

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.19>

Влияние вирусных инфекций на функции мозга

О.Е. Полулях

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 19-30.

Effects of viral infections on the brain function

O.Y. Poluliakh

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(6):19-30.

Резюме.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении числа психических расстройств и нарушений нейроразвития в период пандемий вирусных инфекций, что позволяет предположить возможную роль вирусов в этиологии этих расстройств.

Цель работы – выяснение роли вирусных инфекций в патогенезе нейропсихических расстройств на основе современных литературных сведений.

В обзоре рассматривается ряд вопросов, включая заболевания нервной системы, инициируемых вирусной инфекцией; взаимодействие между иммунной системой и мозгом; влияние вирусных инфекций на нейротрансмиссию. Нарушения функций центральной нервной системы развиваются как при прямом воздействии вируса на мозг, так и через посредство иммунной системы, включая активацию толл-подобных рецепторов с последующей выработкой провоспалительных цитокинов и нарушениями нейромедиаторного взаимодействия.

Ключевые слова: вирусные инфекции, нейропсихические расстройства, иммунная система, цитокины, нейротрансмиссия, нейроразвитие.

Abstract.

The results of epidemiological studies indicate an increase in mental and neurodevelopmental disorders during viral pandemics, which suggests a possible role of viruses in the etiology of these disorders.

Objectives. To elucidate the role of viral infections in the pathogenesis of neuropsychiatric disorders on the basis of current literature data.

This review considers a number of issues, including nervous system diseases initiated by viral infection; interactions between the immune system and the brain; and the impact of viral infections on neurotransmission.

Disorders of central nervous system functions develop both through direct exposure of the virus to the brain and through the immune system, including activation of toll-like receptors with subsequent production of pro-inflammatory cytokines and impaired neurotransmitter interaction.

Keywords: viral infections, neuropsychiatric disorders, immune system, cytokines, neurotransmitters, neurodevelopment.

Введение

В настоящее время роль вирусных инфекций в нарушениях функций мозга и развитии психических расстройств активно изучается. Первые сведения в этой области были получены еще в XIX веке. В 1890 г. Эмиль Крэпелин, являющийся одним из основателей современной психиа-

трии, описал 11 случаев расстройств психики во время эпидемии гриппа, которые проявлялись такими симптомами, как подавленное настроение, ухудшение когнитивных способностей, галлюцинации, бред. В 1919 г. Карл Меннингер описал случаи психоза и летаргического энцефалита у пациентов после перенесенного испанского гриппа, причем большинство из них были отмечены в

течение пяти лет после заболевания [1]. Эпидемиологические исследования, проведенные в 90-х годах XX века, выявили прямую зависимость между временем года рождения детей (в период сезонных инфекций: конец зимы – начало весны) и развитием шизофрении во взрослом возрасте, что вызвало повышенный интерес к предположению о том, что вирусные инфекции могут быть фактором риска развития стойких психических расстройств [2]. Дальнейшие когортные исследования выявили связь между вирусной инфекцией у матери во время беременности и повышенным риском нарушений нейроразвития у потомства, таких как микроцефалия, расстройства аутистического спектра (РАС), эпилепсия, шизофрения и т.д. Детские и препубертатные инфекции также были охарактеризованы как факторы риска развития психоза во взрослом возрасте [3].

В наши дни эти данные подтвердились, расширились и приобрели актуальность в связи с пандемией инфекции COVID-19. Несмотря на то, что вирус Sars-Cov-2 считается в первую очередь респираторным, была доказана его способность влиять на множество систем и органов, включая нервную систему [4]. Появилось большое количество сообщений о нейропсихиатрических проявлениях коронавирусной инфекции, таких как делирий, энцефалит, инсульт, нарушения обоняния и вкуса. Выявлены долгосрочные последствия COVID-19: нарушения психоречевого развития у детей, депрессии, тревожные расстройства, психозы и т.д. [4].

Установлено, что влияние вирусных инфекций на центральную нервную систему (ЦНС) приводит к наиболее выраженным последствиям, когда заболевание происходит в критические периоды нейроразвития, такие как детство и подростковый возраст [4]. Метаанализ, проведенный Khandaker et al. (2012), показал почти двукратное увеличение риска развития неаффективного психоза у взрослых, связанного с детскими инфекциями ЦНС, особенно вирусными [5]. Когортные исследования детей, госпитализированных в связи с наличием инфекционного заболевания, показали, что самый высокий риск развития психоза впоследствии имеется у тех, кто заразился в возрасте до трех лет или в предподростковом возрасте [6].

Причины большинства хронических неврологических заболеваний (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, Паркинсона, шизофрения и др.) недостаточно изучены. Однако растущее

понимание биологии вирусов, совершенствование диагностических инструментов, данные, полученные на животных моделях, дают основания для гипотез о вирусной природе происхождения ряда психоневрологических состояний [7]. Накапливаются данные о том, что вирусы способны повреждать ЦНС как путем прямого влияния при инвазии в мозг, так и посредством активации иммунной системы организма, однако точные механизмы этих влияний пока являются дискуссионными.

Цель работы – выяснение роли вирусных инфекций в патогенезе нейропсихических расстройств на основе современных литературных сведений.

Вирусные инфекции центральной нервной системы (ЦНС)

Инфекции мозга встречаются реже, чем инфекции других органов, и регистрируются на фоне проникновения вируса через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что может быть связано с нарушением его целостности либо с инфицированием иммунных клеток, способных преодолевать ГЭБ. Вирусы могут вызывать психоневрологические проблемы, благодаря ряду механизмов, включая литическое воздействие на клетки мозга (цитомегаловирус, ЦМВ), индукцию апоптоза (вирус везикулярного стоматита, VSV), вторичное повреждение клеток мозга из-за высвобождения глутамата, ДНК и др. Некоторые вирусы, например вирус бешенства, не вызывают гибели нейронов, а перестраивают клеточные транскрипционные пути для экспрессии вирусных, а не нейронных генов. В результате пораженные нейроны перестают выполнять свои функции [7].

В отличие от большинства органов, у которых место проникновения вируса не оказывает существенного влияния на симптомы, зараженная область в мозге играет ключевую роль в типе возникающей дисфункции. Лимбические инфекции проявляются совершенно иными синдромами, чем инфекции двигательной или сенсорной зон. Такие вирусы, как ЦМВ, краснуха и вирус лимфоцитарного хориоменингита, вызывают серьезные отклонения при инфицировании развивающегося мозга плода и в зависимости от того, какая часть мозга была поражена, могут вызывать перекрывающиеся, но различные симптомы, такие как глухота, слепота, эпилепсия, гидроцефалия, снижение интеллекта и т.д. [7, 8].

Возраст инфицированного человека также играет большую роль. На разных этапах жизни вирусы способны вызывать различную неврологическую дисфункцию. Такие вирусы, как VSV дикого типа инфицируют определенный тип нейронов в зависимости от возраста человека. Некоторые вирусы, например вирус лихорадки Западного Нила, чаще вызывают неврологические проблемы у пожилых людей. В то же время ДНК-содержащие вирусы и ЦМВ вызывают необратимые неврологические нарушения в развивающемся мозге человека, но не представляют особой опасности для зрелого мозга [7, 9].

