируется не только нейровоспаление, но и иные проявления, характерные для БА.

Ряд авторов предполагают, что ключевым механизмом развития заболевания при БА у человека, а также в модели стрептозотцин-индуцированного нейровоспаления, является снижение сигнальной активности PI3K/AKT и внутринейронального метаболизма глюкозы [68]. В экспериментальных исследованиях эпилепсии показано, что динорфин, действуя на КОР, активирует пути PI3K/AKT, благодаря чему оказывает нейропротективное действие [69].

На периферии основная роль инсулина заключается в снижении концентрации глюкозы в крови за счет увеличения экспрессии GluT4, который в большей степени локализован в жировой и мышечной ткани, однако он также был обнаружен в гиппокампе головного мозга. В связи с чем исследователи предположили, что в условиях повышенной энергетической потребности GluT4 также участвует в переносе глюкозы в клетки мозга, выполняя вспомогательную функцию, наряду с основным транспортером нервной ткани GluT3. GluT4 играет важную роль в процессах памяти, в связи с чем снижение количества данного транспортера может лежать в основе когнитивных нарушений, возникающих на фоне резистентности к инсулину [70]. В свою очередь, агонисты КОР способны уменьшать проявления сахарного диабета за счет транслокации Glut4 и фосфорилирования адипонектина [71], в том числе обусловленные сахарным диабетом нейровоспалительные процессы.

Нейропротективное действие каппа-опиоидных агонистов также связано со снижением концентрации АФК и оксидативного стресса, что является одним из ключевых составляющих нейровоспаления в стрептозотцин-индуцированной модели [72]. Как минимум в одном исследовании было обнаружено, что агонисты КОР за счет активации JNK стимулировали продукцию АФК, однако остается неясным, при каких условиях продукция АФК опосредуется КОР и какой вклад КОР-индуцированные АФК вносят в нейротоксичность [73].

### 2.2.2. Нейровоспаление, индуцированное омега-3 кислотой

Омега-3 кислота (ОК) избирательно ингибирует активность протеинфосфатазы 2A [74], что является одним из элементов патогенеза БА и в ряде исследований ассоциируется с нейровоспалением [75]. Нейротоксическое действие ОК способствует нейродегенерации наряду с гиперфосфорилированием тау-белка, апоптозом

клеток, отложением бета-амилоида, окислительным стрессом, нейровоспалением, [76-78] которые клинически сопровождаются когнитивными нарушениями, в частности расстройствами памяти [79, 80].

В некоторых публикациях [81, 82] указывается на высокую эффективность препаратов, предназначенных для терапии деменции в отношении симптомов, формируемых введением ОК. Это позволяет предположить, что нейровоспаление является вторичным по отношению к нейродегенерации. В связи с этим предложена экспериментальная модель синтагиппокампальным введением ОК, направленная на формирование оксидативного стресса [79].

В исследованиях было обнаружено, что каппа-опиоидный агонист U50,488H снижает сывороточные уровни TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, подавляет экспрессию NF- $\kappa$ B в гиппокампе, а также скорость апоптоза нейронов гиппокампа у крыс посредством активации КОР, что служит свидетельством его эффективности в отношении борьбы с оксидативным стрессом и нейровоспалением [83]. Указанные цитокины могут быть использованы в качестве маркеров при изучении каппа-опиоидных лигандов в модели нейровоспаления, индуцированного ОК.

### 2.2.3. Колхицин-индуцированное нейровоспаление

Известно, что колхицин, как цитотоксический агент, вызывает нарушение аксоплазматического транспорта, что приводит к гибели нейронов [84]. Однако в недавних исследованиях было также показано, что при системном введении колхицина наблюдается повышение концентрации ЦОГ-2 в цитоплазме клеток [85]. Подобная реакция ведет к развитию нейровоспаления с проявлением характерных когнитивных и поведенческих симптомов [82].

В модели колхицин-индуцированного нейровоспаления основные нейропротекторные эффекты КОР могут быть связаны с уменьшением избыточной продукции iNOS, ЦОГ-2, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , что наблюдалось при исследовании LPS-индуцированного воспаления в альвеолярных макрофагах [86]. Также, как было описано выше, КОР влияют на оксидативный стресс, в частности одним из эффектов эндогенного агониста КОР динорфина-А было снижение оксидативного стресса при эпилептиформном повреждении нейронов гиппокампа [69].

## 2.3. Генетически обусловленные модели

### 2.3.1. Гиперэкспрессия IL-1 $\beta$

Характерным проявлением нейровоспаления является повышенная продукция IL-1 $\beta$  [87], что послужило основанием для создания модели,

основанной на использовании трансгенных мышей с эксцизионной активацией гена IL-1 $\beta$  [88]. Повышенный уровень IL-1 $\beta$  приводил к развитию микроглиоза, астроглиоза и хронического повышения провоспалительных агентов. Тем не менее, в данной модели практически не изменялся синтез предшественника  $\beta$ -амилоида, а количество амилоидных бляшек даже снижалось [89], что заметно отличает данную модель от прочих. При этом в данной модели гистологически не обнаруживался апоптоз нейронов, несмотря на значительные когнитивные нарушения [90]. Таким образом, данный метод может служить для воспроизведения нейровоспаления без нейродегенеративных изменений.

Воздействие агонистов KOP в данной модели может заключаться в их способности подавлять проявления воспалительного процесса за счет снижения уровня IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 и IL-17 [91] и ингибирования Nod-подобного рецептора семейства NALP – NLRP3.

### 2.3.2. Трансгенная модель с гиперпродукцией субъединицы p25 циклинзависимой киназы 5 (CDK5)

Согласно литературным данным изменения в экспрессии отдельных специфических белков клеточного цикла могут служить как биомаркером, так и причиной развития нейровоспалительных процессов. Особое внимание уделяется циклинам и циклинзависимым киназам, в частности CDK5 [92].

В норме, в клетках головного мозга экспрессируется субъединица p35, которая, образуя комплекс с CDK5, участвует в кортикогенезе, регуляции метаболизма синаптических везикул, высвобождении нейротрансмиттеров и передаче сигналов [93]. При патологии активируется расщепление субъединицы p35 до p25 за счет воздействия кальций-зависимой киназы, что приводит к дисрегуляции CDK5 и развитию нейротоксических эффектов [94]. Примечательно, что в условиях нейротоксичности происходит усиление конверсии p35 в p25, таким образом формируется порочный цикл [95].

Кроме того, подобные явления наблюдались и у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [94]. Считается, что комплекс p25-CDK5 индуцирует гиперфосфорилирование тау-белка [96]. В свою очередь, у модельных животных (в частности, мышей) эта реакция развивается вторично по отношению к нейровоспалению, которое характеризуется астроцитозом и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и MIP-1 $\alpha$  [97].

