

ИНТЕРЛЕЙКИН-1 И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ МОЗГА

ЗУБАРЕВА О. Е., КЛИМЕНКО В. М.

Физиологический отдел им. И. П. Павлова,

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН»,
Санкт-Петербург

Зубарева О. Е., Клименко В. М. Интерлейкин-1 и когнитивные функции мозга // Мед. Акад. Журн. 2010. Т. 10. № 4. С. 30–44. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург 197376, ул. Академика Павлова, 12.

Цитокины семейства ИЛ-1 (ИЛ-1 α и β , ИЛ-1 р.а, ИЛ-18) играют ключевую роль в процессах нейроиммунных взаимодействий. Хорошо известна их роль в регуляции гомеостатических функций организма (температуры тела, активности ГГНС, мотивационных состояний), в индукции проявлений продромального синдрома и в патогенезе различных нервных заболеваний. Настоящий обзор посвящен наименее изученным аспектам нейробиологии цитокинов семейства ИЛ-1 – их участию в регуляции когнитивных функций мозга. Опубликованные данные и собственные исследования авторов доказывают влияние ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-18 на процессы обучения и памяти, а также вскрывают различный характер их действия в ЦНС в раннем и взрослом возрасте.

Ключевые слова: ИЛ-1 α и β , ИЛ-1 р.а, ИЛ-18, обучение, память, исследовательское поведение, онтогенез.

Zubareva O. E., Klimenko V. M. Interleukin-1 and cognitive brain functions // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 4. P. 30–44. Institute of Experimental Medicine NWB RAMS», St. Petersburg, Russia.

The cytokines of Interleukin-1 family (IL-1 α and β , IL-1 r.a., IL-18) play a key role in processes of neuroimmune interactions. Well known has been their role in regulation of motivational state and homeostatic functions (body temperature, HPA axis, and so on), in induction of prodromal syndrome's manifestations, in pathogenesis of a number of neural diseases. Present revue is dedicated to the aspects of neurobiology of IL-1 family investigated least of all – their involvement into regulation of cognitive functions. Published data and results of our own studies proved the influence of IL-1 α and β as well as IL-18 to education and memory processes, and revealed different character of the effects on individuals at early and mature ages.

Key words: IL-1 α and β , IL-1 r.a., IL-18, learning, memory, cognitive behavior, ontogenesis.

Для корреспонденции: Клименко Виктор Матвеевич, тел. (812) 234-9937; +7-952-380-07-52; E-mail: klimenko_victor@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Цитокины семейства ИЛ-1 – известные медиаторы иммунной системы, являются и ключевыми посредниками нейроиммунных взаимодействий.

История изучения нейробиологии ИЛ-1 насчитывает несколько десятилетий. Большой прорыв в данном направлении был сделан в 90-е гг. XX в., когда для консолидации усилий лабораторий по изучению центральных эффектов ИЛ-1 и других цитокинов была организована согласованная международная акция «Цитокины в мозге». Было доказано участие ИЛ-1 β в процессах нейроиммуноэндокринных взаимодействий, описано его активирующее действие на нейромедиаторные системы мозга [63], подробно изучены его гомеостатические и поведенческие эффекты. Основные исследования при этом были сосредоточены на изучении механизмов ИЛ-1 индуцированных компонентов продромального синдрома – пирогенной реакции [60, 61], активации ГГНС [62], развития медленноволнового сна [97], нарушении пищевой и половой мотиваций [95, 182]. Для обозначения комплекса нарушений поведения, связанных с повышением уровня ИЛ-1, в англоязычной лите-

ратуре появился специальный термин «поведение больного» («sickness behavior») [6, 8, 9, 53].

Было выявлено участие ИЛ-1 в патологических процессах при ишемии [118], мозговых травмах [76, 126], нейродегенеративных [43] и опухолевых [164] заболеваниях. Активно обсуждалась роль ИЛ-1 в патогенезе депрессивных состояний [108, 154], в том числе связанных с действием стресса [18, 103].

Значительно меньше работ было посвящено изучению действия ИЛ-1 на когнитивные функции мозга. Среди первых исследований в этом направлении следует назвать работы, выполненные группами под управлением Р. Данцера из национального института здоровья Франции и профессора Э. Данна из университета Луизианы. Было доказано, что системное или центральное введение ИЛ-1 β подавляют исследовательскую мотивацию [34, 95, 156]. Практически в то же время появились отдельные работы доказывающие влияние ИЛ-1 β на некоторые виды обучения и памяти. Было показано, что инъекции ИЛ-1 могут быть использованы в качестве отрицательного подкрепления при формировании условной вкусовой аверзии [165]. Oitzl с соавт. [129] и Gibertini

с соавт. [72, 73] показали ухудшение обучения мышей в водном лабиринте после введений ИЛ-1 β . Maier и Watkins [109] доказали участие эндогенного ИЛ-1 в механизмах стресс-индуцированных изменений обучения.

Исследования, проведенные в начале 2000-х гг., позволили предположить регулирующее действие белков семейства ИЛ-1 на мозговые механизмы нейропластичности. Предпосылками этих работ стало выявление высокой плотности рецепторов ИЛ-1 в гиппокампе [163] – структуре мозга, играющей принципиальную роль в процессах обучения и памяти.

Еще одно новое направление, активно обсуждаемое в последние годы, посвящено действию белков семейства ИЛ-1 на формирование познавательных функций мозга в раннем онтогенезе. В развивающемся мозге действие цитокинов может быть иным, чем у взрослых, в силу их способности регулировать пролиферацию и дифференцировку различных типов клеток, т. е. участвовать в нормальных процессах созревания нервной системы [144]. Повышение уровня ИЛ-1 в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе, возникающее при различных видах пре- и перинатальной патологии, может приводить к отдаленным нарушениям когнитивных функций.

Настоящий обзор представляет собой анализ работ, посвященных изучению влияния белков семейства ИЛ-1 на когнитивные функции мозга во взрослом и детском возрасте.

1. НЕЙРОБИОЛОГИЯ ИЛ-1

1. Краткая характеристика цитокинов семейства ИЛ-1 и их рецепторов. По современным классификациям к семейству ИЛ-1 относят более 11 гомологичных цитокинов, предположительно произошедших из древнего гена, который также дал начало генам кислого и основного фактора роста фибробластов [1, 10]. В настоящее время наиболее полно изучены провоспалительные цитокины ИЛ-1 α (IL-1F1) и ИЛ-1 β (IL-1F2) и противовоспалительный цитокин рецепторный антагонист ИЛ-1 (ИЛ-1 р.а., IL-1F3) [59]. ИЛ-1 α и ИЛ-1 β имеют массу около 18 кДа, кодируются разными генами, но обладают схожим спектром биологической активности и конкурируют за связывание с одними рецепторами. ИЛ-1 р.а. связывается с теми же рецепторами, но без проявления биологической активности, что обусловлено иной, по сравнению с ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , структурой. В 1995 г. был описан еще один цитокин, имеющий высокое структурное сходство с ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , получивший название ИЛ-18 (IL-1F4) [130]. Все названные цитокины экспрессируются в мозге и обладают выраженным действием на клетки ЦНС, в отличие от остальных членов семейства ИЛ-1, нейротропное действие которых пока не доказано.

ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-18 образуются в виде длинных предшественников [105, 106]. Предшественник ИЛ-1 α обладает высокой биологической активностью, у ИЛ-1 β активна зрелая форма. Опубликованы данные о внутриклеточной активности предшественника ИЛ-1 α [85]. В процессинге ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-18 принимают участие разные белки – кальпаин для ИЛ-1 α и каспаза 1 (она же ICE – интерлейкин-1 конвертаза) для ИЛ-1 β и ИЛ-18. Подробно процессинг этих цитокинов описан в многочисленных обзорах [10, 106]. ИЛ-1 β и ИЛ-18, активно секретируются в окружающую среду и могут действовать дистантно, в то время как в отношении ИЛ-1 α предполагается, в основном, локальное действие. ИЛ-1 р.а. имеет как внутриклеточную, так и секреторную формы [10].

ИЛ-1 α и ИЛ-1 β связываются с рецепторами 1 и 2 типа (ИЛ-1R1 и ИЛ-1R11) и аксессуарным белком рецептора ИЛ-1. Рецепторы 1 типа формируют двухсайтовую систему лиганд-рецепторного связывания с аксессуарным белком рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1 RAcP) и служат для передачи сигнала. Рецепторы 2 типа необходимы для связывания ИЛ-1 (предположительно, они блокируют биологические эффекты, вызванные гиперпродукцией ИЛ-1, хотя, возможно, это не единственная их функция). Специфический рецептор ИЛ-18 относится к семейству ИЛ-1/TLR (Toll-like)-рецепторов. Он состоит из двух субъединиц: IL-18R α и IL-18R β . Предполагается, что IL-18R α связывает ИЛ-18, а IL-18R β обеспечивает проведение сигнала [57].

2. Экспрессия ИЛ-1 и его рецепторов в мозге. Уровень экспрессии белков семейства ИЛ-1 и их рецепторов в мозге в нормальных условиях низкий [171]. Однако многие патологические состояния, сопровождающиеся нейровоспалением, связаны с повышением продукции ИЛ-1 α и β , ИЛ-1 р.а. и ИЛ-18: травмы, нейродегенеративные заболевания, ишемия и др. [15, 181 и др.].