В литературе широко представлены данные об опасных последствиях воздействия на плод вирусов краснухи, простого герпеса, парвовируса, а также вируса гриппа А, ЦМВ, вируса Зика, проявляющих сильный тропизм к нервным клеткам [10, 11]. Проникая в организм беременной женщины, вирусы могут оказывать влияние на плод непосредственно, поражая нейрональные клетки и микроглию плода, и/или опосредованно, вызывая системную активацию иммунного ответа, включающую выработку провоспалительных цитокинов [12]. Так, согласно имеющимся данным, ЦМВ и вирус Зика инфицируют микроглию плода и реплицируются в ней. На животных моделях было показано, что ЦМВ поражает фетальные макрофаги, расположенные преимущественно в хороидном сплетении, желудочковых и субвентрикулярных областях мозга плода, вызывая воспаление и выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β и TNF- α . Кроме того, ЦМВ может непосредственно инфицировать нейрональные стволовые клетки предшественники, вероятно через рецептор тромбоцитарного фактора роста α (PDGFR α). В результате происходит ингибирование нейрогенеза, пролиферации, дифференцировки и миграции нейрональных стволовых клеток (НСК) с одновременной активацией их апоптоза. Исследования на органных культурах клеток человеческого мозга предоставили важные данные о том, что воздействие ЦМВ изменяет структуру и организацию кортикального компонента коры, а также распределение НСК и популяций нейронов в слоях коры головного мозга [12].

Влияние вышеописанных вирусов на формирование мозга плода достаточно хорошо изучено, однако вопрос о воздействии недавно появившегося вируса Sars-Cov-2 пока остается открытым. Существуют противоречивые данные о способ-

ности Sars-Cov-2 проникать через плаценту и заражать плод. В нескольких исследованиях не удалось обнаружить РНК вируса или его антиген в плаценте [13, 14]. Кроме того, плацентарные клетки, по-видимому, не экспрессируют рецепторы, необходимые для проникновения Sars-Cov-2 в клетку – рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) и трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2). Тем не менее, в ряде исследований сообщается о присутствии Sars-Cov-2 в плаценте, но не в мозге плода, несмотря на то, что ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются в нейронах, микроглии и НСК [15, 16].

Исследования на органных культурах клеток мозга показали, что вирус Sars-Cov-2 способен вызывать нейровоспаление. Инфицируя перicyты и затем, распространяясь на нейрональные клетки, в частности астроциты, он стимулирует выработку ими интерферона I типа и дальнейшую гибель клеток [17]. Несмотря на наличие косвенных доказательств способности Sars-Cov-2 влиять на развивающийся мозг, многое еще предстоит выяснить, особенно в отношении вирусного воздействия на НСК и созревание коры головного мозга. Для этих целей могут быть использованы животные модели и органные культуры коры головного мозга. Например, такая модель, как трансгенная мышь “B6. Cg-Tg(K18-ACE2)2PrImn/J”, клетки которой экспрессируют человеческий рецептор ACE2 [18].

Взаимодействие между иммунной системой и мозгом

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что не столько вирус как таковой, сколько иммунный ответ организма на его внедрение вызывает нарушения функционирования ЦНС [19].

В экспериментах на животных показано, что системное введение полиинозиновой-полицитидиловой кислоты (Poly I:C) – синтетического аналога двухцепочечной РНК вируса – вызывает синдром укачивания, снижение потребления пищи и потерю веса, что сопровождается повышением уровней циркулирующих ИФ- β , ИЛ-6 и TNF- α и их экспрессии в ЦНС. Введение Poly I:C самкам крыс в период беременности приводит к развитию шизофреноподобного поведения у потомства. Согласно последним данным основная роль в формировании этих поведенческих нарушений принадлежит цитокинам [20].

При попадании патогена в организм происходит распознавание его иммунными клетками. Основная роль в этом процессе принадлежит толл-подобным рецепторам (TLR), которые запускают внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий к активации транскрипционных факторов (NF- κ B, AP1, IRF3, IRF7), опосредующих индукцию провоспалительных цитокинов и интерферона 1 (ИФ-1). Специфические TLR реагируют на различные виды патогенов, и этот эффект определяется их локализацией. TLR располагаются как на плазматической мембране, так и внутриклеточно (в эндосомах, фагосомах, эндоплазматическом ретикулуме). К первым относятся TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6, они распознают компоненты микробных мембран, такие как липополисахарид (ЛПС) и флагеллин, обеспечивая противобактериальный и противогрибковый иммунитет. Внутриклеточные рецепторы (TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9) в основном распознают нуклеиновые кислоты и участвуют в противовирусных ответах [21].

Все TLR, за исключением TLR3, для передачи сигнала связываются с адаптерным белком MyD88, активирующим нуклеарный фактор- κ B (NF- κ B) и активаторный белок-1 (AP-1). В результате происходит стимуляция внутриклеточных ферментов, запускающих каскад сигналов с последующим синтезом провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, TNF- α) [22]. В передаче информации от TLR3 адаптер MyD88 не участвует, вместо него используется TRIF, который активирует IRF3 и вызывает экспрессию интерферонов I типа. Пути MyD88 и TRIF в значительной степени совпадают и перекрываются, однако MyD88 в большей степени направлен на борьбу с бактериальными инфекциями, в то время как индукция интерферона I типа играет ключевую роль в борьбе с вирусными инфекциями [21].

На сегодняшний день известно о способности цитокинов не только выполнять функции иммунорегуляторов, но и выступать в роли нейрорепептидов. Эти сигнальные молекулы способны оказывать влияние на процессы, происходящие в головном мозге, как напрямую, так и опосредованно. Основными продуцентами периферических цитокинов являются макрофаги и Т-клетки, в меньшей степени – моноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки. Известно, что низкоуровневая экспрессия этих медиаторов присутствует в мозге в физиологических условиях.

Цитокины периферического происхождения воздействуют на ЦНС через афферентные волокна блуждающего нерва либо влияя на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [23]. Данные об участии цитокинов в передаче сигналов от иммунной системы к нервной были впервые получены в начале 1980-х годов Х.О. Беседовским, доказавшим, что ИЛ-1 воздействует на структуры гипоталамуса, инициируя секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) и повышение уровней глюкокортикоидов в крови [24].

Прямое действие цитокинов реализуется путем проникновения в мозг через околожелудочковые участки, не имеющие гемато-энцефалического барьера, либо через транспортные системы ГЭБ, а также благодаря непосредственному синтезу в ЦНС нейронами и клетками глии. В центральной нервной системе широко представлены цитокиновые рецепторы, что свидетельствует о важном значении этих сигнальных молекул для развития и нормального функционирования мозга [25].