Если рассматривать хронологическую последовательность изменений у мышей, то, в первую очередь, формируется нейровоспаление

(приблизительно через 1 неделю), затем гиперфосфорилирование тау-белка (5-я неделя), когнитивный дефицит (7-я неделя) и накопление амилоида (9-я неделя) [98, 99].

### 2.3.3. Модели с дефицитом фактора роста нервов

В основе данной модели лежит создание трансгенных лабораторных животных, в организме которых экспрессируются антитела к фактору роста нервов (NGF). У таких животных наблюдается развитие нейродегенеративных процессов, которые характеризуются дефицитом зрительного распознавания и пространственной памяти, дегенерацией нейронов, холинергическим дефицитом, гиперфосфорилированием тау-белка и появлением бляшек  $\beta$ -амилоида [100, 101]. На биохимическом уровне также наблюдается экспрессия ряда провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ -индуцированная АТФаза, за счет развития аутоиммунной реакции [102].

Агонисты KOP способны подавлять развитие данного процесса за счет ингибирования TLR4-зависимого сигнального пути в нейронах периферической нервной системы, что приводит к подавлению выработки провоспалительных интерлейкинов и реализации иммуносупрессивного эффекта [103].

### 2.3.4. Модели с дефицитом трансформирующего фактора роста $\beta$

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) – цитокин, задействованный в различных звеньях воспалительного процесса. Его эффекты зависят от вида клеток-мишеней, клеточной среды, а также степени и продолжительности воздействия [104]. В ЦНС TGF- $\beta$  продуцируется как нейронами, так и клетками глии [105]. В частности, TGF- $\beta$ 1 оказывает протекторное воздействие при нейропатиях за счет предотвращения активации глии, снижения степени высвобождения провоспалительных цитокинов, а также уменьшения инфильтрации Т-лимфоцитов и макрофагов в периферическую нервную систему. Примечательно, что умеренная аугментация синтеза TGF- $\beta$ 1 в астроглии увеличивала клиренс А $\beta$  у старых трансгенных мышей с экспрессией гена белка-предшественника человеческого  $\beta$ -амилоида [106], подтверждая нейропротекторную роль TGF- $\beta$ . Напротив, у лабораторных животных с нокаутом гена TGF- $\beta$  полностью отсутствуют описанные выше нейропротекторные эффекты и выявляется выраженная нейродегенерация [107].

Тем не менее, при изучении образцов аутопсического материала, взятого у пациентов с БА, был обнаружен повышенный уровень TGF- $\beta$  в сосудах головного мозга, что способствовало высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\beta$  и

IL-1 $\beta$ , из эндотелиальных клеток головного мозга [108]. Это согласуется с экспериментальными данными, полученными на трансгенных мышах, где продолжительная гиперэкспрессия TGF- $\beta$  коррелирует с усилением периваскулярного амилоидогенеза [109]. Приведенные данные ставят под сомнение нейропротекторную роль TGF- $\beta$  и, как следствие, репрезентативность модели.

## 2.4. Физические модели

### 2.4.1. Модели на основе ультразвукового повреждения

Перечисленные выше модели воздействуют на организм лабораторных животных системно, вовлекая в патологический процесс различные органы и ткани, в том числе за пределами нервной системы. Изолированное воздействие на головной мозг может быть достигнуто с помощью методики, предложенной Kovacs Z.I. и соавторами, сущность которой состоит в применении сфокусированных ультразвуковых импульсов [110]. Воздействие высокочастотного звука приводило к эффекту акустической кавитации и возникновению стерильного повреждения ГЭБ с развитием воспалительной реакции в паренхиме головного мозга, что биохимически подтверждалось повышением уровня белка теплового шока 70, IL-1, IL-18, TNF $\alpha$  и экспрессией pAKT, и pGSK3 $\beta$ . Однако активация иных сигнальных путей, таких как p38-MAPK, pERK и pJNK, не была подтверждена.

Данный подход предложен для терапии опухолевых заболеваний [111], а также в качестве метода, облегчающего проникновение лекарственных средств через ГЭБ [112]. Тем не менее, можно полагать, что локальное развитие нейровоспаления, сопровождающее разрушение участка ГЭБ, может быть использовано для изучения свойств потенциальных нейропротекторных препаратов, в том числе агонистов КОР.

### 2.4.2. Травматические модели

Альтернативным вариантом физического воздействия может являться модель механического повреждения головного мозга или черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Нейровоспаление в данном случае развивается во время острой фазы и сохраняется на протяжении хронической фазы [113]. Важно отметить, что воспаление может сопутствовать восстановительным процессам после ЧМТ, что нередко приводит к развитию вторичных нежелательных эффектов, связанных с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [114].

В результате ЧМТ наблюдается активация глиальных клеток, высвобождение провоспалительных медиаторов, рекрутирование лейкоцитов (ускоряется миграция периферических иммунных клеток к пораженному участку)

[115, 116]. Происходит активация микроглии с развитием дисбаланса между M<sub>1</sub> и M<sub>2</sub> фенотипами [117]. Данные процессы повышают вероятность развития цитотоксичности и долгосрочных нейродегенеративных процессов.

Помимо ЧМТ нейровоспаление может развиваться вследствие иных травм. Так, например, предложена модель перелома большеберцовой кости у крыс [118]. В приведенном исследовании указывается, что подобная травма приводит к увеличению уровня IL-1 $\beta$  и маркера астроглиоза GFAP, а также к экспрессии микроглиального и астроцитарного ответов в гиппокампе, однако точный механизм развития данного явления не вполне очевиден. В более ранних публикациях также указывалось на взаимосвязь перелома большеберцовой кости и тяжести последствий ЧМТ [119]. Авторы отмечают более выраженные признаки нейровоспаления и отека мозга у животных, подверженных сочетанному травматическому воздействию. Предположительно, гиперпродукцию медиаторов воспаления в головном мозге можно связать с развитием системного воспаления, которое возникает в результате перелома крупных костей [120], и, как следствие, более выраженными последствиями ЧМТ.

Учитывая, что воспаление после ЧМТ реализуется через типовые сигнальные пути, предполагается, что воздействие агонистов КОР будет оказывать выраженный нейропротекторный эффект. Активация КОР в данном случае приводит к подавлению выработки провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6, вызывая смещение баланса в пользу нейропротекторного фенотипа M<sub>2</sub>. Принимая во внимание высокую распространенность ЧМТ в России [121] и мире [122], оценка терапевтической ценности каппа-опиоидных агонистов в данной модели представляется особенно перспективной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне заболеваний, связанных с нейровоспалительными процессами в головном мозге, повышается плотность иммунореактивной микроглии, олигодендроглия претерпевает дистрофические, апоптотические и некротические изменения, наблюдается демиелинизация и дегенерация аксонов, развивается дисбаланс цитокинов. Учитывая трудности лечения заболеваний, связанных с нейровоспалением, возникает необходимость поиска и разработки новых лекарственных средств.