Основными продуцентами ИЛ-1 β в мозге являются микроглиальные клетки [137, 46], хотя астроглия также способна его производить при патологических условиях [137, 186]. В эмбриональном мозге ИЛ-1 продуцируется амебоидной микроглией – предшественником взрослых микроглиальных клеток [75]. ИЛ-1 р.а. экспрессируется в ЦНС (в частности, гиппокампе) в секреторной и внутриклеточной изоформах [131].

Рецепторы ИЛ-1 обнаружены во многих структурах мозга: в коре, гипоталамусе, миндалине, высокая их плотность выявлена в зубчатой извилине гиппокампа [66, 71, 135, 136, 178]. Клеточная локализация рецепторов разнообразна: рецепторы ИЛ-1 обоих типов найдены на предшественниках и зрелых олигодендроцитах [33, 173], астроглии [23], микроглиальных [102, 138, 139] и эндотелиальных

клетках [39]. Характер экспрессии рецепторов ИЛ-1 на глиальных клетках меняется с возрастом: 2 тип рецепторов отсутствует на неонатальных кортикальных астроцитах [91]. Достаточно широко рецепторы ИЛ-1 представлены на нейронах [69, 173], в отличие от белков ИЛ-1 α и ИЛ-1 β и ИЛ-1 р.а., которые преимущественно образуются в глиальных клетках. Таким образом, белки семейства ИЛ-1 являются одним из важных механизмов нейроглиальных взаимодействий в мозге.

Экспрессия мРНК ИЛ-18 и его рецепторов также имеет место в различных областях мозга [175]. Белок ИЛ-18 и его рецепторы обнаружены, в частности, в гипофизе и гиппокампе [89, 124, 125], рецепторы выявлены на нейронах гиппокампа, гипоталамуса, миндалина [14]. Широкая распространенность в мозге указывает на возможную (пока еще мало изученную) вовлеченность ИЛ-18 в регуляцию различных физиологических функций [13]. Продукентами ИЛ-18 могут быть микроглиальные и астроцитарные клетки [56, 140].

3. Пути, опосредующие действие ИЛ-1 на клетки мозга при повышении его уровня в крови.

На центральные рецепторы ИЛ-1 действуют цитокины, в основном, образовавшиеся в мозговом компартменте. Усиление продукции белков семейства ИЛ-1 в клетках мозга происходит при различных видах патологии ЦНС: травмах, ишемии, гипоксии, аутоиммунных процессах, опухолях, некоторых видах психических заболеваний, стрессах. Оно также возникает при системном введении ИЛ-1 β , и при повышении в крови уровня провоспалительных цитокинов, возникающего вследствие активации иммунной системы (например, бактериальным липополисахаридом). В последнем случае показано несколько путей, опосредующих действие циркулирующего в крови ИЛ-1 β на клетки мозга [9, 96, 27].

Гуморальный путь предполагает либо (А) проникновение цитокинов в мозг в ограниченном количестве в местах с пониженным гематоэнцефалическим барьером (например, в области СВО концевой пластинки, хориоидальном сплетении и др.); либо (Б) действие циркулирующего ИЛ-1 на клетки эндотелия сосудов с последующим синтезом посредников- простагландинов.

А) Цитокины не пассивно проникают через стенки сосудов, предполагается наличие активного транспорта, общего для ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-1 р.а. [24, 25, 26, 78]. Активность транспорта ИЛ-1 β и ИЛ-1 р.а. через эндотелий сосудов зависит от температуры, по мнению N. Rothwell с соавт., он может быть опосредован рецепторами ИЛ-1 2 типа [153]. Между ИЛ-1 β и ИЛ-1 р.а. происходит взаимное торможение транспорта, причем ИЛ-1 β тормозит прохождение эндотелия ИЛ-1 р.а. силь-

нее, чем ИЛ-1 р.а. ингибирует транспорт ИЛ-1 β [153]. Проницаемость ГЭБ для ИЛ-1 β может увеличиваться при патологии, кроме того, она меняется с возрастом. У старых животных она выше, чем у молодых [115]. Для ИЛ-1 α в неонатальном периоде она выше, чем у взрослых [166]. Данных о прохождении через ГЭБ ИЛ-18 в литературе обнаружить не удалось.

При повышении в крови уровня ИЛ-1 β или активаторов его синтеза (например, бактериального липополисахарида) первичная индукция синтеза мРНК ИЛ-1 происходит непосредственно в области СВО, хориоидальном сплетении, менингеальных оболочках и сосудах мозга. Вторая волна экспрессии наблюдается в гипоталамусе, гипофизе и других областях мозга [141].

Б) Возможно также, что ИЛ-1, действуя на клетки эндотелия сосудов, вызывает активацию циклооксигеназы-2 и синтеза простагландинов, которые в свою очередь активируют клетки мозга. Предполагается, что этот путь в значительной степени опосредует пирогенное и гормональное действие циркулирующего в крови ИЛ-1 β , в то время как его поведенческие эффекты реализуются через активацию синтеза внутримозговых цитокинов по механизмам, описанным выше [96].

Нервнопроводниковый путь. Активация синтеза ИЛ-1 β в мозге при системном введении цитокина может опосредоваться блуждающими нервами. Его перерезка частично блокирует эффекты системно введенного ИЛ-1 β : усиление экспрессии мРНК ИЛ-1 β в структурах мозга [80], гипертермию [174], нарушение социального и пищевого поведения [35, 41], активацию ГНС и метаболизма норадреналина в гипоталамусе [176, 177]. Однако другие эффекты – изменение активности в «открытом поле», активация серотонинергических систем не опосредуются вагусом [176, 177].

Симпатические нервы также могут быть вовлечены в передачу информации от активированной иммунной системы в мозг. Симпатические нейроны экспрессируют рецепторы ИЛ-1 1 типа и ИЛ-1 акцессорный белок [20, 81]. Повышение уровня ИЛ-1 β в крови приводит к активации симпатических нервов [128]. При ваготомии стимулирующее действие ИЛ-1 β на симпатические нейроны усиливается [146].

4. *Клеточные и системные механизмы реализации центрального действия ИЛ-1 α и ИЛ-1 β и ИЛ-18.* ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , связываясь с рецепторами, оказывает различное действие на клетки в зависимости от их типа и состояния. В глиальных клетках ИЛ-1 стимулирует пролиферацию, астроглиозис, а также продукцию ключевых медиаторов воспаления: ИЛ-6, NO, простагландина E2 и хемокинов [90, 98]. Эти

эффекты опосредуются такими внутриклеточными мессенжерами, как MAP-киназа и NF-κB [134].

Действие ИЛ-1β на нейроны зависит от дозы цитокина, в частности, в физиологических концентрациях ИЛ-1β вызывает деполяризацию нейронов субфорникального органа, в то время как высокие (септические дозы) оказывают противоположный гиперполяризующий эффект [58].

Действие ИЛ-1 на нейроны опосредуется различными путями. Аденилатциклазным путем может быть опосредовано стимулирующее действие ИЛ-1α на продукцию КРГ [79]. Одним из эффектов активации фосфоинозитольного пути является регуляция экспрессии ГАМК-рецепторов в нейронах гиппокампа [152]. Следует отметить, что существуют специфические для нейронов пути активации, которые не характерны для глиальных клеток. Так, в гиппокампальных нейронах ИЛ-1β активирует MAP-киназу и индуцирует активацию CREB (в отличие от активации NF-κB, что имеет место в астроцитах) [159]. В нейронах также действует сфингомиелиновый путь передачи сигнала от рецепторов ИЛ-1, в котором в качестве вторичного мессенжера выступает церамид. Посредством этого пути ИЛ-1 влияет на активность NMDA – рецепторов [147], а также оказывает стимулирующее действие на экспрессию в нейронах ИЛ-6 [167]. Однако сфингомиелиновый путь не вовлечен в ИЛ-1-индуцированную активацию синтеза хемокинов: KC, IP-10, MCP-1 [167].

В качестве посредников между активированной ИЛ-1 глией и нейронами могут выступать глиальные белки NFATs (Nuclear Factor of Activated T cells), calcineurin [148].

Пути трансдукции сигнала при активации рецепторов ИЛ-18 достаточно хорошо изучены в иммунной системе, исследование механизмов, опосредующих его действия в нервных клетках, только начинается [13]. Было показано, что в астроцитах он также как и ИЛ-1β вызывает активацию NF-κB [120]. В нейронах зубчатой извилины одним из регуляторов действия ИЛ-18 выступает JNK – киназа [51].

Поскольку большинство из описанных выше данных были получены в исследованиях, проведенных *in vitro* в культурах клеток, на сегодняшний день существует определенный разрыв между данными о действии ИЛ-1 на отдельные клетки ЦНС и пониманием тонких механизмов реализации его физиологических эффектов на уровне целого мозга.

Итогом системного и внутримозгового введения ИЛ-1α и ИЛ-1β является активация нейромедиаторных систем: норадреналина, дофамина и серотонина в гипоталамусе и других областях мозга [5, 63]. При внутримозговом введении, для стимуляции нейромедиаторных систем необходимы значительно более низкие дозы ИЛ-1, чем при внутривенном. Dunn [63]

сообщает об одинаковой способности ИЛ-1α и ИЛ-1β вызвать активацию норадренергической системы гипоталамуса, в то время как другие авторы [112] выявляют более высокую активность ИЛ-1β по сравнению с ИЛ-1α.