Одними из первых цитокинов, роль которых в ЦНС была продемонстрирована, являются интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухоли α (TNF- α). Установлено их участие в регуляции синаптической функции. В работах В. Viviani et al. показано, что связывание ИЛ-1 β с рецепторами IL-1R1 на возбуждающих глутаматергических нейронах приводит к активации тирозинкиназ и последующему фосфорилированию NR2A/B субъединицы глутаматных рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDAR), что способствует усилению потока ионов Ca²⁺ через NMDAR и повышению возбудимости нейронов. Авторами также установлено, что ИЛ-1 β -опосредованное потенцирование функции NMDA-рецепторов сохраняется в течение нескольких минут после удаления этого цитокина, что позволяет сделать вывод о том, что нейроны, подвергшиеся воздействию ИЛ-1 β , более восприимчивы к глутаматергическому возбуждению [26]. Аналогичные результаты получены Vezzani et al. в исследованиях *in vivo*, показавших, что ИЛ-1 β продлевает судорожную активность мозга у крыс и этот эффект блокируется селективным антагонистом NMDA-рецепторов [27].

Интересно, что ИЛ-6 оказывает противоположное действие. Данные, полученные на культурах гиппокампа, показали, что ИЛ-6 подавляет возбуждающую нейротрансмиссию, способствуя повышению уровня аденозиновых рецепторов

A1, что приводит к снижению активности нейронов. Также было показано, что ИЛ-6 ингибирует базальную активность в культуре нейронов, снижая поток ионов Ca^{2+} через транскрипционную регуляцию генов каналов Cav [28]. Вероятно, такие противоположные эффекты цитокинов необходимы для поддержания гомеостаза в норме и при воспалении.

ИЛ-1 β может также напрямую влиять на функцию нейронов гиппокампа, модулируя силу синапсов и их пластичность. Показана двойственная роль этого цитокина в обеспечении длительной потенциации (LTP). Так, при физиологических концентрациях ИЛ-1 β поддерживает длительную потенциацию, а при высоких, напротив, подавляет. Введение низких доз ИЛ-1 β крысам улучшает их память избегания, а нокаут гена ИЛ-1 β или введение антагониста IL-1R связано с ухудшением пространственной памяти, уменьшением плотности дендритных шипиков в CA1 области гиппокампа и дефицитом памяти [29].

В ряде исследований показана модулирующая роль TNF- α в центральной нервной системе [30]. Этот цитокин экспрессируется нейронами и глиями головного мозга. TNF- α существует в виде трансмембранной или растворимой молекулы и воздействует на два разных рецептора – TNF- α рецептор 1 (TNFR1) и TNF- α рецептор 2 (TNFR2), которые активируют различные сигнальные каскады и соответствующие гены. Клеточные реакции TNF- α зависят от его молекулярной формы, рецептора-мишени и уровня концентрации. В ЦНС TNF- α регулирует нейрогенез, миелинизацию нервных волокон, проницаемость гематоэнцефалического барьера и синаптическую пластичность. В то же время он может усиливать эксайтотоксичность нейронов и воспаление в мозге [30]. Установлено, что активация TNFR1 влияет на глутаматергическую [31] и ГАМК-ергическую передачу путем регулирования поверхностной экспрессии глутаматных рецепторов (AMPA) и рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) типа A на поверхности нейронов, а также ингибируя обратный захват глутамата [32]. Постоянное присутствие низких уровней эндогенного TNF- α необходимо для сохранения синаптической силы в возбуждающих синапсах в гиппокампе, что играет важную роль в процессах обучения и памяти. Кроме того, установлено, что TNF- α регулирует морфологическое развитие гиппокампа. В экспериментах Golan et al. показано, что у мышей с дефицитом

TNF- α наблюдается ускоренное созревание области зубчатой извилины и менее выраженное ветвление дендритов пирамидальных нейронов в CA1 и CA3 областях гиппокампа [33].

Несмотря на то, что ИЛ-1 β и TNF- α необходимы для физиологического развития гиппокампа и обеспечения синаптической функции, в нескольких исследованиях было показано, что их сверхэкспрессия оказывает пагубное влияние на синаптическую передачу и пластичность [34, 35]. Так, установлено, что воздействие ИЛ-1 β на культивируемые нейроны гиппокампа или введение ИЛ-1 β в гиппокамп *in vivo* связано с уменьшением плотности дендритных отростков, снижением стабильности актинового цитоскелета в уже существующих отростках и подавлением образования F-актина в новых отростках [35, 36].

Повышенные уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и TNF- α отмечаются в цереброспинальной жидкости пациентов с неврологическими изменениями, вызванными инфекцией вируса гриппа [34].

В ряде исследований показана физиологическая нейромодулирующая роль интерферона γ (IFN- γ). IFN- γ выступает в качестве негативного регулятора нейрогенеза в невоспаленном мозге [37]. В частности, отсутствие IFN- γ приводило к неконтролируемому гиппокампальному нейрогенезу с нарушением краткосрочной гиппокампальной пластичности [38]. Более того, показано, что IFN- γ модулирует как глутаматергическую, так и ГАМК-ергическую передачу в нейронах гиппокампа CA1, а также в сетях мозга, обеспечивающих физиологическое социальное поведение. В работах Hosseini S. et al. показано, что инфицирование мышей вирусом H7N7 вызывало повышение уровней IFN- γ и TNF- α как в сыворотке, так и в мозге через 8 дней после заражения и способствовало развитию когнитивных нарушений через 30 дней [39, 40].

В целом, можно отметить двойственную роль этих провоспалительных иммунных молекул, способных влиять на функции синапсов гиппокампа противоположным образом в зависимости от уровня их экспрессии.

Таким образом, цитокины могут оказывать разнонаправленные влияния в зависимости от их содержания в мозге. Функциональные нарушения в ЦНС при вирусных инфекциях могут быть связаны с нарушением баланса этих сигнальных молекул.

В поддержании гомеостаза ЦНС также участвуют клетки глии, опосредующие практически

все процессы развития и функционирования мозга. Установлена роль глиальных клеток в иммунной защите ЦНС, нейрогенезе, формировании и элиминации синапсов [41]. Микроглия контролирует нейрогенез как за счет фагоцитоза и элиминации гибнущих нейронов, так и вызывая программируемую гибель нейронов и их предшественников путем секреции таких растворимых факторов, как NGF (фактор роста нервов), TNF, а также продукции активных форм кислорода [42, 43]. Показано ее участие в синаптическом прунинге – элиминации избыточных синаптических структур, что необходимо для повышения эффективности нейронных взаимодействий. Этот процесс происходит комплемент-зависимым образом за счет взаимодействия CD11b (CR3) рецепторов на поверхности микроглии и белка C3 в участке синапса [44]. Нарушение прунинга часто связывают с такими расстройствами, как аутизм и шизофрения [45]. Астроциты необходимы для созревания и нормального функционирования синапсов. Они связываются своими длинными отростками с синаптическими соединениями нейронов и участвуют в нейронной сигнализации, являясь третьим элементом в синапсе. Большинство синапсов образуется синхронно с развитием глиальных клеток. Доказано, что глиальные клетки секретируют нейротрофические факторы, в том числе BDNF, и участвуют в моделировании синаптической пластичности, что лежит в основе формирования памяти и способности к обучению. Так, индуцируемая тамоксифеном делеция BDNF в клетках микроглии приводит к снижению экспрессии генов, ответственных за формирование синапса [41].