К настоящему времени противовоспалительные эффекты каппа-опиоидных агонистов при нейровоспалении четко установлены в исследованиях. В реализацию данных эффектов может быть вовлечено несколько механизмов, которые связаны с воздействием на нейроны, глию

(в первую очередь микроглию), а также клетки иммунной системы (как в пределах ЦНС, так и на периферии). Тем не менее, клинический потенциал применения каппа-опиоидных агонистов при состояниях, сопровождающихся нейровоспалением, еще недостаточно изучен.

Наиболее хорошо изучена модель нейровоспаления, вызванного LPS, в том числе на ней показана противовоспалительная активность КОР-агонистов. Также в настоящее время активно применяются методы, основанные на генетической модификации животных, а также различные варианты

физических и травматических моделей, тем не менее их репрезентативность (способность наиболее полно и адекватно воспроизводить конкретную патологию) может вызывать сомнения, как закономерное следствие избыточного редукционизма, поскольку нейровоспаление отличается крайне сложным патогенезом и этиологией (Рис. 2).

Имеется ряд моделей, в которых активность лигандов КОР ранее не оценивалась. Это открывает пул возможностей для дальнейшего изучения противовоспалительных свойств данного класса соединений.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

К.Ю. Калитин – постановка задач, концепция, анализ научной и методической литературы, написание и редактирование статьи; А.А. Спасов – критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний интеллектуального содержания, финальное утверждение рукописи; О.Ю. Муха – сбор материала, написание, редактирование и оформление текста рукописи.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Хуторная М.В., Цепочкина А., Радивилко А.С. Нейровоспаление в критических состояниях: механизмы и протективная роль гипотермии // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 88–96.
2. Denny L., Al Abadey A., Robichon K., Templeton N., Prinszano T.E., Kivell B.M., La Flamme A.C. Nalfurafine reduces neuroinflammation and drives remyelination in models of CNS demyelinating disease // *Clinical & translational immunology*. – 2021. – Vol. 10, No. 1. – Art. ID: e1234. DOI:10.1002/cti.1234
3. Campos A.C.P., Antunes G.F., Matsumoto M., Pagano R.L., Martinez R.C.R. Neuroinflammation, pain and depression: an overview of the main findings // *Frontiers in Psychology*. – 2020. – Vol. 11. – Art. ID: 1825. DOI:10.3389/fpsyg.2020.01825
4. Zindler E., Zipp F. Neuronal injury in chronic CNS inflammation // *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 24, No.4. – P. 551–562. DOI:10.1016/j.bpa.2010.11.001
5. Boche D., Perry V.H., Nicoll J.A. Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 2013. – Vol. 39, No. 1. – P. 3–18. DOI:10.1111/nan.12011
6. Ahn J.J., Abu-Rub M., Miller R.H. B Cells in Neuroinflammation: New Perspectives and Mechanistic Insights // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, No. 7. – Art. ID: 1605. DOI:10.3390/cells10071605
7. Lenz K.M., Nelson L.H. Microglia and Beyond: Innate Immune Cells As Regulators of Brain Development and Behavioral Function // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. ID: 698. DOI:10.3389/fimmu.2018.00698
8. DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P. Neuroinflammation: the devil is in the details // *J. Neurochem.* – 2016. – Vol. 139, Suppl. 2. – P. 136–153. DOI:10.1111/jnc.13607
9. Wang W.Y., Tan M.S., Yu J.T., Tan L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease // *Ann. Transl. Med.* – 2015. – Vol. 3, No. 10. – Art. ID: 136. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.49
10. Wang Q., Liu Y., Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target // *Transl. Neurodegener.* – 2015. – Vol. 4. – Art. ID: 19. DOI:10.1186/s40035-015-0042-0
11. Levey D.F., Stein M.B., Wendt F.R., Pathak G.A., Zhou H., Aslan M., Quaden R., Harrington K.M., Nuñez Y.Z., Overstreet C., Radhakrishnan K., Sanacora G., McIntosh A.M., Shi J., Shringarpure S.S.; 23andMe Research Team; Million Veteran Program; Concato J., Polimanti R., Gelernter J. Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions // *Nat. Neurosci.* – 2021. – Vol. 24, No. 7. – P. 954–963. DOI:10.1038/s41593-021-00860-2
12. Wittenberg G.M., Greene J., Vértés P.E., Drevets W.C., Bullmore E.T. Major Depressive Disorder Is Associated With Differential Expression of Innate Immune and Neutrophil-Related Gene Networks in Peripheral Blood: A Quantitative Review of Whole-Genome Transcriptional Data From Case-Control Studies // *Biol. Psychiatry*. – 2020. – Vol. 88, No. 8. – P. 625–637. DOI:10.1016/j.biopsych.2020.05.006
13. Hodes G.E., Pfau M.L., Leboeuf M., Golden S.A., Christoffel D.J., Bregman D., Rebusi N., Heshmati M., Aleyasin H., Warren B.L., LeBonté B., Horn S., Lapidus K.A., Stelzhammer V., Wong E.H., Bahn S., Krishnan V., Bolaños-Guzmán C.A., Murrough J.W., Merad M., Russo S.J. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2014. – Vol. 111, No. 45. – P. 16136–16141. DOI:10.1073/pnas.1415191111
14. Troubat R., Barone P., Leman S., Desmidt T., Cressant A., Atanasova B., Brizard B., El Hage W., Surget A., Belzung C., Camus V. Neuroinflammation and depression: A review // *Eur. J. Neurosci.* – 2021. – Vol. 53, No. 1. – P. 151–171. DOI:10.1111/ejn.14720
15. Lotrich F.E. Major depression during interferon-alpha treatment: vulnerability and prevention // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2009. – Vol. 11, No. 4. – P. 417–425. DOI:10.31887/DCNS.2009.11.4/felotrich