При системном введении ИЛ-1β, усиление метаболизма норадреналина в гипоталамусе и связанная с ним активация ГГНС опосредуются простагландинами [62]. Простагландины опосредуют также пирогенное действие ИЛ-1 [60]. ИЛ-18, введенный внутривенно, в отличие от ИЛ-1β, не вызывает повышения температуры тела [160].

В реализации активирующего действия циркулирующего в крови ИЛ-1 на нейроны гипоталамуса может принимать участие и нервнотрансмиттерный путь, так как субдиафрагмальная ваготомия ослабляет активацию метаболизма норадреналина в гипоталамусе, вызванную системным введением ИЛ-1β [177].

В основе ИЛ-1-индуцированной активации серотонинергических и дофаминергических систем, вероятно, лежат иные механизмы, чем вызывающие реакции норадренергических нейронов [65]. В частности, NO-синтаза опосредует действие ИЛ-1 на серотонинергические, но не норадренергические нейроны [64].

Активация дофаминергической (ДА) и серотонинергической (5-ОТ) систем при периферическом введении ИЛ-1β имеет место в различных структурах мозга (гипоталамусе, ядрах шва, голубом ядре и др.) [65, 185]. Она блокируется предварительным *i.c.v.* введением ИЛ-1 р.а., что доказывает участие мозгового пула ИЛ-1 в реализации этих нейромедиаторных реакций [5]. Учитывая важную роль, которую ДА и 5-ОТ играют в лимбических структурах, можно предположить их участие в опосредовании и/или регуляции ИЛ-1-индуцированных нарушений мотивационных состояний. Нам удалось доказать [187], что активация серотонинергической системы опосредует ИЛ-1β – индуцированные нарушения пищевого поведения. Однако при реализации других физиологических эффектов взаимодействие ИЛ-1 с ДА и 5-ОТ системами мозга носит более сложный комплексный характер. Это хорошо видно на примере вовлеченности 5-ОТ в реализацию ИЛ-1 – индуцированного медленноволнового сна: ИЛ-1 повышает его длительность, с одной стороны, ингибируя серотонинергические нейроны бодрствования в дорзальных ядрах шва DRN (посредством активации ГАМК-эргических нейронов), с другой стороны, усиливая выброс серотонина в нейронах преоптической области гипоталамуса и переднего мозга (РОА/BF-системе) [88]. Картина усложняется тем, что ИЛ-1 ингибирует холинергические нейроны гиппокампа [142], участвующие в реализации быст-

роволнового сна [30], подавленного при ИЛ-1 индуцированном продроме. Действие ИЛ-1 на мозговые механизмы сна и бодрствования может также быть опосредовано гормоном роста, простагландинами, аденозином, NO [88, 113, 127].

Целью настоящего обзора не является рассмотрение механизмов всех физиологических эффектов ИЛ-1, приведенные примеры лишь иллюстрируют сложность центрального действия цитокинов. Далее основное внимание будет уделено ИЛ-1-индуцированным нарушениям когнитивных функций и подробно рассмотрены опосредующие их механизмы.

II. ДЕЙСТВИЕ ИЛ-1 НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

Уже в первых исследованиях, посвященных изучению экспрессии рецепторов ИЛ-1 в различных отделах мозга, была выявлена высокая их плотность в зубчатой извилине гиппокампа и умеренная экспрессия в поле СА3 гиппокампа [22, 49, 50, 163], т. е. структурах, играющих важную роль в процессах обучения, памяти [114 и др.] и поведенческих реакциях на новизну стимула [11, 86]. В зубчатой извилине выявлены рецепторы ИЛ-18 [13]. В этой области мозга активно идут процессы нейрогенеза [99 и др.]. Все это позволяло предположить участие ИЛ-1 в регуляции мозговых процессов нейропластичности, памяти, исследовательского поведения.

Особый интерес обсуждаемого вопроса связан с тем, что, как было сказано выше, ИЛ-1, в основном, продуцируется глиальными клетками и действует на нейроны, т. е. выступает как важный фактор нейроглиальных взаимодействий. Таким образом, обсуждая проблему влияния этого цитокина на мозговые механизмы нейропластичности, мы затрагиваем один из недостаточно изученных аспектов участия глиальных клеток в регуляции когнитивных функций мозга.

1. Модулирующее действие ИЛ-1 на механизмы нейропластичности, обучения и памяти. Ряд исследований, проведенных в 90-х гг. XX в. показали подавляющее действие ИЛ-1 β на долговременную потенциацию (LTP) в нейронах поля СА1 [29] и СА3 гиппокампа [94]. Известно, что долговременная потенциация связана с активацией NMDA-глутаматных рецепторов, в связи с этим интересно, что ИЛ-1 β ингибирует KCl-индуцированное высвобождение глутамата в нейронах гиппокампа молодых, но не старых крыс [123].

Cumiskey с соавт. [48] выявили, что ИЛ-18 ослабляет LTP *in vitro*, эффект блокируется предварительным введением в культуру ингибитора циклооксигеназы-2, т. е. действие цитокинов на нейроны опосредуется простагландинами. Kannо с соавт. [93] считают, что ИЛ-18 оказывает регулирующее дей-

ствие на процессы нейропластичности через стимуляцию выброса глутамата и увеличение миниатюрных синаптических потенциалов в пирамидных нейронах поля СА1. Блокада метаботропных глутаматных рецепторов отменяет ингибиторное действие ИЛ-18 на LTP [47].

Lai с соавт. [100] показали, что ИЛ-1 β снижает экспрессию AMPA рецепторов на поверхности клеток и нарушает процессы их фосфорилирования. Блокада NMDA-рецепторов или истощение внеклеточного кальция отменяет действие ИЛ-1 β на экспрессию и фосфорилирование AMPA-рецепторов. NMDA-опосредованный приток кальция также регулируется ИЛ-1 β . Авторы заключают, что ИЛ-1 β регулирует фосфорилирование AMPA-рецепторов и их экспрессию через Ca²⁺-зависимый механизм с участием NMDA-рецепторов.

Xiaoqin с соавт. [179], напротив, обнаружили стимулирующее действие цитокина на глутаматергические системы при его *i.c.v.* введении. Через 2 ч. после внутримозгового введения ИЛ-1 β они обнаружили повышение иммунореактивности глутамата и снижение иммунореактивности ГАМК в коре и гиппокампе. Возможно, несогласованность результатов связана с тем, что в исследованиях *in vitro* и *in vivo* используются разные концентрации ИЛ-1 β (более высокие или низкие), которые могут обладать разнонаправленным действием.

Это предположение подтверждается в экспериментах по исследованию влияния ИЛ-1 β на обучение животных в различных поведенческих тестах. Показано, что действие ИЛ-1 β на гиппокамп-зависимую память носит дозозависимый характер – незначительное повышение уровня цитокина улучшает, а значительное повышение – ухудшает обучение [72, 77]. Такой дозозависимый эффект может быть связан с различной степенью ИЛ-1-индуцированного повышения уровня кортикостероидных гормонов, поскольку известно, что незначительное увеличение уровня кортикостерона улучшает обучение у крыс, а существенное увеличение ухудшает его. Связь повышения уровня кортикостерона со стимулирующим действием низких доз ИЛ-1 β на выработку условного рефлекса пассивного избегания показана Song с соавт. [155].

Низкие физиологические концентрации ИЛ-1 необходимы для нормального обучения, поскольку *i.c.v.* введение ИЛ-1 р.а. нарушает формирование реакции пассивного избегания и обучение в тесте Морриса [183]. Ухудшение долговременной памяти показано на трансгенных мышях с высокой продукцией ИЛ-1 р.а. [158]. Следует отметить, что в физиологических условиях действие ИЛ-1 β выражено сильнее в отношении гиппокамп-зависимых форм памяти: у мышей, нокаутных по гену рецепторов

ИЛ-1 1 типа, нарушается обучение в водном лабиринте Морриса (при отсутствии визуальных стимулов – гиппокамп-зависимая форма памяти), однако выработка условного рефлекса на звуковой сигнал (гиппокамп-независимая память) не отличается от контроля [19]. Более высокие фармакологические дозы ИЛ-1 β в большей степени влияют (как правило, негативно) на краткосрочную память: введение ИЛ-1 β в дорзальный гиппокамп увеличивает число ошибок рабочей памяти в многокомпарментной камере («three-panel runway»), что связано с нарушением септагиппокампальной холинергической и глутаматергической передачи [111].

Хорошо выработанные программы поведения не нарушаются при введении высоких доз цитокина. Нами исследовано действие высокопирогенных доз ИЛ-1 β на поведение хорошо обученных животных в 12-лучевом радиальном лабиринте [7]. Несмотря на значительное снижение двигательной активности, животные проходили лабиринт по привычному маршруту, количество ошибок не увеличивалось. Аналогичные результаты были получены в эксперименте Friedman с соавт. [70]: введение ИЛ-1 β обученным обезьянам не нарушало воспроизведения навыка.