Провоспалительные цитокины способны прямо или косвенно влиять на уровни нейротрофинов, факторов роста, нейротрансмиттеров и нейротоксинов в мозге через активацию глии. Имеются сведения о том, что клетки глии способны выделять нейротоксины в ответ на стимуляцию ИЛ-1, ИФ- γ [46, 47].

Считается, что вклад провоспалительных цитокинов в дегенерацию нейронов зависит от баланса между нейропротекторными и нейротоксическими факторами, выделяемыми глией. В инфицированном вирусом мозге повышение уровня провоспалительных цитокинов может изменить баланс в сторону нейротоксических эффектов. Кроме того, некоторые цитокины могут непосредственно индуцировать апоптоз клеток ЦНС. Так, TNF- α может вызывать гибель нейро-

нов через активацию рецепторов Fas на их поверхности [48].

Таким образом, вызванная вирусной инфекцией активация глии с высвобождением нейротоксических и иммунных факторов приводит к нарушению работы синапсов, изменению функции нейронов и их апоптозу.

Влияние вирусной инфекции на нейротрансмиссию

Среди возможных путей воздействия провоспалительных цитокинов на функции ЦНС следует выделить их влияние на метаболизм нейротрансмиттеров (синтез, обратный захват и высвобождение) [49, 50].

Существует, как минимум, два основных пути, по которым цитокины могут влиять на синтез моноаминовых нейротрансмиттеров. Один из них связан с активацией фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). IDO превращает триптофан в кинуренин, тем самым снижая доступность серотонина в мозге. Другой механизм основан на разрушении тетрагидробиоптерина (BH4). BH4 является необходимым кофактором для триптофангидроксилазы и тирозингидроксилазы, ключевых ферментов синтеза моноаминовых медиаторов (серотонина, дофамина и норадреналина). В исследованиях на пациентах, получавших ИФ- α по поводу лечения опухолевых или инфекционных заболеваний, выявлено повышение уровня кинуренина и снижение триптофана и, соответственно, появление депрессивных симптомов. При воспалительном статусе, связанном с ВИЧ-инфекцией, наблюдается снижение содержания серотонина в спинномозговой жидкости [49].

Следует отметить, что влияние цитокинов на синтез нейротрансмиттеров может также осуществляться за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Согласно имеющимся данным, активация ГГНО приводит к повышению уровня кортизола в крови. Предполагается, что глюкокортикоиды и кортиколиберин оказывают воздействие на выработку нейротрансмиттеров, в том числе серотонина (5-HT), дофамина и ГАМК в мозгу [51].

Установлено, что провоспалительные цитокины влияют также на обратный захват нейротрансмиттеров, активируя сигнальные пути, в том числе p38 митоген-активированную протеинкиназу (p38 MAPK), которая влияет на функцио-

нирование дофамина транспортера. Показано, что провоспалительные цитокины повышают экспрессию и функцию насосов обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина. Chong-Bin Zhu et al. показали, что TNF- α и ИЛ-1 увеличивают экспрессию и активность серотонинового транспортера (SERT) в синапсоммах среднего мозга и стриатума мышей, подобные результаты получены также на крысиных клеточных линиях. Причем эти эффекты нивелировались введением фармакологических ингибиторов р38 MAPK [52].

Еще одним механизмом влияния цитокинов является их воздействие на высвобождение нейромедиаторов. В ряде исследований установлено, что воспалительные цитокины стимулируют высвобождение глутамата из астроцитов и снижают экспрессию астроцитарных транспортеров глутамата, что приводит к усилению глутаматной эксайтотоксичности [53, 54, 55]. Следует отметить, что высвобождение глутамата астроцитами может также приводить к активации экстрасинаптических NMDA-рецепторов, что, как было показано, приводит к снижению синтеза нейротрофического фактора мозга, необходимого для нейрогенеза [56].

Вирусные инфекции способны не только влиять на метаболизм нейротрансмиттеров, но также оказывать воздействие на экспрессию их рецепторов. Например, имеются данные об изменении экспрессии серотониновых рецепторов в мозге при некоторых инфекциях. В исследованиях Mehta S. et al. показано, что инфицирование мышей вирусом Semliki Forest приводит к увеличению экспрессии 5-HT_{1A}-рецепторов на 80 % в коре головного мозга, при этом их количество в среднем мозге и гипоталамусе не изменяется [57]. Pletnikov M.V. et al. в экспериментах на крысах установили, что инфицирование вирусом болезни Борна в неонатальный период вызывает увеличение экспрессии серотониновых рецепторов 5-HT_{1A} в гиппокампе и 5-HT_{2A}-рецепторов в коре больших полушарий крыс Lewis, а также снижение кортикальных 5-HT_{2A}-рецепторов в мозге крыс линии Fisher [58].

Таким образом, вирусные инфекции способны оказывать воздействие на нейротрансмиссию посредством ряда механизмов, связанных как с повышением синтеза провоспалительных цитокинов, так и с непосредственным влиянием на экспрессию рецепторов к нейромедиаторам.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений, что вирусные инфекции оказывают влияние на функции мозга и это может приводить к патологии нейроразвития, поведенческим и когнитивным изменениям. Нарушения функций ЦНС развиваются как при прямом воздействии вируса на мозг, так и посредством активации иммунной системы. Молекулярно-клеточный механизм опосредованного влияния вирусов включает распознавание их толл-подобными рецепторами с последующей инициацией каскада реакций, направленных на выработку провоспалительных цитокинов. Цитокины играют как физиологическую, так и патогенетическую роль в ЦНС в зависимости от уровня их экспрессии. Провоспалительные цитокины способны прямо или косвенно влиять на функции нейронов и синапсов, изменяя уровни нейротрофинов, факторов роста, нейротрансмиттеров и нейротоксинов в мозге и, таким образом, оказывать воздействие на когнитивные функции и поведение.

Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе психических и поведенческих расстройств, является важным аспектом в разработке подходов для их профилактики и лечения. Учитывая тот факт, что большинство нервно-психических заболеваний являются многофакторными, для определения роли вирусных инфекций среди множества взаимосвязанных элементов риска, потребуются дальнейшие исследования.

***Благодарности.** Автор выражает благодарность своему научному руководителю, к.б.н., доценту, гл.н.с. Института физиологии НАН Беларуси Митюковой Т.А. за помощь в написании и редактировании данной статьи.*

***Источники финансирования:** задание «Изучить состояние психического здоровья, функциональное состояние головного мозга, провоспалительный и аутоиммунный статус детей, перенесших COVID инфекцию, и выявить маркеры нарушений со стороны ЦНС, ассоциированные с COVID инфекцией» в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина» на 2021-2025 годы, подпрограмма «Экспериментальная медицина».*

***Acknowledgments.** The author expresses sincere gratitude to her scientific adviser, Mityukova T.A.,*

Candidate of Medical Sciences, associate professor, Chief Research Scientist of Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus for help in writing and revising this article.