16. Khansari P.S., Sperlagh B. Inflammation in neurological and psychiatric diseases // *Inflammopharmacology*. – 2012. – Vol. 20, No. 3. – P. 103–107. DOI:10.1007/s10787-012-0124-x
17. Liu L., Xu Y., Dai H., Tan S., Mao X., Chen Z. Dynorphin activation of kappa opioid receptor promotes microglial polarization toward M2 phenotype via TLR4/NF- $\kappa$ B pathway // *Cell Biosci.* – 2020. – Vol. 10. – Art. ID: 42. DOI:10.1186/s13578-020-00387-2
18. Kip E., Parr-Brownlie L.C. Reducing neuroinflammation via therapeutic compounds and lifestyle to prevent or delay progression of Parkinson's disease // *Ageing Res. Rev.* – 2022. – Vol. 78. – Art. ID: 101618. DOI:10.1016/j.arr.2022.101618
19. Tangherlini G., Kalinin D.V., Schepmann D., Che T., Myklicki N., Ständer S., Loser K., Wünsch B. Development of Novel Quinoxaline-Based  $\kappa$ -Opioid Receptor Agonists for the Treatment of Neuroinflammation // *J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 62, No. 2. – P. 893–907. DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b01609
20. Peng J., Sarkar S., Chang S.L. Opioid receptor expression in human brain and peripheral tissues using absolute quantitative real-time RT-PCR // *Drug Alcohol. Depend.* – 2012. – Vol. 124, No. 3. – P. 223–228. DOI:10.1016/j.drugalcdep.2012.01.013
21. Stein C., Schäfer M., Machelka H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9, No. 8. – P. 1003–1008. DOI:10.1038/nm908
22. Kalitin K.Y., Grechko O.U., Spasov A.A., Anisimova V.A. Anticonvulsant Effect of Novel Benzimidazole Derivative (RU-1205) in Chronic Intermittent Ethanol Vapor Exposure Model in Mice // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 2015. – Vol. 78, No. 4. – P. 3–5.
23. Paton K.F., Atigari D.V., Kaska S., Prisinzano T., Kivell B.M. Strategies for Developing  $\kappa$  Opioid Receptor Agonists for the Treatment of Pain with Fewer Side Effects // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2020. – Vol. 375, No. 2. – P. 332–348. DOI:10.1124/jpet.120.000134
24. Hauser K.F., Aldrich J.V., Anderson K.J., Bakalkin G., Christie M.J., Hall E.D., Knapp P.E., Scheff S.W., Singh I.N., Vissel B., Woods A.S., Yakovleva T., Shippenberg T.S. Pathobiology of dynorphins in trauma and disease // *Front. Biosci.* – 2005. – Vol. 10. – P. 216–235. DOI:10.2741/1522
25. Rogers T.J. Kappa Opioid Receptor Expression and Function in Cells of the Immune System // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 271. – P. 419–433. DOI:10.1007/164\_2021\_441
26. Schank J.R., Goldstein A.L., Rowe K.E., King C.E., Marusich J.A., Wiley J.L., Carroll F.I., Thorsell A., Heilig M. The kappa opioid receptor antagonist JD1c attenuates alcohol seeking and withdrawal anxiety // *Addict. Biol.* – 2012. – Vol. 17, No. 3. – P. 634–647. DOI:10.1111/j.1369-1600.2012.00455.x
27. Al-Hasani R., Bruchas M.R. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 115, No. 6. – P. 1363–1381. DOI:10.1097/ALN.0b013e318238bba6
28. Bruchas M.R., Chavkin C. Kinase cascades and ligand-directed signaling at the kappa opioid receptor // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2010. – Vol. 210, No. 2. – P. 137–147. DOI:10.1007/s00213-010-1806-y
29. Machelka H., Stein C. Leukocyte-derived opioid peptides and inhibition of pain // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2006. – Vol. 1, No. 1. – P. 90–97. DOI:10.1007/s11481-005-9002-2
30. Borniger J.C., Hesp Z.C. Enhancing Remyelination through a Novel Opioid-Receptor Pathway // *J. Neurosci.* – 2016. – Vol. 36, No. 47. – P. 11831–11833. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2859-16.2016
31. Macdonald R.L., Werz M.A. Dynorphin A decreases voltage-dependent calcium conductance of mouse dorsal root ganglion neurons // *J. Physiol.* – 1986. – Vol. 377. – P. 237–249. DOI:10.1113/jphysiol.1986.sp016184
32. Rusin K.I., Giovannucci D.R., Stuenkel E.L., Moises H.C. Kappa-opioid receptor activation modulates  $\text{Ca}^{2+}$  currents and secretion in isolated neuroendocrine nerve terminals // *J. Neurosci.* – 1997. – Vol. 17, No. 17. – P. 6565–6574. DOI:10.1523/JNEUROSCI.17-17-06565.1997
33. Gannon R.L., Terrian D.M. Kappa opioid agonists inhibit transmitter release from guinea pig hippocampal mossy fiber synaptosomes // *Neurochem. Res.* – 1992. – Vol. 17, No. 8. – P. 741–747. DOI:10.1007/BF00969007
34. Hauser K.F., Aldrich J.V., Anderson K.J., Bakalkin G., Christie M.J., Hall E.D., Knapp P.E., Scheff S.W., Singh I.N., Vissel B., Woods A.S., Yakovleva T., Shippenberg T.S. Pathobiology of dynorphins in trauma and disease // *Front. Biosci.* – 2005. – Vol. 10. – P. 216–235. DOI:10.2741/1522
35. Li R., Zhou Y., Zhang S., Li J., Zheng Y., Fan X. The natural (poly)phenols as modulators of microglia polarization via TLR4/NF- $\kappa$ B pathway exert anti-inflammatory activity in ischemic stroke // *Eur. J. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 914. – Art. ID: 174660. DOI:10.1016/j.ejphar.2021.174660
36. Missig G., Fritsch E.L., Mehta N., Damon M.E., Jarrell E.M., Bartlett A.A., Carroll F.I., Carlezon W.A. Jr. Blockade of kappa-opioid receptors amplifies microglia-mediated inflammatory responses // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2022. – Vol. 212. – Art. ID: 173301. DOI:10.1016/j.pbb.2021.173301
37. Parkhill A.L., Bidlack J.M. Reduction of lipopolysaccharide-induced interleukin-6 production by the kappa opioid U50,488 in a mouse monocyte-like cell line // *Int. Immunopharmacol.* – 2006. – Vol. 6, No. 6. – P. 1013–1019. DOI:10.1016/j.intimp.2006.01.012
38. Tan Y.L., Yuan Y., Tian L. Microglial regional heterogeneity and its role in the brain // *Mol. Psychiatry*. – 2020. – Vol. 25, No. 2. – P. 351–367. DOI:10.1038/s41380-019-0609-8
39. Saunders A., Macosko E.Z., Wysoker A., Goldman M., Krienen F.M., de Rivera H., Bien E., Baum M., Bortolin L., Wang S., Goeva A., Nemesh J., Kamitaki N., Brumbaugh S., Kulp D., McCarroll S.A. Molecular Diversity and Specializations among the Cells of the Adult Mouse Brain // *Cell*. – 2018. – Vol. 174, No. 4. – P. 1015–1030.e16. DOI:10.1016/j.cell.2018.07.028
40. Carlezon W.A. Jr., Kim W., Missig G., Finger B.C., Landino S.M., Alexander A.J., Mokler E.L., Robbins J.O., Li Y., Bolshakov V.Y., McDougall C.J., Kim K.S. Maternal and early postnatal immune activation produce sex-specific effects on autism-like behaviors and neuroimmune function in mice // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, No. 1. – Art. ID: 16928. DOI:10.1038/s41598-019-53294-z
41. Conway S.M., Puttick D., Russell S., Potter D., Roitman M.F., Chartoff E.H. Females are less sensitive than males to the motivational- and dopamine-suppressing effects of kappa opioid receptor activation // *Neuropharmacology*. – 2019. – Vol. 146. – P. 231–241. DOI:10.1016/j.neuropharm.2018.12.002
42. Bardou I., Kaercher R.M., Brothers H.M., Hopp S.C., Royer S., Wenk G.L. Age and duration of inflammatory environment differentially affect the neuroimmune response and catecholaminergic neurons in the midbrain and brainstem // *Neurobiol. Aging*. – 2014. – Vol. 35, No. 5. – P. 1065–1073. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.006
43. Kotanidou A., Xagorari A., Bagli E., Kitsanta P., Fotsis T., Papapetropoulos A., Roussos C. Luteolin reduces lipopolysaccharide-induced lethal toxicity and expression of proinflammatory molecules in mice // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, No. 6. – P. 818–823. DOI:10.1164/ajrccm.165.6.2101049
44. Aviello G., Borrelli F., Guida F., Romano B., Lewellyn K., De Chiara M., Luongo L., Zjawiony J.K., Maione S., Izzo A.A., Capasso R. Ultrapotent effects of salvinorin A, a