Следует отметить, что условия проведения экспериментов могут повлиять на эффект ИЛ-1 β . Gibertini [72], изучая действие цитокина на обучение в водном лабиринте Морриса, обнаружил, что умеренные дозы цитокина нарушают обучение мышей при тренировках в теплой (23 °С), но не в прохладной (18 °С) воде.

Среди механизмов, опосредующих действие ИЛ-1 на мозговые механизмы обучения и памяти, кроме описанных выше, отмечены следующие:

1. Доказана роль простагландинов в опосредовании действия ИЛ-1 β на нейроны дорзального гиппокамп и ИЛ-1-индуцированных нарушениях условнорефлекторного поведения [83].
2. Интрагиппокампальные введения ИЛ-1 β блокируют процессы нейрогенеза (экспрессию мРНК BDNF) в нейронах гиппокамп. Напротив, блокада рецепторов ИЛ-1 повышает синтез мРНК BDNF в различных областях гиппокамп (CA1, CA2, зубчатой извилине), но не во фронтальной коре [28].
3. Действие ИЛ-1 на процессы обучения может быть опосредовано его подавляющим действием на активность холинергических нейронов [161].

Описанные выше процессы происходят при незначительном увеличении уровня цитокинов семейства ИЛ-1 в мозге (имеющего место, например, при стрессе и инфекционных заболеваниях). Более серьезное повышение уровня ИЛ-1, происходящее при тяжелых видах нервной патологии (травмах, инсультах и др.) может оказывать повреждающее дейст-

вие не нейроны гиппокамп и коры напрямую или через запуск процессов эксайтотоксичности [107]. Вовлеченность ИЛ-1 в патогенетические механизмы нарушения когнитивных функций в данных состояниях отражены в многочисленных статьях [149] и требуют отдельного обсуждения.

2. ИЛ-1 индуцированные нарушения исследовательского поведения. Действие ИЛ-1 на исследовательское поведение было описано уже в первых работах, посвященных изучению центрального действия цитокинов.

R. Dantzer с соавт. использовали на крысах модификацию социального теста «чужак–резидент» – тест взаимодействия взрослого резидента с неполовозрелым незнакомым чужаком (интродером). В отличие от теста, проводимого с взрослым чужаком, в данной модификации практически отсутствуют проявления агрессивного и защитного поведения (регистрируемого у взрослого резидента), однако сильно выражена коммуникативная и исследовательская активность. В работах, проведенных в лаборатории R. Dantzer на протяжении 20 лет, было показано, что системное и центральное введение ИЛ-1 α или ИЛ-1 β нарушает исследовательскую реакцию, направленную на незнакомого чужака, причем дозы, необходимые для индукции поведенческой реакции, были на порядки ниже при внутримозговом, чем при системном введении [17]. Было доказано, что при системном введении ИЛ-1 β , его действие на коммуникативное и исследовательское поведение опосредуется рецепторами в ЦНС [95]. Выявлено также, что ИЛ-1 опосредует поведенческие эффекты фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) [34]. Доказано, что блокада NO-синтазы усиливает депрессивное действие ИЛ-1 β на исследовательское поведение [36]. Полученные данные обобщены R. Dantzer в нескольких обзорах [54, 55].

Были использованы и другие экспериментальные подходы. Spadaro и Dunn [157] показали, что внутримозговое введение ИЛ-1 α или ИЛ-1 β снижает время контакта с новыми предметами в многокомпарментной камере. Эффективность двух цитокинов была схожей. Интересно, что (в случае введения низких доз цитокинов) нарушения исследовательского поведения наблюдались при отсутствии других поведенческих эффектов ИЛ-1: изменения двигательной активности и выраженности груминга.

Аналогичную независимость нарушений исследовательского поведения от пирогенного действия ИЛ-1 β и вызванного им изменения двигательной активности выявили эксперименты, проведенные в нашей лаборатории. Было показано, что нарушения исследовательского поведения в тесте «Открытое поле» наблюдаются даже после введения низких,

субпирогенных доз цитокина, не вызывающих изменения двигательной активности [3].

Данные о влиянии на исследовательское поведение ИЛ-18 носят ограниченный характер. Yaguchi с соавт. [180] сообщают о снижении вертикальной активности, без существенного изменения локомоции в тесте «открытое поле» у мышей, нокаутных по гену ИЛ-18. Авторы трактуют полученный результат как изменение исследовательского поведения, однако он может свидетельствовать также о снижении тревожности и незначительной мышечной слабости.

Несмотря на многолетние исследования, на сегодняшний день нет четкого представления о механизмах ИЛ-1-индуцированных нарушений реакции мозга на новизну стимула. Отчасти это связано с отсутствием единой общепризнанной теории нейробиологии исследовательского поведения. Показано, что многие структуры мозга участвуют в реализации центрального ответа на новизну: черная субстанция и вентрально-теgmentальная область [42, 150], медиальные и латеральные области фронтальной коры [110]. На различные аспекты новизны стимула реагируют нейроны таламуса, сенсорной коры [122], ретикулярной формации, мозжечка [132] и других областей мозга. В литературе активно обсуждается роль гиппокампа в реализации исследовательского поведения [169 и др.]. В частности, отмечается роль в детекции новизны зубчатой извилины (где, как обсуждалось выше, чрезвычайно высока плотность рецепторов ИЛ-1). Chandramohan с соавт. [45] выявили активацию нейронов зубчатой извилины гиппокампа при помещении животных в новое пространство. Авторы отмечают роль NMDA- и глюкокортикоидных рецепторов в реализации индуцированного новизной усиления экспрессии *c-fos*. Учитывая характер действия ИЛ-1 на глутаматные рецепторы и его стимулирующее действие на продукцию кортикостероидов, можно предположить вовлеченность названных механизмов в реализацию действия цитокина на исследовательское поведение.

В литературе активно обсуждается роль дофаминергических систем мозга в реализации исследовательского поведения [37]. Высокий базовый и стимулированный уровень дофамина в базальных ганглиях положительно коррелирует с высокой исследовательской активностью. Однако при введении ИЛ-1 активация дофаминергических систем сопровождается, напротив, подавлением исследовательского поведения. Это не позволяет рассматривать дофаминовые системы мозга как механизм, опосредующий цитокин-индуцированные нарушения исследовательского поведения у взрослых животных.

Возможно, нарушения исследовательского поведения возникают из-за сомногенного действия цитокина и, по крайней мере, частично реализуется

через механизмы описанные выше. Следует при этом отметить, что ингибирующее действие ИЛ-1 β (при внутримозговом введении цитокина) на исследование незнакомого чужака не связано с активацией серотонинергических систем, так как, как показано нами, оно не отменяется предварительным введением блокатора синтеза 5-НТ параклорфенилаланина [187].

На сегодняшний день малоизученным остается важный с практической точки зрения вопрос о действии ИЛ-1 на процессы внимания (имеющего много общих механизмов с исследовательским поведением). Неисследованным остается действие ИЛ-1 на нейроны новизны и тождества (реагирующие, соответственно, на новый или повторяющийся стимул). Это открывает перспективы для дальнейших исследований.

III. ВЛИЯНИЕ ИЛ-1 НА ФОРМИРОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ МОЗГА В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

1. Повышение уровня белков семейства ИЛ-1 при различных видах неонатальной патологии и его последствия. Действие ИЛ-1 на развивающийся мозг может иметь иные и более выраженные отдаленные последствия, чем это имеет место у взрослых. Повышение продукции белков семейства ИЛ-1 в иммунных и глиальных клетках является общим звеном патологических состояний, возникающих в пренатальном и раннем постнатальном периоде и приводящих к отдаленным когнитивным нарушениям: родовых травм, перинатальной ишемии, гипоксии, инфекционных заболеваний. ИЛ-1 β наряду с ИЛ-6 и ФНО α провоцируют развитие нейрпатологии при внутриматочных инфекциях [52], в частности, высокий уровень ИЛ-1 β в амниотической жидкости положительно коррелирует с вероятностью развития детского церебрального паралича (ДЦП) [184]. Большое значение для прогноза ДЦП и перивентрикулярной лейкомаляции имеет также определение ИЛ-18 в пуповинной крови недоношенных детей [117].

Определение уровня ИЛ-1 β и ИЛ-18 играет важную роль и для оценки риска развития неврологических нарушений при неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии. Aly с соавт. [16] показали, что при данном виде патологии неврологические нарушения в возрасте 12 мес коррелируют с уровнем ИЛ-1 β , измеренным в спинномозговой жидкости в первые сутки после рождения. Повреждения белого вещества, индуцированные неонатальной гипоксией, значительно слабее выражены у мышей с дефицитом продукции ИЛ-18 [82].

Клинические исследования, проводимые в настоящее время, в основном, сосредоточены на изу-

чении уровня провоспалительных цитокинов для оценки тяжести патологических процессов в реальном времени или прогноза в ближайшей временной перспективе. Отсутствуют лонгитюдные (более 3 лет) наблюдения за развитием детей, имевших повышенный уровень провоспалительных цитокинов в неонатальный период. Экспериментальные исследования, проводимые на животных, которым вводили ИЛ-1 в раннем онтогенезе, позволяют проследить эффекты цитокинов в долговременной перспективе и выявить критические сроки их действия.