The sources of funding. *The task is “To study the state of mental health, the brain functional state, the pro-inflammatory and autoimmune status of children who have had COVID infection, and to identify markers of the CNS disorders associated with COVID infection” within the framework of the State Program of Scientific Research “Translational Medicine” for 2021-2025, the subprogram “Experimental Medicine”.*

Литература

- Sathyanarayanan, A. Linking Infections to Mental Disorders via Genetics / A. Sathyanarayanan, D. Mehta // *Biological psychiatry*. 2022 Jul. Vol. 92, № 4. P. 256–257. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.06.001
- What causes seasonality of birth in schizophrenia? / M. Tochigi, Y. Okazaki, N. Kato, T. Sasaki // *Neuroscience Research*. 2004 Jan. Vol. 48, № 1. P. 1–11. DOI: 10.1016/j.neures.2003.09.002
- Increased incidence of childhood mental disorders following exposure to early life infection / M. J. Green, O. J. Watkeys, T. Whitten [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021 Oct. Vol. 97. P. 376–382. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.08.009
- Kulaga, S. S. Viral respiratory infections and psychosis: A review of the literature and the implications of COVID-19 / S. S. Kulaga, C. W. T. Miller // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2021 Aug. Vol. 127. P. 520–530. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.00
- Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies / G. M. Khandaker, J. Zimbron, C. Dalman [et al.] // *Schizophrenia research*. 2012 Aug. Vol. 139, № 1-3. P. 161–168. DOI: 10.1016/j.schres.2012.05.023
- Hospital Admission With Infection During Childhood and Risk for Psychotic Illness—A Population-based Cohort Study / Å. Blomström, H. Karlsson, A. Svensson [et al.] // *Schizophrenia bulletin*. 2014 Nov. Vol. 40, № 6. P. 1518–1525. DOI: 10.1093/schbul/sbt195
- van den Pol, A. N. Viral infection leading to brain dysfunction: more prevalent than appreciated? / A. N. van den Pol // *Neuron*. 2009 Oct. Vol. 64, № 1. P. 17–20. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.09.023
- Bale, J. F. Fetal Infections and Brain Development / J. F. Bale // *Clinics in perinatology*. 2009 Sep. Vol. 36, № 3. P. 639–653. DOI: 10.1016/j.clp.2009.06.005
- Tomonaga, K. Virus-induced neurobehavioral disorders: mechanisms and implications / K. Tomonaga // *Trends in molecular medicine*. 2004 Feb. Vol. 10, № 2. P. 71–77. DOI: 10.1016/j.molmed.2003.12.001
- Gordon-Lipkin, E. Prenatal cytomegalovirus, rubella, and Zika virus infections associated with developmental disabilities: past, present, and future / E. Gordon-Lipkin, A. Hoon, C. A. Pardo // *Developmental medicine and child neurology*. 2021 Feb. Vol. 63, № 2. P. 135–143. DOI: 10.1111/dmcn.14682
- Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring / L. Shi, S. H. Fatemi, R. W. Sidwell, P. H. Patterson // *The Journal of neuroscience*. 2003 Jan. Vol. 23, № 1. P. 297–302. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-01-00297.2003
- Consequences of viral infection and cytokine production during pregnancy on brain development in offspring / D. Elgueta, P. Murgas, E. Riquelme [et al.] // *Frontiers in immunology*. 2022 Apr. Vol. 13. Art. 816619. DOI: 10.3389/fimmu.2022.816619
- Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic / A. G. Edlow, J. Z. Li, A.-R. Y. Collier [et al.] // *JAMA network open*. 2020 Dec. Vol. 3, № 12. Art. e2030455. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455
- Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / A. Lamouroux, T. Attie-Bitach, J. Martinovic [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020 Jul. Vol. 223, № 1. P. 91.e1–91.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.039
- Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection / A. J. Vivanti, C. Vauloup-Fellous, S. Prevot [et al.] // *Nature communications*. 2020 Jul. Vol. 11, № 1. Art. 3572. DOI: 10.1038/s41467-020-17436-6
- SARS-CoV-2, an underestimated pathogen of the nervous system / S. Jakhmola, O. Indari, S. Chatterjee, H. C. Jha // *SN comprehensive clinical medicine*. 2020. Vol. 2, № 11. P. 2137–2146. DOI: 10.1007/s42399-020-00522-7
- A human three-dimensional neural-perivascular ‘assembloid’ promotes astrocytic development and enables modeling of SARS-CoV-2 neuropathology / L. Wang, D. Sievert, A. E. Clark [et al.] // *Nature medicine*. 2021 Sep. Vol. 27, № 9. P. 1600–1606. DOI: 10.1038/s41591-021-01443-1
- Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus / P. B. McCray, L. Pewe, C. Wohlford-Lenane [et al.] // *Journal of virology*. 2007 Jan. Vol. 81, № 2. P. 813–821.
- Microglia, the missing link in maternal immune activation and fetal neurodevelopment; and a possible link in preeclampsia and disturbed neurodevelopment? / J. R. Prins, S. Eskandar, B. J. L. Eggen, S. A. Scherjon // *Journal of reproductive immunology*. 2018 Apr. Vol. 126. P. 18–22. DOI: 10.1016/j.jri.2018.01.004
- Prenatal Poly I:C challenge affects behaviors and neurotransmission via elevated neuroinflammation responses in female juvenile rats / Y. Su, J. Lian, J. Hodgson [et al.] // *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2021 Feb. Vol. 25, № 2. P. 160–171. DOI: 10.1093/ijnp/pyab087
- Kawai, T. TLR signaling / T. Kawai, S. Akira // *Cell death and differentiation*. 2006 May. Vol. 13, № 5. P. 816–825. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401850
- Рябова, Л. В. Определение уровня цитокинов в бронхо-альвеолярной лаважной жидкости у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л. В. Рябова, С. Е. Никонова // *Российский иммунологический журнал*. 2019. Т. 22, № 2-1. С. 506–508.
- Kennedy, R. H. Neuroimmune Signaling: Cytokines and the CNS / R. H. Kennedy, R. Silver // *Neuroscience in the 21st century* / Springer; eds. D. W. Pfaff, N. D. Volkow. New York, NY, 2016. P. 1–41.
- Besedovsky, H. O. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses / H. O. Besedovsky, A. del Rey // *Endocrine reviews*. 1996 Feb. Vol. 17, № 1. P. 64–102. DOI: 10.1210/edrv-17-1-64