- hallucinogenic compound from *Salvia divinorum*, on LPS-stimulated murine macrophages and its anti-inflammatory action in vivo // *J. Mol. Med. (Berl)*. – 2011. – Vol. 89, No. 9. – P. 891–902. DOI:10.1007/s00109-011-0752-4
45. Cario E., Podolsky D.K. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68, No. 12. – P. 7010–7017. DOI:10.1128/IAI.68.12.7010-7017.2000
46. Krstic D., Knuesel I. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease // *Nat. Rev. Neurol.* – 2013. – Vol. 9, No. 1. – P. 25–34. DOI:10.1038/nrneuro.2012.236
47. Krstic D., Madhusudan A., Doeber J., Vogel P., Notter T., Imhof C., Manalastas A., Hilfiker M., Pfister S., Schwerdel C., Riether C., Meyer U., Knuesel I. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice // *J. Neuroinflammation*. – 2012. – Vol. 9. – Art. ID: 151. DOI:10.1186/1742-2094-9-151
48. Town T., Jeng D., Alexopoulou L., Tan J., Flavell R.A. Microglia recognize double-stranded RNA via TLR3 // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, No. 6. – P. 3804–3812. DOI:10.4049/jimmunol.176.6.3804
49. De Miranda J., Yaddanapudi K., Hornig M., Villar G., Serge R., Lipkin W.I. Induction of Toll-like receptor 3-mediated immunity during gestation inhibits cortical neurogenesis and causes behavioral disturbances // *mBio*. – 2010. – Vol. 1, No. 4. – Art. ID: e00176–10. DOI:10.1128/mBio.00176-10
50. Giridharan V.V., Scaini G., Colpo G.D., Doifode T., Pinjari O.F., Teixeira A.L., Petronilho F., Macêdo D., Quevedo J., Barichello T. Clozapine Prevents Poly (I:C) Induced Inflammation by Modulating NLRP3 Pathway in Microglial Cells // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, No. 3. – Art. ID: 577. DOI:10.3390/cells9030577
51. de Oliveira A.C., Yousif N.M., Bhatia H.S., Hermanek J., Huell M., Fiebich B.L. Poly (I:C) increases the expression of mPGES-1 and COX-2 in rat primary microglia // *J. Neuroinflammation*. – 2016. – Vol. 13. – Art. ID: 11. DOI:10.1186/s12974-015-0473-7
52. Steer S.A., Moran J.M., Christmann B.S., Maggi L.B. Jr., Corbett J.A. Role of MAPK in the regulation of double-stranded RNA- and encephalomyocarditis virus-induced cyclooxygenase-2 expression by macrophages // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, No. 5. – P. 3413–3420. DOI:10.4049/jimmunol.177.5.3413
53. Kato H., Takeuchi O., Sato S., Yoneyama M., Yamamoto M., Matsui K., Uematsu S., Jung A., Kawai T., Ishii K.J., Yamaguchi O., Otsu K., Tsujimura T., Koh C.S., Reis e Sousa C., Matsuura Y., Fujita T., Akira S. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses // *Nature*. – 2006. – Vol. 441, No. 7089. – P. 101–105. DOI:10.1038/nature04734
54. Rajan J.V., Warren S.E., Miao E.A., Aderem A. Activation of the NLRP3 inflammasome by intracellular poly I:C // *FEBS Lett.* – 2010. – Vol. 584, No. 22. – P. 4627–4632. DOI:10.1016/j.febslet.2010.036
55. Ren H., Han R., Chen X., Liu X., Wan J., Wang L., Yang X., Wang J. Potential therapeutic targets for intracerebral hemorrhage-associated inflammation: An update // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2020. – Vol. 40, No. 9. – P. 1752–1768. DOI:10.1177/0271678X20923551
56. Moore T.C., Petro T.M. IRF3 and ERK MAP-kinases control nitric oxide production from macrophages in response to poly-I:C // *FEBS Lett.* – 2013. – Vol. 587, No. 18. – P. 3014–3020. DOI:10.1016/j.febslet.2013.07.025
57. Miller S.D., Karpus W.J., Davidson T.S. Experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse // *Current protocols in immunology*. – 2010 Feb. – Vol. 88, No. 1. – P. 1–20. DOI:10.1002/0471142735.im1501s88
58. Shahi S.K., Freedman S.N., Dahl R.A., Karandikar N.J., Mangalam A.K. Scoring disease in an animal model of multiple sclerosis using a novel infrared-based automated activity-monitoring system // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, No. 1. – Art. ID: 19194. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01302.x
59. Constantinescu C.S., Farooqi N., O'Brien K., Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS) // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 164, No. 4. – P. 1079–1106. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01302.x
60. Like A.A., Rossini A.A. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: new model of diabetes mellitus // *Science*. – 1976. – Vol. 193, No. 4251. – P. 415–417. DOI:10.1126/science.180605
61. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51, No. 2. – P. 216–226. DOI:10.1007/s00125-007-0886-7
62. Wang J.Q., Yin J., Song Y.F., Zhang L., Ren Y.X., Wang D.G., Gao L.P., Jing Y.H. Brain aging and AD-like pathology in streptozotocin-induced diabetic rats // *J. Diabetes Res.* – 2014. – Vol. 2014. – Art. ID: 796840. DOI:10.1155/2014/796840
63. Turk J., Corbett J.A., Ramanadham S., Bohrer A., McDaniel M.L. Biochemical evidence for nitric oxide formation from streptozotocin in isolated pancreatic islets // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1993. – Vol. 197, No. 3. – P. 1458–1464. DOI:10.1006/bbrc.1993.2641
64. Takasu N., Komiya I., Asawa T., Nagasawa Y., Yamada T. Streptozotocin- and alloxan-induced H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation and DNA fragmentation in pancreatic islets. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as mediator for DNA fragmentation // *Diabetes*. – 1991. – Vol. 40, No. 9. – P. 1141–1145. DOI:10.2337/diab.40.9.1141
65. Nazem A., Sankowski R., Bacher M., Al-Abed Y. Rodent models of neuroinflammation for Alzheimer's disease // *J. Neuroinflammation*. – 2015. – Vol. 12. – Art. ID: 74. DOI:10.1186/s12974-015-0291-y
66. Chen Y., Liang Z., Blanchard J., Dai C.L., Sun S., Lee M.H., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Liu F., Gong C.X. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse) // *Molecular neurobiology*. – 2013. – Vol. 47. – P. 711–725. DOI:10.1007/s12035-012-8375-5
67. Liu P., Zou L.B., Wang L.H., Jiao Q., Chi T.Y., Ji X.F., Jin G. Xanthoceraside attenuates tau hyperphosphorylation and cognitive deficits in intracerebroventricular-streptozotocin injected rats // *Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 231. – P. 345–356. DOI:10.1007/s00213-013-3240-4
68. Grieb P. Intracerebroventricular streptozotocin injections as a model of Alzheimer's disease: in search of a relevant mechanism // *Mol. Neurobiol.* – 2016. – Vol. 53. – P. 1741–1752. DOI:10.1007/s12035-015-9132-3
69. Dai H., Wang P., Mao H., Mao X., Tan S., Chen Z. Dynorphin activation of kappa opioid receptor protects against epilepsy and seizure-induced brain injury via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 pathway // *Cell Cycle*. – 2019. – Vol. 18, No. 2. – P. 226–237. DOI:10.1080/15384101.2018.1562286
70. McNay E.C., Pearson-Leary J. GluT4: A central player in hippocampal memory and brain insulin resistance // *Exp. Neurol.* – 2020. – Vol. 323. – Art. ID: 113076. DOI:10.1016/j.expneurol.2019.113076
71. Shang Y., Guo F., Li J., Fan R., Ma X., Wang Y., Feng N., Yin Y., Jia M., Zhang S., Zhou J., Wang H., Pei J. Activation of  $\kappa$ -opioid receptor exerts the glucose-homeostatic effect in streptozotocin-induced diabetic mice // *J. Cell Biochem.* – 2015. – Vol. 116, No. 2. – P. 252–259. DOI:10.1002/jcb.24962
72. Kong C., Miao F., Wu Y., Wang T. Oxycodone suppresses the apoptosis of hippocampal neurons induced by oxygen-glucose deprivation/recovery through caspase-dependent and caspase-independent pathways via  $\kappa$ - and  $\delta$ -opioid receptors in rats // *Brain Res.* – 2019. – Vol. 1721. – Art. ID: 146319. DOI:10.1016/j.brainres.2019.146319