2. Особенности действия ИЛ-1 на формирующиеся клетки мозга. Особенность действия ИЛ-1 в мозге в ранний период развития объясняется его способностью влиять на процессы созревания клеток ЦНС, в основном, глиальных (пролиферацию, дифференцировку, глиогенез и миелинизацию) [32], происходящие в пренатальном и раннем постнатальном периоде [144]. По мнению [74], в эмбриональном мозге ИЛ-1 продуцируется амебодной микроглией – предшественником взрослых микроглиальных клеток. Экспрессия мРНК ИЛ-1 β в мозге новорожденных животных совпадает по времени с периодом глиогенеза [121]. ИЛ-1 β влияет на пролиферацию и дифференцировку предшественников олигодендроцитов [170]. В неонатальном мозге, по крайней мере, в патологических условиях (при гипоксии), астроциты и микроглиальные клетки продуцируют также ИЛ-18 [82].

Значительно меньше известно о роли провоспалительных цитокинов в регуляции развития нейронов и формировании синаптических терминалей в раннем онтогенезе, хотя у взрослых мышей при повреждении нейронов, ИЛ-1 β регулирует спраутинг [133]. Очевидно, описанные процессы имеют место при умеренном повышении продукции цитокинов. При тяжелых формах патологии (сепсисе, травмах, ишемии и др.), возникает резкое увеличение их уровня, что может приводить к астроглиолизу [21], нарушать дифференцировку и даже вызывать апоптоз нервных клеток [101]. При этом, по данным Cai с соавт. [44], в раннем возрасте ИЛ-1 β обладает большим повреждающим действием на олигодендроциты по сравнению с другим провоспалительным цитокином – ФНО α .

Следует также отметить, что рецепторы ИЛ-1 в мозге выявляются при различных видах патологии уже в неонатальном периоде [87]. Уровень их экспрессии в структурах мозга изменяется с возрастом [168].

Особенностью неонатального периода по сравнению с взрослыми также является большая проницаемость гематоэнцефалического барьера для ИЛ-1 α [166].

3. Отдаленные нарушения когнитивных функций, возникающие в результате повышения уровня ИЛ-1 в раннем онтогенезе. Многолетние исследования, проводимые авторами в Физиологическом отделе им. И.П. Павлова НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, позволили доказать, что повышение уровня ИЛ-1 β в раннем постнатальном онтогенезе приводит к отдаленным нарушениям когнитивных функций. Выявлены критические периоды, в течение которых развивающийся мозг наиболее чувствителен к действию ИЛ-1 β [2]. В постнатальном онтогенезе крыс это 1-я и 3-я нед жизни. По степени развития ЦНС, названные сроки соответствуют у человека последним неделям беременности и первым месяцам жизни [144]. Введение ИЛ-1 β крысам в указанные сроки приводит к резкому увеличению общей активности животных в возрасте 1,5–2 мес (возрастает число актов в тесте «открытое поле», увеличивается движение на месте, локомоция), также нарушается динамика исследовательского поведения. Поведенческие проявления максимально выражены в подростковом возрасте, но в основном проходят к окончанию полового созревания. Важно отметить, что изменения поведения наблюдаются после введения не только умеренно пирогенных, но и низких, субпирогенных доз цитокина. Выявлены некоторые различия нарушений, возникающих после введения ИЛ-1 β в разные сроки. При введении цитокина в течение 1-й нед, у крыс-подростков отмечаются двигательные нарушения, напоминающие проявления детской неуклюжести либо кинетической апраксии – снижается плавность движений, появляется сложность перехода из одного двигательного акта в другой, как следствие увеличивается движение на месте. При введении ИЛ-1 β в течение 3-й нед жизни двигательные нарушения выражены меньше, но сильно проявляются высокая общая активность и изменения исследовательского поведения (уменьшается время одного контакта с норкой).

Названные нарушения поведения (особенно, отмечаемые после введения ИЛ-1 β в течение 3-й нед жизни) имеют большую схожесть с проявлениями синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у детей. Как известно, причинами возникновения СДВГ являются различные виды перинатальной патологии – родовые травмы, гипоксии, инфекционные заболевания, перенесенные в раннем возрасте [116], т. е. состояния, сопровождающиеся высокой продукцией провоспалительных цитокинов. О роли ИЛ-1 β в патогенезе синдрома дефицита внимания косвенно свидетельствуют генетические исследования: Segman с соавт. [151] выявил у пациентов 2 аллели гена ИЛ-1 р.а., одна из которых ассоциировалась с высоким, другая – с низким риском развития СДВГ. Известно также, что особенности поведения детей с СДВГ коррелируют с показателя-

ми их стресс-реактивности [84]. Повышение реакции на стресс отмечается и у крыс, которым вводили ИЛ-1 β в пренатальном и раннем постнатальном периоде. Его причиной могут быть нарушения в механизмах отрицательной обратной связи регуляции стресс-реакции, так как у опытных животных отмечается снижение экспрессии кортикостероидных рецепторов в гиппокампе, играющих важную роль в регуляции центрального ответа на стресс [143].

Ряд зарубежных исследователей, изучающих эффекты повышения уровня провоспалительных цитокинов у животных в раннем возрасте, рассматривает возникающие нарушения поведения как экспериментальную модель шизофрении [145, 166]. Данные исследования проводятся в рамках широко обсуждаемой гипотезы, согласно которой высокая предрасположенность к шизофрении возникает вследствие нарушений развития мозга в раннем онтогенезе (Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia) [67, 119]. Среди возможных повреждающих факторов многие авторы рассматривают провоспалительные цитокины [38, 67, 166], так как известна связь пренатальных инфекционных заболеваний с риском развития шизофрении. Из поведенческих нарушений у экспериментальных животных особое внимание обращается на изменение реакции преимпульсного ингибирования (*prepulse inhibition, PPI*) – снижения моторной реакции на сильный резкий звуковой стимул после слабого предварительного стимула, выявленной после неонатального введения ИЛ-1 α [166] и пренатального введения индуктора синтеза провоспалительных цитокинов липополисахарида [145]. Дефицит преимпульсного ингибирования хорошо известен у больных шизофренией [40], хотя он встречается не только при этом заболевании.

Дополнительным доказательством участия провоспалительных цитокинов в патогенезе СДВГ и шизофрении являются вызываемые ими нарушения формирования дофаминергических систем мозга (как известно, играющих большую роль в патогенезе названных заболеваний). Введение мышам низких доз ИЛ-1 β в течение первых дней жизни приводит к повышению содержания дофамина в гипоталамусе взрослых животных [92]. Достаточно много исследований выполнено с введением экзогенного индуктора синтеза провоспалительных цитокинов – бактериального липополисахарида (ЛПС). В них отмечается снижение чувствительности к дофамину кортикальных нейронов после неонатальных интрагиппокампальных введений ЛПС [68], снижение числа дофаминергических и серотонинергических нейронов в стриатуме, коре, nucleus accumbens, миндалине, гиппокампе после пренатальных введений ЛПС [104, 172]. Одновременно отмечается усиление

метаболизма дофамина и серотонина во многих областях мозга [172].

Когнитивные нарушения, вызванные неонатальными введениями ИЛ-1 β , не ограничиваются изменением исследовательского поведения и преимпульсного ингибирования. Недавние эксперименты, проведенные в нашей лаборатории, выявили действие цитокина на формирование на ранних этапах онтогенеза мозговых механизмов обучения и памяти. Показано нарушение выработки условного рефлекса активного избегания у крыс, после введения цитокина в течение 3-й, но не 1-й нед жизни [4]. Вероятно, в основе этих изменений лежат нарушения гиппокампальных процессов нейропластичности [31], однако изучение их молекулярно-клеточных механизмов еще только начинается.

Работа поддержана РФФИ, грант № 04-08-01335.

Литература

1. Завьялов В.П. Структурно-функциональная классификация и эволюция цитокинов // Вестник РАМН. 1993. № 2. С. 8–10.
2. Зубарева О.Е., Клименко В.М. Влияние на становление поведения в раннем постнатальном онтогенезе // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2005. № 4. С. 374–384.
3. Зубарева О.Е., Ефремов О.М., Симбирцев А.С., Клименко В.М. Интерлейкин -1 и депрессивные состояния // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2001. Т. 87. № 10. С. 1450–1456.
4. Зубарева О.Е., Симбирцев А.С., Клименко В.М. и др. Действие провоспалительных цитокинов в раннем постнатальном онтогенезе на формирование когнитивных функций мозга // Аллергол. и иммунол. 2009. Т. 10. № 2. С. 178.
5. Клименко В.М., Зубарева О.Е., Краснова И.Н. Роль внутримозговых рецепторов интерлейкина-1 в модуляции гомеостатических реакций организма // Нейрохимия. 1995. Т. 12. № 2. С. 16–22.
6. Клименко В.М., Зубарева О.Е. Нейробиология цитокинов, поведение и адаптивные реакции // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1999. Т. 85. № 9. С. 1244–1254.
7. Клименко В.М., Зубарева О.Е., Барабанова С.В. Действие интерлейкина-1 на локомоторную активность и пространственную ориентацию крыс // Журнал Внд. 1997. Т. 4. С. 760–761.
8. Клименко В.М., Зубарева О.Е., Людыно В.И. Молекулярные механизмы формирования поведения больного // Труды Межведомственного научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии «Интегративная деятельность мозга». М.: Медицина, 2001. Т. 9. С. 50–58.
9. Клименко В.М. Цитокины и нейробиология поведения больного // Основы нейроэндокринологии /