25. Marisa, R. Cytokines in the CNS / R. Marisa, P. Reesha R., B. Michal // Handbook of experimental pharmacology. 2018. Vol. 248. P. 397–431. DOI: 10.1007/164_2017_77
26. Interleukin-1 β enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases / B. Viviani, S. Bartesaghi, F. Gardoni [et al.] // The Journal of neuroscience. 2003 Sep. Vol. 23, № 25. P. 8692–8700. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-25-08692.2003
27. Vezzani, A. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy / A. Vezzani, S. Balosso, T. Ravizza // Brain, behavior, and immunity. 2008 Aug. Vol. 22, № 6. P. 797–803.
28. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function / K. K. Kummer, M. Zeidler, T. Kalpachidou, M. Kress // Cytokine. 2021 Aug. Vol. 144. Art. 155582. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155582
29. A dual role for interleukin-1 in LTP in mouse hippocampal slices / F. M. Ross, S. M. Allan, N. J. Rothwell, A. Verkhratsky // Journal of Neuroimmunology. 2003 Nov. Vol. 144, № 1/2. P. 61–67.
30. Gonzalez Caldito, N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders / N. Gonzalez Caldito // Frontiers in immunology. 2023 Jul. Vol. 14. Art. 1213448. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1213448
31. Probert, L. TNF and its receptors in the CNS: the essential, the desirable and the deleterious effects / L. Probert // Neuroscience. 2015 Aug. Vol. 302. P. 2–22. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.038
32. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by Tumor necrosis factor- α / D. Stellwagen, E. C. Beattie, J. Y. Seo, R. C. Malenka // The Journal of neuroscience. 2005 Mar. Vol. 25, № 12. P. 3219–3228. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4486-04.2005v
33. Involvement of tumor necrosis factor alpha in hippocampal development and function / H. Golan, T. Levav, A. Mendelsohn, M. Huleihel // Cerebral cortex. 2004 Jan. Vol. 14, № 1. P. 97–105. DOI: 10.1093/cercor/bhg108
34. Bohmwald, K. Contribution of pro-inflammatory molecules induced by respiratory virus infections to neurological disorders / K. Bohmwald, C. A. Andrade, A. M. Kalergis // Pharmaceuticals (Basel). 2021 Apr. Vol. 14, № 4. P. 340. DOI: 10.3390/ph14040340
35. TNF α and IL-1 β but not IL-18 suppresses hippocampal long-term potentiation directly at the synapse / G. A. Prieto, L. Tong, E. D. Smith, C. W. Cotman // Neurochemical research. 2019 Jan. Vol. 44, № 1. P. 49–60. DOI: 10.1007/s11064-018-2517-8
36. Tong, L. IL-1 β suppresses cLTP-induced surface expression of GluA1 and actin polymerization via ceramide-mediated Src activation / L. Tong, G. A. Prieto, C. W. Cotman // Journal of Neuroinflammation. 2018 Apr. Vol. 15, № 1. P. 127. DOI: 10.1186/s12974-018-1158-9
37. Endogenous Interferon γ Directly Regulates Neural Precursors in the Non-inflammatory Brain / L. Li, T. L. Walker, Y. Zhang [et al.] // The Journal of neuroscience. 2010 Jul. Vol. 30, № 27. P. 9038–9050. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5691-09.2010
38. Absence of IFN γ promotes hippocampal plasticity and enhances cognitive performance / S. Monteiro, F. M. Ferreira, V. Pinto [et al.] // Translational psychiatry. 2016 Jan. Vol. 6, № 1. P. e707. DOI: 10.1038/tp.2015.194
39. Cytokines, synaptic plasticity and network dynamics: a matter of balance / L. Bellingacci, J. Canonichesi, A. Mancini [et al.] // Neural regeneration research. 2023 Apr. Vol. 18, № 12. P. 2569–2572. DOI: 10.4103/1673-5374.371344
40. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function / S. Hosseini, E. Wilk, K. Michaelen-Preusse [et al.] // The Journal of neuroscience. 2018 Mar. Vol. 38, № 12. P. 3060–3080. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018
41. Гоголева, В. С. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении / В. С. Гоголева, М. С. Друцкая, К. С. Н. Атретханы // Молекулярная биология. 2019. Т. 53, № 5. С. 790–798. DOI: 10.1134/S0026898419050057
42. Frade, J. M. Microglia-derived nerve growth factor causes cell death in the developing retina / J. M. Frade, Y. A. Barde // Neuron. 1998 Jan. Vol. 20, № 1. P. 35–41. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80432-8
43. Macrophage-derived tumor necrosis factor alpha, an early developmental signal for motoneuron death / F. Sedel, C. Béchade, S. Vyas, A. Triller // The Journal of neuroscience. 2004 Mar. Vol. 24, № 9. P. 2236–2246. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4464-03.2004
44. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner / D. P. Schafer, E. K. Lehrman, A. G. Kautzman [et al.] // Neuron. 2012 May. Vol. 74, № 4. P. 691–705. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.03.026
45. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning / C. M. Sellgren, J. Gracias, B. Watumuff [et al.] // Nature neuroscience. 2019 Mar. Vol. 22, № 3. P. 374–385. DOI: 10.1038/s41593-018-0334-7
46. Interleukin-1 β contributes to dopaminergic neuronal death induced by lipopolysaccharide-stimulated rat glia in vitro / C. M. Long-Smith, L. Collins, A. Toulouse [et al.] // Journal of neuroimmunology. 2010 Sep. Vol. 226, № 1/2. P. 20–26. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.05.030
47. Interferon- γ potentiates α -synuclein-induced neurotoxicity linked to toll-like receptor 2 and 3 and tumor necrosis factor- α in murine astrocytes / J. Wang, Z. Chen, J. D. Walston [et al.] // Molecular neurobiology. 2019 Nov. Vol. 56, № 11. P. 7664–7679. DOI: 10.1007/s12035-019-1567-5
48. Tomonaga, K. Virus-induced neurobehavioral disorders: mechanisms and implications / K. Tomonaga // Trends in molecular medicine. 2004 Feb. Vol. 10, № 2. P. 71–77. DOI: 10.1016/j.molmed.2003.12.001
49. Cytokine Targets in the Brain: Impact on Neurotransmitters and Neurocircuits / A. H. Miller, E. Haroon, C. L. Raison, J. C. Felger // Depress Anxiety. 2013 Apr. Vol. 30, № 4. P. 297–306. DOI: 10.1002/da.22084
50. Dunn, A. J. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress / A. J. Dunn, J. Wang, T. Ando // Advances in experimental medicine and biology. 1999. Vol. 461. P. 117–127. DOI: 10.1007/978-0-585-37970-8_8
51. Dunn, A. J. Cytokine activation of the HPA axis / A. J. Dunn // Annals of the New York Academy of Sciences. 2000. Vol. 917. P. 608–617. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05426.x
52. Zhu, C.-B. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters / C.-B. Zhu, R. D. Blakely, W. A. Hewlett // Neuropsychopharmacology. 2006 Oct. Vol. 31, № 10. P. 2121–2131. DOI: 10.1038/sj.npp.1301029
53. Tilleux, S. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders / S. Tilleux, E. Hermans // Journal of neuroscience research. 2007 Aug. Vol. 85, № 10. P. 2059–2070. DOI: 10.1002/jnr.21325
54. Cytokine-induced enhancement of calcium-dependent

glutamate release from astrocytes mediated by nitric oxide / T. Ida, M. Hara, Y. Nakamura [et al.] // *Neurosci Lett*. 2008 Feb. Vol. 432, № 3. P. 232–236. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.12.047