73. Schattauer S.S., Bedini A., Summers F., Reilly-Treat A., Andrews M.M., Land B.B., Chavkin C. Reactive oxygen species (ROS) generation is stimulated by  $\kappa$  opioid receptor activation through phosphorylated c-Jun N-terminal kinase and inhibited by p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) activation // *J. Biol. Chem.* – 2019. – Vol. 294, No. 45. – P. 16884–16896. DOI:10.1074/jbc.RA119.009592
74. Tapia R., Peña F., Arias C. Neurotoxic and synaptic effects of okadaic acid, an inhibitor of protein phosphatases // *Neurochem. Res.* – 1999. – Vol. 24, No. 11. – P. 1423–1430. DOI:10.1023/a:1022588808260
75. Sontag J.M., Sontag E. Protein phosphatase 2A dysfunction in Alzheimer's disease // *Front. Mol. Neurosci.* – 2014. – Vol. 7. – Art. ID: 16. DOI:10.3389/fnmol.2014.00016
76. Arendt T., Holzer M., Fruth R., Brückner M.K., Gärtner U. Phosphorylation of tau, A $\beta$ -formation, and apoptosis after in vivo inhibition of PP-1 and PP-2A // *Neurobiol. Aging.* – 1998. – Vol. 19, No. 1. – P. 3–13. DOI:10.1016/s0197-4580(98)00003-7
77. Lee J., Hong H., Im J., Byun H., Kim D. The formation of PHF-1 and SMI-31 positive dystrophic neurites in rat hippocampus following acute injection of okadaic acid // *Neurosci. Lett.* – 2000. – Vol. 282, No. 1-2. – P. 49–52. DOI:10.1016/s0304-3940(00)00863-6
78. Kamat P.K., Rai S., Nath C. Okadaic acid induced neurotoxicity: an emerging tool to study Alzheimer's disease pathology // *Neurotoxicology.* – 2013. – Vol. 37. – P. 163–172. DOI:10.1016/j.neuro.2013.05.002
79. Costa A.P., Tramontina A.C., Biasibetti R., Batassini C., Lopes M.W., Wartchow K.M., Bernardi C., Tortorelli L.S., Leal R.B., Gonçalves C.A. Neuroglial alterations in rats submitted to the okadaic acid-induced model of dementia. // *Behav. Brain Res.* – 2012. – Vol. 226, No. 2. – P. 420–427. DOI:10.1016/j.bbr.2011.09.035
80. Kamat P.K., Tota S., Saxena G., Shukla R., Nath C. Okadaic acid (ICV) induced memory impairment in rats: a suitable experimental model to test anti-dementia activity // *Brain Res.* – 2010. – Vol. 1309. – P. 66–74. DOI:10.1016/j.brainres.2009.10.064
81. Kamat P.K., Rai S., Swarnkar S., Shukla R., Ali S., Najmi A.K., Nath C. Okadaic acid-induced Tau phosphorylation in rat brain: role of NMDA receptor // *Neuroscience.* – 2013. – Vol. 238. – P. 97–113. DOI:10.1016/j.neuroscience.2013.01.075
82. Kumar A., Seghal N., Naidu P.S., Padi S.S., Goyal R. Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type // *Pharmacol. Rep.* – 2007. – Vol. 59, No. 3. – P. 274–283.
83. Ding G., Li D., Sun Y., Chen K., Song D. Healthcare Engineering JO. Retracted:  $\kappa$ -Opioid Receptor Agonist Ameliorates Postoperative Neurocognitive Disorder by Activating the  $\text{Ca}^{2+}$ /CaMKII/CREB Pathway // *J. Healthc. Eng.* – 2022. – Vol. 2022. – Art. ID: 9841213. DOI:10.1155/2022/9841213
84. Tilson H.A., Rogers B.C., Grimes L., Harry G.J., Peterson N.J., Hong J.S., Dyer R.S. Time-dependent neurobiological effects of colchicine administered directly into the hippocampus of rats // *Brain Res.* – 1987. – Vol. 408, No. 1-2. – P. 163–172. DOI:10.1016/0006-8993(87)90368-4
85. Sil S., Ghosh T. Role of cox-2 mediated neuroinflammation on the neurodegeneration and cognitive impairments in colchicine induced rat model of Alzheimer's Disease // *J. Neuroimmunol.* – 2016. – Vol. 291. – P. 115–124. DOI:10.1016/j.jneuroim.2015.12.003
86. Zeng S., Zhong Y., Xiao J., Ji J., Xi J., Wei X., Liu R. Kappa Opioid Receptor on Pulmonary Macrophages and Immune Function // *Transl. Perioper. Pain Med.* – 2020. – Vol. 7, No. 3. – P. 225–233. DOI:10.31480/2330-4871/117