- Под ред. В.Г. Шаляпиной и П.Д. Шабанова. СПб.: Элби-СПб, 2005. С. 249–306.
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.
 11. Albasser M.M., Poirier G.L., Aggleton J.P. Qualitatively different modes of perirhinal-hippocampal engagement when rats explore novel vs. familiar objects as revealed by c-Fos imaging // *Eur. J. Neurosci.* 2010. Vol. 31. № 1. P. 134–147.
 12. Alboni S., Cervia D., Ross B. et al. Mapping of the full length and the truncated interleukin-18 receptor alpha in the mouse brain // *J. Neuroimmunol.* 2009. Vol. 214. № 1–2. P. 43–54.
 13. Alboni S., Cervia D., Sugama S., Conti B. Interleukin 18 in the CNS // *J. Neuroinflammation.* 2010. № 7. P. 9.
 14. Alboni S., Cervia D., Ross B. et al. Mapping of the full length and the truncated interleukin-18 receptor alpha in the mouse brain // *J. Neuroimmunol.* 2009. Vol. 214. № 1–2. P. 43–54.
 15. Allan S.M., Tyrrell P.J., Rothwell N.J. Interleukin-1 and neuronal injury // *Nat. Rev. Immunol.* 2005. Vol. 5. № 8. P. 629–640.
 16. Aly H., Khashaba M.T., El-Ayouty M. et al. IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy // *Brain Dev.* 2006. Vol. 28. № 3. P. 178–182.
 17. Anforth H.R., Bluthé R.M., Bristow A. et al. Biological activity and brain actions of recombinant rat interleukin-1alpha and interleukin-1beta // *Eur. Cytokine Netw.* 1998. Vol. 9. № 3. P. 279–288.
 18. Anisman H., Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness // *Brain Behav. Immunol.* 2002. Vol. 16. № 5. P. 513–524.
 19. Avital A., Goshen I., Kamsler A. et al. Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity // *Hippocampus.* 2003. Vol. 13. № 7. P. 826–834.
 20. Bai Y., Hart R.P. Cultured sympathetic neurons express functional interleukin-1 receptors // *J. Neuroimmunol.* 1998. Vol. 91. № 1–2. P. 43–54.
 21. Balasingam V., Tejada-Berges T., Wright E. et al. Reactive astrogliosis in the neonatal mouse brain and its modulation by cytokines // *J. Neurosci.* 1994. Vol. 14. № 2. P. 846–856.
 22. Ban E., Milon G., Prudhomme N. et al. Receptors for interleukin-1 (alpha and beta) in mouse brain: mapping and neuronal localization in hippocampus // *Neuroscience.* 1991. Vol. 43. № 1. P. 21–30.
 23. Ban E.M., Sarliève L.L., Haour F.G. Interleukin-1 binding sites on astrocytes // *Neuroscience.* 1993. Vol. 52. № 3. P. 725–733.
 24. Banks W.A., Kastin A.J., Ehrensing C.A. Blood-borne interleukin-1 alpha is transported across the endothelial blood-spinal cord barrier of mice // *J. Physiol.* 1994. Vol. 479. № 2. P. 257–264.
 25. Banks W.A., Ortiz L., Plotkin S.R., Kastin A.J. Human interleukin (IL) 1 alpha, murine IL-1 alpha and murine IL-1 beta are transported from blood to brain in the mouse by a shared saturable mechanism // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991. Vol. 259. № 3. P. 988–996.
 26. Banks W.A., Kastin A.J., Ehrensing C.A. Blood-borne interleukin-1 alpha is transported across the endothelial blood-spinal cord barrier of mice // *Physiol.* 1994. Vol. 479. № 2. P. 257–264.
 27. Banks W.A., Kastin A.J. Blood to brain transport of interleukin links the immune and central nervous systems // *Life Sci.* 1991. Vol. 48. № 25. P. 117–121.
 28. Barrientos R.M., Sprunger D.B., Campeau S. et al. BDNF mRNA expression in rat hippocampus following contextual learning is blocked by intrahippocampal IL-1beta administration // *J. Neuroimmunol.* 2004. Vol. 155. № 1–2. P. 119–126.
 29. Bellinger F.P., Madamba S., Siggins G.R. Interleukin 1 beta inhibits synaptic strength and long-term potentiation in the rat CA1 hippocampus // *Brain Res.* 1993. Vol. 628. № 1–2. P. 227–234.
 30. Benedito M.A., Camarini R. Rapid eye movement sleep deprivation induces an increase in acetylcholinesterase activity in discrete rat brain regions // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2001. Vol. 34. № 1. P. 103–109.
 31. Bilbo S.D., Newsom N.J., Sprunger D.B. et al. Differential effects of neonatal handling on early life infection-induced alterations in cognition in adulthood // *Brain Behav. Immunol.* 2007. Vol. 21. № 3. P. 332–342.
 32. Bilbo S.D., Schwarz J.M. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system // *Front Behav. Neurosci.* 2009. № 3. P. 14.
 33. Blasi F., Riccio M., Brogi A. et al. Constitutive expression of interleukin-1beta (IL-1beta) in rat oligodendrocytes // *Biol. Chem.* 1999. Vol. 380. № 2. P. 259–264.
 34. Bluthé R.M., Dantzer R., Kelley K.W. Interleukin-1 mediates behavioral but not metabolic effects of tumor necrosis factor alpha in mice // *Eur. J. Pharmacol.* 1991. Vol. 209. № 3. P. 281–283.
 35. Bluthé R.M., Michaud B., Kelley K.W., Dantzer R. Vagotomy attenuates behavioral effects of interleukin-1 injected peripherally but not centrally // *Neuroreport.* 1996. Vol. 7. № 9. P. 1485–1488.
 36. Bluthé R.M., Sparber S., Dantzer R. Modulation of the behavioral effects of interleukin-1 in mice by nitric oxide // *Neuroreport.* 1992. Vol. 3. № 2. P. 207–209.
 37. Boileau I., Dagher A., Leyton M. et al. Modeling sensitization to stimulants in humans: an [11C] raclopride/positron emission tomography study in healthy men // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. Vol. 63. № 12. P. 1386–1395.
 38. Boksa P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: A review of findings from animal models // *Brain Behav. Immunol.* 2010. (In press.)
 39. Boraschi D., Rambaldi A., Sica A. et al. Endothelial cells express the interleukin-1 receptor type 1 // *Blood.* 1991. Vol. 78. № 5. P. 1262–1267.
 40. Braff D.L., Geyer M.A., Light G.A. et al. Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorim-