55. L-glutamate released from activated microglia downregulates astrocytic L-glutamate transporter expression in neuroinflammation: the ‘collusion’ hypothesis for increased extracellular L-glutamate concentration in neuroinflammation / J. Takaki, K. Fujimori, M. Miura [et al.] // *J Neuroinflammation*. 2012 Dec. Vol. 9. P. 275. DOI: 10.1186/1742-2094-9-275

56. Haroon, E. Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders / E. Haroon, A. H. Miller, G. Sanacora // *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan. Vol. 42,

№ 1. P. 193–215. DOI: 10.1038/npp.2016.199

57. Mehta, S. Regional changes in 5-HT1A but not in 5-HT2A receptors in mouse brain after Semliki Forest virus infection: radioligand binding and autoradiographic studies / S. Mehta, I. Kitchen // *Journal of neurovirology*. 1998 Dec. Vol. 4, № 6. P. 606–618. DOI: 10.3109/13550289809114227

58. Developmental brain injury associated with abnormal play behavior in neonatally Borna disease virus-infected Lewis rats: a model of autism / M. V. Pletnikov, S. A. Rubin, K. Vasudevan [et al.] // *Behavioural brain research*. 1999 Apr. Vol. 100, № 1/2. P. 43–50. DOI: 10.1016/s0166-4328(98)00111-9

Поступила 19.08.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

- Sathyarayanan A, Mehta D. Linking Infections to Mental Disorders via Genetics. *Biol Psychiatry*. 2022 Jul;92(4):256-257. doi: 10.1016/j.biopsych.2022.06.001
- Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res*. 2004 Jan;48(1):1-11. doi: 10.1016/j.neures.2003.09.002
- Green MJ, Watkeys OJ, Whitten T, Thomas C, Kariuki M, Dean K, et al. Increased incidence of childhood mental disorders following exposure to early life infection. *Brain Behav Immun*. 2021 Oct;97:376-382. doi: 10.1016/j.bbi.2021.08.009
- Kulaga SS, Miller CWT. Viral respiratory infections and psychosis: A review of the literature and the implications of COVID-19. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Aug;127:520-530. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.008
- Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res*. 2012 Aug;139(1-3):161-168. doi: 10.1016/j.schres.2012.05.023
- Blomström Å, Karlsson H, Svensson A, Frisell T, Lee BK, Dal H, et al. Hospital Admission With Infection During Childhood and Risk for Psychotic Illness—A Population-based Cohort Study. *Schizophr Bull*. 2014 Nov;40(6):1518-1525. doi: 10.1093/schbul/sbt195
- van den Pol, A. N. Viral infection leading to brain dysfunction: more prevalent than appreciated? *Neuron*. 2009 Oct;64(1):17-20. doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.023
- Bale, J. F. Fetal Infections and Brain Development. *Clin Perinatol*. 2009 Sep;36(3):639-653. doi: 10.1016/j.clp.2009.06.005
- Tomonaga, K. Virus-induced neurobehavioral disorders: mechanisms and implications. *Trends Mol Med*. 2004 Feb;10(2):71-77. doi: 10.1016/j.molmed.2003.12.001
- Gordon-Lipkin, E. Prenatal cytomegalovirus, rubella, and Zika virus infections associated with developmental disabilities: past, present, and future. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Feb;63(2):135-143. doi: 10.1111/dmcn.14682
- Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci*. 2003 Jan;23(1):297-302. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-01-00297.2003
- Elgueta D, Murgas P, Riquelme E, Yang G, Cancino GI. Consequences of viral infection and cytokine production during pregnancy on brain development in offspring. *Front Immunol*. 2022 Apr;13:816619. doi: 10.3389/fimmu.2022.816619
- Edlow AG, Li JZ, Collier A-RY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, et al. Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec;3(12):e2030455. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455
- Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Leruez-Ville M, Ville Y. Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jul;223(1):91.e1-91.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.039
- Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020 Jul;11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6
- Jakhmola S, Indari O, Chatterjee S, Jha HC. SARS-CoV-2, an underestimated pathogen of the nervous system. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2137-2146. doi: 10.1007/s42399-020-00522-7
- Wang L, Sievert D, Clark AE, Lee S, Federman H, Gastfriend BD, et al. A human three-dimensional neural-perivascular ‘assembloid’ promotes astrocytic development and enables modeling of SARS-CoV-2 neuropathology. *Nat Med*. 2021 Sep;27(9):1600-1606. doi: 10.1038/s41591-021-01443-1
- McCray PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M, Manzel L, Shi L, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2007 Jan;81(2):813-821. doi: 10.1128/JVI.02012-06
- Prins JR, Eskandar S, Eggen BJL, Scherjon SA. Microglia, the missing link in maternal immune activation and fetal neurodevelopment; and a possible link in preeclampsia and disturbed neurodevelopment? *J Reprod Immunol*. 2018 Apr;126:18-22. doi: 10.1016/j.jri.2018.01.004
- Su Y, Lian J, Hodgson J, Zhang W, Deng C. Prenatal Poly I:C challenge affects behaviors and neuroinflammation via elevated neuroinflammation responses in female juvenile rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022 Feb;25(2):160-171. doi: 10.1093/ijnp/pyab087
- Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ*. 2006 May;13(5):816-825. doi: 10.1038/sj.cdd.4401850
- Ryabova LV, Nikonova SE. Determination of cytokine levels in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ros Immunol Zhurn*. 2019;22(2-1):506-508. (In Russ.)
- Kennedy RH, Silver R. Neuroimmune Signaling: Cytokines and the CNS. In: Springer; Pfaff DW, Volkow ND, eds.