87. Alboni S., Cervia D., Sugama S., Conti B. Interleukin 18 in the CNS // *J. Neuroinflammation.* – 2010. – Vol. 7. – Art. ID: 9. DOI:10.1186/1742-2094-7-9
88. Shafteel S.S., Kyrkanides S., Olschowka J.A., Miller J.N., Johnson R.E., O'Banion M.K. Sustained hippocampal IL-1 beta overexpression mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, No. 6. – P. 1595–1604. DOI:10.1172/JCI31450
89. Matousek S.B., Ghosh S., Shafteel S.S., Kyrkanides S., Olschowka J.A., O'Banion M.K. Chronic IL-1 $\beta$ -mediated neuroinflammation mitigates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease without inducing overt neurodegeneration // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2012. – Vol. 7, No. 1. – P. 156–164. DOI:10.1007/s11481-011-9331-2
90. Moore A.H., Wu M., Shafteel S.S., Graham K.A., O'Banion M.K. Sustained expression of interleukin-1beta in mouse hippocampus impairs spatial memory // *Neuroscience.* – 2009. – Vol. 164, No. 4. – P. 1484–1495. DOI:10.1016/j.neuroscience.2009.08.073
91. Giridharan V.V., Scaini G., Colpo G.D., Doifode T., Pinjari O.F., Teixeira A.L., Petronilho F., Macêdo D., Quevedo J., Barichello T. Clozapine Prevents Poly (I:C) Induced Inflammation by Modulating NLRP3 Pathway in Microglial Cells // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, No. 3. – Art. ID: 577. DOI:10.3390/cells9030577
92. Morgan D.O. Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 1997. – Vol. 13. – P. 261–291. DOI:10.1146/annurev.cellbio.13.1.261
93. Kamei H., Saito T., Ozawa M., Fujita Y., Asada A., Bibb J.A., Saido T.C., Sorimachi H., Hisanaga S. Suppression of calpain-dependent cleavage of the CDK5 activator p35 to p25 by site-specific phosphorylation // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282, No. 3. – P. 1687–1694. DOI:10.1074/jbc.M610541200
94. Patrick G.N., Zukerberg L., Nikolic M., de la Monte S., Dikkes P., Tsai L.H. Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration // *Nature.* – 1999. – Vol. 402, No. 6762. – P. 615–622. DOI:10.1038/45159
95. Lee M.S., Kwon Y.T., Li M., Peng J., Friedlander R.M., Tsai L.H. Neurotoxicity induces cleavage of p35 to p25 by calpain // *Nature.* – 2000. – Vol. 405, No. 6784. – P. 360–364. DOI:10.1038/35012636
96. Ahljanian M.K., Barrezueta N.X., Williams R.D., Jakowski A., Kowsz K.P., McCarthy S., Coskran T., Carlo A., Seymour P.A., Burkhardt J.E., Nelson R.B., McNeish J.D. Hyperphosphorylated tau and neurofilament and cytoskeletal disruptions in mice overexpressing human p25, an activator of cdk5 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, No. 6. – P. 2910–2915. DOI:10.1073/pnas.040577797
97. Sundaram J.R., Chan E.S., Poore C.P., Pareek T.K., Cheong W.F., Shui G., Tang N., Low C.M., Wenk M.R., Kesavapany S. Cdk5/p25-induced cytosolic PLA2-mediated lysophosphatidylcholine production regulates neuroinflammation and triggers neurodegeneration // *J. Neurosci.* – 2012. – Vol. 32, No. 3. – P. 1020–1034. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5177-11.2012
98. Fischer A., Sananbenesi F., Pang P.T., Lu B., Tsai L.H. Opposing roles of transient and prolonged expression of p25 in synaptic plasticity and hippocampus-dependent memory // *Neuron.* – 2005. – Vol. 48, No. 5. – P. 825–838. DOI:10.1016/j.neuron.2005.10.033
99. Muyllaert D., Terwel D., Kremer A., Sennvik K., Borghgraef P., Devijver H., Dewachter I., Van Leuven F. Neurodegeneration and neuroinflammation in cdk5/p25-inducible mice: a model for hippocampal sclerosis and neocortical degeneration // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172, No. 2. – P. 470–485. DOI:10.2353/ajpath.2008.070693
100. De Rosa R., Garcia A.A., Braschi C., Capsoni S., Maffei L., Berardi N., Cattaneo A. Intranasal administration of