- otor gating deficits in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 49. № 1–2. P. 171–178.
41. Bret-Dibat J.L., Bluthé R.M., Kent S. et al. Lipopolysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behavior in mice by a vagal-mediated mechanism // *Brain Behav. Immunol.* 1995. Vol. 9. № 3. P. 242–246.
 42. Bunzeck N., Düzel E. Absolute coding of stimulus novelty in the human substantia nigra/VTA // *Neuron.* 2006. Vol. 51. № 3. P. 369–379.
 43. Cacabelos R., Barquero M., García P. et al. Cerebrospinal fluid interleukin-1 beta (IL-1 beta) in Alzheimer's disease and neurological disorders // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1991. Vol. 13. № 7. P. 455–458.
 44. Cai Z., Lin S., Pang Y., Rhodes P.G. Brain Injury Induced by Intracerebral Injection of interleukin-1beta and tumor Necrosis Factor-alpha // *Neonatal. Rat. Pediatric. Res.* 2004. Vol. 56. № 3. P. 377–384.
 45. Chandramohan Y., Droste S.K., Reul J.M. Novelty stress induces phospho-acetylation of histone H3 in rat dentate gyrus granule neurons through coincident signalling via the N-methyl-D-aspartate receptor and the glucocorticoid receptor: relevance for c-fos induction // *Neurochem.* 2007. Vol. 101. № 3. P. 815–828.
 46. Clausen B.H., Lambertsen K.L., Babcock A.A. et al. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice // *J. of Neuroinflammation.* 2008. Vol. 5. № 46.
 47. Cumiskey D., Pickering M., O'Connor J.J. Interleukin-18 mediated inhibition of LTP in the rat dentate gyrus is attenuated in the presence of mGluR antagonists // *Neurosci. Lett.* 2007. Vol. 412. № 3. P. 206–210.
 48. Cumiskey D., Curran B.P., Herron C.E., O'Connor J.J. A role for inflammatory mediators in the IL-18 mediated attenuation of LTP in the rat dentate gyrus // *Neuropharmacology.* 2007. Vol. 52. № 8. P. 1616–1623.
 49. Cunningham E.T. Jr., Wada E., Carter D.B. et al. Localization of interleukin-1 receptor messenger RNA in murine hippocampus // *Endocrinology.* 1991. Vol. 128. № 5. P. 2666–2668.
 50. Cunningham E.T. Jr., Wada E., Carter D.B. et al. In situ histochemical localization of type I interleukin-1 receptor messenger RNA in the central nervous system, pituitary, and adrenal gland of the mouse // *J. Neurosci.* 1992. Vol. 12. № 3. P. 1101–1114.
 51. Curran B.P., Murray H.J., O'Connor J.J. A role for c-Jun N-terminal kinase in the inhibition of long-term potentiation by interleukin-1beta and long-term depression in the rat dentate gyrus in vitro // *Neuroscience.* 2003. Vol. 118. № 2. P. 347–357.
 52. Dammann O., Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn // *Pediatr. Res.* 1997. Vol. 42. № 1. P. 1–8.
 53. Dantzer R., Bluthé R.M., Layé S. et al. Cytokines and sickness behavior // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 1998. № 840. P. 586–590.
 54. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2009. Vol. 29. № 2. P. 247–264.
 55. Dantzer R., Kelley K.W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior // *Brain Behav. Immunol.* 2007. Vol. 21. № 2. P. 153–160.
 56. Das S., Mishra M.K., Ghosh J., Basu A. Japanese Encephalitis Virus infection induces IL-18 and IL-1beta in microglia and astrocytes: correlation with in vitro cytokine responsiveness of glial cells and subsequent neuronal death // *Neuroimmunol.* 2008. Vol. 195. № 1–2. P. 60–72.
 57. Debets R., Timans J.C., Churakowa T. et al. IL-18 receptors, their role in ligand binding and function: anti-IL-1RAcPL antibody, a potent antagonist of IL-18 // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. № 9. P. 4950–4956.
 58. Desson S.E., Ferguson A.V. Interleukin 1beta modulates rat subformal organ neurons as a result of activation of a non-selective cationic conductance // *J. Physiol.* 2003. № 550. P. 113–122.
 59. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease // *Blood.* 1996. Vol. 87. № 6. P. 2095–2147.
 60. Dinarello C.A., Wolff S.M. Molecular basis of fever in humans // *Am. J. Med.* 1982. Vol. 72. № 5. P. 799–819.
 61. Duff G.W., Durum S.K. The pyrogenic and mitogenic actions of interleukin-1 are related // *Nature.* 1983. Vol. 304. № 5925. P. 449–451.
 62. Dunn A.J., Chuluyan H.E. The role of cyclo-oxygenase and lipoxygenase in the interleukin-1-induced activation of the HPA axis: dependence on the route of injection // *Life Sci.* 1992. Vol. 51. № 3. P. 219–225.
 63. Dunn A.J. Endotoxin-induced activation of cerebral catecholamine and serotonin metabolism: comparison with interleukin-1 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992. Vol. 261. № 3. P. 964–969.
 64. Dunn A.J. Nitric oxide synthase inhibitors prevent the cerebral tryptophan and serotonergic responses to endotoxin and interleukin-1 // *Neurosci. Res. Commun.* 1993. № 13. P. 149–156.
 65. Dunn A.J. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry // *Clin. Neurosci. Res.* 2006. Vol. 6. № 1–2. P. 52–68.
 66. Ericsson A., Liu C., Hart R.P., Sawchenko P.E. Type 1 interleukin-1 receptor in the rat brain: distribution, regulation, and relationship to sites of IL-1-induced cellular activation // *J. Comp. Neurol.* 1995. Vol. 361. № 4. P. 681–698.
 67. Fatemi S.H. Potential microbial origins of schizophrenia and their treatments // *Drugs Today (Barc.).* 2009. Vol. 45. № 4. P. 305–318.
 68. Feleder C., Tseng K.Y., Calhoon G.G., O'Donnell P. Neonatal intrahippocampal immune challenge alters dopamine modulation of prefrontal cortical interneurons in adult rats // *Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 67. № 4. P. 386–392.
 69. French R.A., VanHoy R.W., Chizzonite R. et al. Expression and localization of p80 and p68 interleukin-1 receptor proteins in the brain of adult mice // *J. Neuroimmunol.* 1999. Vol. 93. № 1–2. P. 194–202.

70. Friedman E.M., Reyes T.M., Coe C.L. Context-dependent behavioral effects of interleukin-1 in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) // *Psychoneuroendocrinology*. 1996. Vol. 21. № 5. P. 455–468.
71. Gabellec M.M., Crumeyrolle-Arias M., Le Saux F. et al. Expression of interleukin-1 genes and interleukin-1 receptors in the mouse brain after hippocampal injury // *Neurosci. Res.* 1999. Vol. 33. № 4. P. 251–260.
72. Gibertini M. Cytokines and cognitive behavior // *Neuroimmunomodulation*. 1998. Vol. 5. № 3–4. P. 160–165.
73. Gibertini M., Newton C., Friedman H., Klein T.W. Spatial learning impairment in mice infected with *Legionella pneumophila* or administered exogenous interleukin-1-beta // *Brain Behav. Immunol.* 1995. Vol. 9. № 2. P. 113–128.
74. Giulian D., Young D.G., Woodward J. et al. Interleukin-1 is an astroglial growth factor in the developing brain // *Neurosci.* 1988. Vol. 8. № 2. P. 709–714.
75. Giulian D., Baker T.J., Shin L.C., Lachman L.B. Interleukin 1 of the central nervous system is produced by amoeboid microglia // *J. Exp. Med.* 1986. Vol. 164. № 2. P. 594–604.
76. Giulian D., Lachman L.B. Interleukin-1 stimulation of astroglial proliferation after brain injury // *Science*. 1985. Vol. 228. № 4698. P. 497–499.
77. Goshen I., Kreisel T., Ounallah-Saad H. et al. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes // *Psychoneuroendocrinology*. 2007. Vol. 32. № 8–10. P. 1106–1115.
78. Gutierrez E.G., Banks W.A., Kastin A.J. Blood-borne interleukin-1 receptor antagonist crosses the blood-brain barrier // *J. Neuroimmunol.* 1994. Vol. 55. № 2. P. 153–160.
79. Gwosdow A.R., O'Connell N.A., Abou-Samra A.B. Interleukin-1 increases protein kinase A activity by a cAMP-independent mechanism in AtT-20 cells // *Am. J. Physiol.* 1994. Vol. 266. № 1. Pt. 1. P. E79–84.
80. Hansen M.K., Taishi P., Chen Z., Krueger J.M. Vagotomy Blocks the Induction of Interleukin-1 β (IL-1 β) mRNA in the Brain of Rats in Response to Systemic IL-1 β // *J. Neuroscience*. 1998. Vol. 18. № 6. P. 2247–2253.
81. Hart R.P., Liu C., Shadiack A.M. et al. An mRNA homologous to interleukin-1 receptor type I is expressed in cultured rat sympathetic ganglia // *J. Neuroimmunol.* 1993. Vol. 44. № 1. P. 49–56.
82. Hedtj rn M., Mallard C., Arvidsson P., Hagberg H. White matter injury in the immature brain: role of interleukin-18 // *Neurosci. Lett.* 2005. Vol. 373. № 1. P. 16–20.
83. Hein A.M., Stutzman D.L., Bland S.T. et al. Prostaglandins are necessary and sufficient to induce contextual fear learning impairments after interleukin-1 beta injections into the dorsal hippocampus // *Neuroscience*. 2007. Vol. 150. № 4. P. 754–763.
84. Hong H.J., Shin D.W., Lee E.H. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal reactivity in boys with attention deficit hyperactivity disorder // *Yonsei Med. J.* 2003. Vol. 44. № 4. P. 608–614.
85. Hu B., Wang S., Zhang Y. et al. A nuclear target for interleukin-1alpha: interaction with the growth suppressor necdin modulates proliferation and collagen expression // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100. № 17. P. 10008–10013.
86. Hunsaker M.R., Rosenberg J.S., Kesner R.P. The role of the dentate gyrus, CA3a, b, and CA3c for detecting spatial and environmental novelty // *Hippocampus*. 2008. Vol. 18. № 10. P. 1064–1073.
87. Ilyin S.E., Gayle D., González-G mez I. et al. Brain tumor development in rats is associated with changes in central nervous system cytokine and neuropeptide systems // *Brain Res. Bull.* 1999. Vol. 48. № 4. P. 363–373.
88. Imeri L., Opp M.R. How (and why) the immune system makes us sleep // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 10. № 3. P. 199–210.
89. Jeon G.S., Park S.K., Park S.W. et al. Glial expression of interleukin-18 and its receptor after excitotoxic damage in the mouse hippocampus // *Neurochem. Res.* 2008. Vol. 33. № 1. P. 179–184.
90. John G.R., Lee S.C., Song X. et al. IL-1-regulated responses in astrocytes: relevance to injury and recovery // *Glia*. 2005. Vol. 49. № 2. P. 161–176.
91. Juric D.M., Carman-Krzan M. Interleukin-1 beta, but not IL-1 alpha, mediates nerve growth factor secretion from rat astrocytes via type I IL-1 receptor // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2001. Vol. 19. № 7. P. 675–683.
92. Kabiersch A., Furukawa H., del Rey A., Besedovsky H.O. Administration of interleukin-1 at birth affects dopaminergic neurons in adult mice // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 1998. № 840. P. 123–127.
93. Kanno T., Nagata T., Yamamoto S. et al. Interleukin-18 stimulates synaptically released glutamate and enhances postsynaptic AMPA receptor responses in the CA1 region of mouse hippocampal slices // *Brain Res.* 2004. Vol. 1012 № 1–2. P. 190–193.
94. Katsuki H., Nakai S., Hirai Y. et al. Interleukin-1 beta inhibits long-term potentiation in the CA3 region of mouse hippocampal slices // *Eur. J. Pharmacol.* 1990. Vol. 181. № 3. P. 323–326.
95. Kent S., Bluth R.M., Dantzer R. et al. Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. Vol. 89. № 19. P. 9117–9120.
96. Konsman J.P., Parnet P., Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications // *Trends Neurosci.* 2002. Vol. 25. № 3. P. 154–159.
97. Krueger J.M., Walter J., Dinarello C.A. et al. Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1) // *Am. J. Physiol.* 1984. Vol. 246. № 6. Pt. 2. P. R994–999.
98. Laflamme N., Lacroix S., Rivest S. An Essential Role of Interleukin-1Beta in Mediating NF-KB Activity and COX-2 Transcription in Cells of the Blood-Brain Barrier in Response to a Systemic and Localized Inflammation But Not During Endotoxemia // *J. Neuroscience*. 1999. Vol. 19. № 24. P. 10923–10930.