- Neuroscience in the 21st century. New York, NY; 2016. P. 1-41.
24. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996 Feb;17(1):64-102. doi: 10.1210/edrv-17-1-64
 25. Marisa R, R. Reesha P, Michal B. Cytokines in the CNS. *Handb Exp Pharmacol.* 2018;248:397-431. doi: 10.1007/164_2017_77
 26. Viviani B, Bartesaghi S, Gardoni F, Vezzani A, Behrens MM, Bartfai T, et al. Interleukin-1 β enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci.* 2003 Sep;23(25):8692-8700. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-25-08692.2003
 27. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun.* 2008 Aug;22(6):797-803. doi: 10.1016/j.bbi.2008.03.009
 28. Kummer KK, Zeidler M, Kalpachidou T, Kress M. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. *Cytokine.* 2021 Aug;144:155582. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155582
 29. Ross FM, Allan SM, Rothwell NJ, Verkhratsky A. A dual role for interleukin-1 in LTP in mouse hippocampal slices. *J Neuroimmunol.* 2003 Nov;144(1-2):61-67. doi: 10.1016/j.jneuroim.2003.08.030
 30. Gonzalez Caidito N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. *Front Immunol.* 2023 Jul;14:1213448. doi: 10.3389/fimmu.2023.1213448
 31. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: the essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience.* 2015 Aug;302:2-22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.038
 32. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by Tumor necrosis factor- α . *J Neurosci.* 2005 Mar;25(12):3219-3228. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4486-04.2005
 33. Golan H, Levav T, Mendelsohn A, Huleihel M. Involvement of tumor necrosis factor alpha in hippocampal development and function. *Cereb Cortex.* 2004 Jan;14(1):97-105. doi: 10.1093/cercor/bhg108
 34. Bohmwald K, Andrade CA, Kalergis AM. Contribution of pro-inflammatory molecules induced by respiratory virus infections to neurological disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Apr;14(4):340. doi: 10.3390/ph14040340
 35. Prieto GA, Tong L, Smith ED, Cotman CW. TNF α and IL-1 β but not IL-18 suppresses hippocampal long-term potentiation directly at the synapse. *Neurochem Res.* 2019 Jan;44(1):49-60. doi: 10.1007/s11064-018-2517-8
 36. Tong L, Prieto GA, Cotman CW. IL-1 β suppresses cLTP-induced surface expression of GluA1 and actin polymerization via ceramide-mediated Src activation. *J Neuroinflammation.* 2018 Apr;15(1):127. doi: 10.1186/s12974-018-1158-9
 37. Li L, Walker TL, Zhang Y, Mackay EW, Bartlett PF. Endogenous Interferon γ Directly Regulates Neural Precursors in the Non-inflammatory Brain. *J Neurosci.* 2010 Jul;30(27):9038-9050. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5691-09.2010
 38. Monteiro S, Ferreira FM, Pinto V, Roque S, Morais M, de Sá-Calçada D, et al. Absence of IFN γ promotes hippocampal plasticity and enhances cognitive performance. *Transl Psychiatry.* 2016 Jan;6(1):e707. doi: 10.1038/tp.2015.194
 39. Bellingacci L, Canonichesi J, Mancini A, Parnetti L, Di Filippo M. Cytokines, synaptic plasticity and network dynamics: a matter of balance. *Neural Regen Res.* 2023 Apr;18(12):2569-2572. doi: 10.4103/1673-5374.371344
 40. Hosseini S, Wilk E, Michaelsen-Preusse K, Gerhauser I, Baumgärtner W, Geffers R, et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function. *J Neurosci.* 2018 Mar;38(12):3060-3080. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018
 41. Gogoleva VS, Drutskaya MS, Atretkhany KSN. Microglia in central nervous system homeostasis and neuroinflammation. *Molekulyar Biologiya.* 2019;53(5):790-798. (In Russ.). doi: 10.1134/S0026898419050057
 42. Frade JM, Barde YA. Microglia-derived nerve growth factor causes cell death in the developing retina. *Neuron.* 1998 Jan;20(1):35-41. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80432-8
 43. Sedel F, Béchade C, Vyas S, Triller A. Macrophage-derived tumor necrosis factor alpha, an early developmental signal for motoneuron death. *J Neurosci.* 2004 Mar;24(9):2236-2246. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4464-03.2004
 44. Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron.* 2012 May;74(4):691-705. doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.026
 45. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, Biag JD, Thanos JM, Whittredge PB, et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci.* 2019 Mar;22(3):374-385. doi: 10.1038/s41593-018-0334-7
 46. Long-Smith CM, Collins L, Toulouse A, Sullivan AM, Nolan YM. Interleukin-1 β contributes to dopaminergic neuronal death induced by lipopolysaccharide-stimulated rat glia in vitro. *J Neuroimmunol.* 2010 Sep;226(1-2):20-26. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.05.030
 47. Wang J, Chen Z, Walston JD, Gao P, Gao M, Leng SX. Interferon- γ potentiates α -synuclein-induced neurotoxicity linked to toll-like receptor 2 and 3 and tumor necrosis factor- α in murine astrocytes. *Mol Neurobiol.* 2019 Nov;56(11):7664-7679. doi: 10.1007/s12035-019-1567-5
 48. Tomonaga K. Virus-induced neurobehavioral disorders: mechanisms and implications. *Trends Mol Med.* 2004 Feb;10(2):71-77. doi: 10.1016/j.molmed.2003.12.001
 49. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine Targets in the Brain: Impact on Neurotransmitters and Neurocircuits. *Depress Anxiety.* 2013 Apr;30(4):297-306. doi: 10.1002/da.22084
 50. Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Adv Exp Med Biol.* 1999;461:117-127. doi: 10.1007/978-0-585-37970-8_8
 51. Dunn AJ. Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;917:608-617. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05426.x
 52. Zhu C-B, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Oct;31(10):2121-2131. doi: 10.1038/sj.npp.1301029
 53. Tilleux S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J Neurosci Res.* 2007 Aug;85(10):2059-2070. doi: 10.1002/jnr.21325
 54. Ida T, Hara M, Nakamura Y, Kozaki S, Tsunoda S, Ihara H. Cytokine-induced enhancement of calcium-dependent glutamate release from astrocytes mediated by nitric oxide.

- Neurosci Lett. 2008 Feb;432(3):232-236. doi: 10.1016/j.neulet.2007.12.047
55. Takaki J, Fujimori K, Miura M, Suzuki T, Sekino Y, Sato K. L-glutamate released from activated microglia downregulates astrocytic L-glutamate transporter expression in neuroinflammation: the 'collusion' hypothesis for increased extracellular L-glutamate concentration in neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2012 Dec;9:275. doi: 10.1186/1742-2094-9-275
56. Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):193-215. doi: 10.1038/npp.2016.199
57. Mehta S, Kitchen I. Regional changes in 5-HT1A but not in 5-HT2A receptors in mouse brain after Semliki Forest virus infection: radioligand binding and autoradiographic studies. *J Neurovirol*. 1998 Dec;4(6):606-618. doi: 10.3109/13550289809114227
58. Pletnikov MV, Rubin SA, Vasudevan K, Moran TH, Carbone KM. Developmental brain injury associated with abnormal play behavior in neonatally Bornavirus-infected Lewis rats: a model of autism. *Behav Brain Res*. 1999 Apr;100(1-2):43-50. doi: 10.1016/s0166-4328(98)00111-9

Submitted 19.08.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

Полулях Ольга Евгеньевна – старший научный сотрудник, Институт физиологии НАН Беларуси, <https://orcid.org/0009-0004-9884-2122>, e-mail: oilipol@yandex.ru.

Information about authors:

Olga Y. Poluliakh – Senior Researcher, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, <https://orcid.org/0009-0004-9884-2122>, e-mail: oilipol@yandex.ru.