- nerve growth factor (NGF) rescues recognition memory deficits in AD11 anti-NGF transgenic mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102, No. 10. – P. 3811–3816. DOI:10.1073/pnas.0500195102
101. Capsoni S., Giannotta S., Cattaneo A. Beta-amyloid plaques in a model for sporadic Alzheimer's disease based on transgenic anti-nerve growth factor antibodies // *Mol. Cell Neurosci.* – 2002. – Vol. 21, No. 1. – P. 15–28. DOI:10.1006/mcne.2002.1163
102. D'Onofrio M., Arisi I., Brandi R., Di Mambro A., Felsani A., Capsoni S., Cattaneo A. Early inflammation and immune response mRNAs in the brain of AD11 anti-NGF mice // *Neurobiol. Aging*. – 2011. – Vol. 32, No. 6. – P. 1007–1022. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.023
103. Zhang P., Yang M., Chen C., Liu L., Wei X., Zeng S. Toll-Like Receptor 4 (TLR4)/Opioid Receptor Pathway Crosstalk and Impact on Opioid Analgesia, Immune Function, and Gastrointestinal Motility // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. ID: 1455. DOI:10.3389/fimmu.2020.01455
104. Flanders K.C., Ren R.F., Lippa C.F. Transforming growth factor-betas in neurodegenerative disease // *Prog. Neurobiol.* – 1998. – Vol. 54, No. 1. – P. 71–85. DOI:10.1016/s0304-0082(97)00066-x
105. Unsicker K., Kriegstein K. TGF-betas and their roles in the regulation of neuron survival // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2002. – Vol. 513. – P. 353–374. DOI:10.1007/978-1-4615-0123-7\_13
106. Wyss-Coray T., Lin C., Yan F., Yu G.Q., Rohde M., McConlogue L., Masliah E., Mucke L. TGF-beta1 promotes microglial amyloid-beta clearance and reduces plaque burden in transgenic mice // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7, No. 5. – P. 612–618. DOI:10.1038/87945
107. Buckwalter M.S., Wyss-Coray T. Modelling neuroinflammatory phenotypes in vivo // *J. Neuroinflammation*. – 2004. – Vol. 1, No. 1. – Art. ID: 10. DOI:10.1186/1742-2094-1-10
108. Grammas P., O'vase R. Cerebrovascular transforming growth factor-beta contributes to inflammation in the Alzheimer's disease brain // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol. 160, No. 5. – P. 1583–1587. DOI:10.1016/s0002-9440(10)61105-4
109. Ueberham U., Ueberham E., Brückner M.K., Seeger G., Gärtner U., Gruschka H., Gebhardt R., Arendt T. Inducible neuronal expression of transgenic TGF-beta1 in vivo: dissection of short-term and long-term effects // *Eur. J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 22, No. 1. – P. 50–64. DOI:10.1111/j.1460-9568.2005.04189.x
110. Kovacs Z.I., Kim S., Jikaria N., Qureshi F., Milo B., Lewis B.K., Bresler M., Burks S.R., Frank J.A. Disrupting the blood-brain barrier by focused ultrasound induces sterile inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2017. – Vol. 114, No. 1. – P. 75–84. DOI:10.1073/pnas.1614777114
111. Kaplan A., Li M.J., Malani R. Treatments on the Horizon: Breast Cancer Patients with Central Nervous System Metastases // *Curr. Oncol. Rep.* – 2022. – Vol. 24, No. 3. – P. 343–350. DOI:10.1007/s11912-022-01206-2
112. Aryal M., Arvanitis C.D., Alexander P.M., McDannold N. Ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption for targeted drug delivery in the central nervous system // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2014. – Vol. 72. – P. 94–109. DOI:10.1016/j.addr.2014.01.008
113. Lozano D., Gonzales-Portillo G.S., Acosta S., de la Pena I., Tajiri N., Kaneko Y., Borlongan C.V. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2015. – Vol. 11. – P. 97–106. DOI:10.2147/NDT.S65815
114. Woodcock T., Morganti-Kossmann M.C. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury // *Front. Neurol.* – 2013. – Vol. 4. – Art. ID: 18. DOI:10.3389/fneur.2013.00018
115. Tweedie D., Rachmany L., Kim D.S., Rubovitch V., Lehrmann E., Zhang Y., Becker K.G., Perez E., Pick C.G., Greig N.H. Mild traumatic brain injury-induced hippocampal gene expressions: The identification of target cellular processes for drug development // *J. Neurosci. Methods*. – 2016. – Vol. 272. – P. 4–18. DOI:10.1016/j.jneumeth.2016.02.003
116. Tweedie D., Rachmany L., Rubovitch V., Li Y., Holloway H.W., Lehrmann E., Zhang Y., Becker K.G., Perez E., Hoffer B.J., Pick C.G., Greig N.H. Blast traumatic brain injury-induced cognitive deficits are attenuated by preinjury or postinjury treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4 // *Alzheimers Dement.* – 2016. – Vol. 12, No. 1. – P. 34–48. DOI:10.1016/j.jalz.2015.07.489
117. Harry G.J. Microglia during development and aging // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 139, No. 3. – P. 313–326. DOI:10.1016/j.pharmthera.2013.04.013
118. Zhu Y.J., Peng K., Meng X.W., Ji F.H. Attenuation of neuroinflammation by dexmedetomidine is associated with activation of a cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat tibial fracture model // *Brain Res.* – 2016. – Vol. 1644. – P. 1–8. DOI:10.1016/j.brainres.2016.04.074
119. Shultz S.R., Sun M., Wright D.K., Brady R.D., Liu S., Beynon S., Schmidt S.F., Kaye A.H., Hamilton J.A., O'Brien T.J., Grills B.L., McDonald S.J. Tibial fracture exacerbates traumatic brain injury outcomes and neuroinflammation in a novel mouse model of multitrauma // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2015. – Vol. 35, No. 8. – P. 1339–1347. DOI:10.1038/jcbfm.2015.56
120. Schindeler A., McDonald M.M., Bokko P., Little D.G. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2008. – Vol. 19, No. 5. – P. 459–466. DOI:10.1016/j.semcdb.2008.07.004
121. Сабиров Д.М., Росстальная А.Л., Махмудов М.А. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма // *Вестник экстренной медицины*. – 2019. – Т. 12, № 2. – С. 61–66.
122. Dewar M.C., Rattani A., Gupta S., Baticulon R.E., Hung Y.C., Punchak M., Agrawal A., Adeleye A.O., Shrimel M.G., Rubiano A.M., Rosenfeld J.V., Park K.B. Estimating the global incidence of traumatic brain injury // *J. Neurosurg.* – 2018. – P. 1–18. DOI:10.3171/2017.10.JNS17352

## АВТОРЫ

**Калитин Константин Юрьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ГБУ ВМНЦ. ORCID ID: 0000-0002-0079-853X. E-mail: kkonst8@ya.ru

**Спасов Александр Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН;

заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии ГБУ ВМНЦ. ORCID ID: 0000-0002-7185-4826. E-mail: aaspasov@volgmed.ru

**Муха Ольга Юрьевна** – студент ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0429-905X. E-mail: olay.myha14@gmail.com