99. Lagace D.C., Donovan M.H., DeCarolis N.A. et al. Adult hippocampal neurogenesis is functionally important for stress-induced social avoidance // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 107. № 9. P. 4436–4441.
100. Lai A.Y., Swayze R.D., El-Husseini A., Song C. Interleukin-1 beta modulates AMPA receptor expression and phosphorylation in hippocampal neurons // *J. Neuroimmunol.* 2006. Vol. 175. № 1–2. P. 97–106.
101. Lakhan S.E., Kirchgessner A., Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches // *J. Transl. Med.* 2009. № 7. P. 97.
102. Lee Y.B., Nagai A., Kim S.U. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia // *J. Neurosci. Res.* 2002. Vol. 69. № 1. P. 94–103.
103. Leonard B. Stress, depression and the activation of the immune system // *World J. Biol. Psychiatry*. 2000. Vol. 1. № 1. P. 17–25.
104. Ling Z., Gayle D.A., Ma S.Y. et al. In utero bacterial endotoxin exposure causes loss of tyrosine hydroxylase neurons in the postnatal rat midbrain // *Mov. Disord.* 2002. Vol. 17. № 1. P. 116–124.
105. Luheshi N.M., Rothwell N.J., Brough D. The dynamics and mechanisms of interleukin-1alpha and beta nuclear import // *Traffic*. 2009. Vol. 10. № 1. P. 16–25.
106. Luheshi N.M., Rothwell N.J., Brough D. Dual functionality of interleukin-1 family cytokines: implications for anti-interleukin-1 therapy // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 157. № 8. P. 1318–1329.
107. Ma X.C., Gottschall P.E., Chen L.T. et al. Role and mechanisms of interleukin-1 in the modulation of neurotoxicity // *Neuroimmunomodulation*. 2002–2003. Vol. 10. № 4. P. 199–207.
108. Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1995. Vol. 19. № 1. P. 11–38.
109. Maier S.F., Watkins L.R. Intracerebroventricular interleukin-1 receptor antagonist blocks the enhancement of fear conditioning and interference with escape produced by inescapable shock // *Brain Res.* 1995. Vol. 695. № 2. P. 279–282.
110. Matsumoto M., Matsumoto K., Tanaka K. Effects of novelty on activity of lateral and medial prefrontal neurons // *Neurosci. Res.* 2007. Vol. 57. № 2. P. 268–276.
111. Matsumoto Y., Yoshida M., Watanabe S., Yamamoto T. Involvement of cholinergic and glutamatergic functions in working memory impairment induced by interleukin-1beta in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 430. № 2–3. P. 283–288.
112. Matta S.G., Linner K.M., Sharp B.M. Interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta stimulate adrenocorticotropic secretion in the rat through a similar hypothalamic receptor(s): effects of interleukin-1 receptor antagonist protein // *Neuroendocrinology*. 1993. Vol. 57. № 1. P. 14–22.
113. McCarley R.W. Neurobiology of REM and NREM sleep // *Sleep Med.* 2007. Vol. 8. № 4. P. 302–330.
114. McHugh T.J., Tonegawa S. CA3 NMDA Receptors are Required for the Rapid Formation of a Salient Contextual Representation // *Hippocampus*. 2009. Vol. 19. № 12. P. 1153–1158.
115. McLay R.N., Kastin A.J., Zadina J.E. Passage of Interleukin-1-Beta Across the Blood-Brain Barrier Is Reduced in Aged Mice: A Possible Mechanism for Diminished Fever in Aging // *Neuroimmunomodulation*. 2000. Vol. 8. № 3. P. 148–153.
116. Millichap J.G. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121. № 2. P. 358–365.
117. Minagawa K., Tsuji Y., Ueda H. et al. Possible correlation between high levels of IL-18 in the cord blood of pre-term infants and neonatal development of periventricular leukomalacia and cerebral palsy // *Cytokine*. 2002. Vol. 17. № 3. P. 164–170.
118. Minami M., Kuraishi Y., Yabuuchi K. et al. Induction of interleukin-1 beta mRNA in rat brain after transient forebrain ischemia // *J. Neurochem.* 1992. Vol. 58. № 1. P. 390–392.
119. Miyamoto S., LaMantia A.S., Duncan G.E. et al. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia // *Mol Interv.* 2003. Vol. 3. № 1. P. 27–39.
120. Miyoshi K., Obata K., Kondo T. et al. Interleukin-18-mediated microglia/astrocyte interaction in the spinal cord enhances neuropathic pain processing after nerve injury // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28. № 48. P. 12775–12787.
121. Mizuno T., Sawada M., Suzumura A., Marunouchi T. Expression of cytokines during glial differentiation // *Brain Res.* 1994. Vol. 656. № 1. P. 141–146.
122. Montero V.M., Wright L.S., Siegel F. Increased glutamate, GABA and glutamine in lateral geniculate nucleus but not in medial geniculate nucleus caused by visual attention to novelty // *Brain Res.* 2001. Vol. 916. № 1–2. P. 152–158.
123. Murray C.A., McGahon B., McBenett S., Lynch M.A. Interleukin-1 beta inhibits glutamate release in hippocampus of young, but not aged, rats // *Neurobiol. Aging*. 1997. Vol. 18. № 3. P. 343–348.
124. Nagai Y., Watanabe K., Aso H. et al. Cellular localization of IL-18 and IL-18 receptor in pig anterior pituitary gland // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2006. Vol. 30. № 2. P. 144–154.
125. Nagai Y., Ogasawara H., Taketa Y. et al. Bovine anterior pituitary progenitor cell line expresses interleukin (IL)-18 and IL-18 receptor // *J. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 20. № 11. P. 1233–1241.
126. Nieto-Sampedro M., Berman M.A. Interleukin-1-like activity in rat brain: sources, targets, and effect of injury // *J. Neurosci. Res.* 1987. Vol. 17. № 3. P. 214–219.
127. Obal F. Jr., Krueger J.M. Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep // *Front. Biosci.* 2003. № 8. P. 520–550.
128. Ohashi K., Saigusa T. Sympathetic nervous responses during cytokine-induced fever in conscious rabbits // *Pflugers Arch.* 1997. Vol. 433. № 6. P. 691–698.
129. Oitzl M.S., van Oers H., Schöbitz B., de Kloet E.R. Interleukin-1 beta, but not interleukin-6, impairs spatial navigation learning // *Brain Res.* 1993. Vol. 613. № 1. P. 160–163.

130. Okamura H., Tsutsi H., Komatsu T. et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells // *Nature*. 1995. Vol. 378. № 6552. P. 88–91.
131. Palin K., Pousset F., Verrier D. et al. Characterization of interleukin-1 receptor antagonist isoform expression in the brain of lipopolysaccharide-treated rats // *Neuroscience*. 2001. Vol. 103. № 1. P. 161–169.
132. Papa M., Pellicano M.P., Welzl H., Sadile A.G. Distributed changes in c-Fos and c-Jun immunoreactivity in the rat brain associated with arousal and habituation to novelty // *Brain Res. Bull.* 1993. Vol. 32. № 5. P. 509–515.
133. Parish C.L., Finkelstein D.I., Tripanichkul W. et al. The role of interleukin-1, interleukin-6, and glia in inducing growth of neuronal terminal arbors in mice // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22. № 18. P. 8034–8041.
134. Parker L.C., Luheshi G.N., Rothwell N.J., Pinteaux E. IL-1 β signalling in glial cells in wildtype and IL-1RI deficient mice // *Br. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 136. № 2. P. 312–320.
135. Parker L.C., Rushforth D.A., Rothwell N.J., Luheshi G.N. IL-1beta induced changes in hypothalamic IL-1R1 and IL-1R2 mRNA expression in the rat // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000. Vol. 79. № 1–2. P. 156–158.
136. Parnet P., Amindari S., Wu C. et al. Expression of type I and type II interleukin-1 receptors in mouse brain // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1994. Vol. 27. № 1. P. 63–70.
137. Pearson V.L., Rothwell N.J., Toulmond S. Excitotoxic brain damage in the rat induces interleukin-1beta protein in microglia and astrocytes: correlation with the progression of cell death // *Glia*. 1999. Vol. 25. № 4. P. 311–323.
138. Pinteaux E., Parker L.C., Rothwell N.J., Luheshi G.N. Expression of interleukin-1 receptors and their role in interleukin-1 actions in murine microglial cells // *Neurochem.* 2002. Vol. 83. № 4. P. 754–763.
139. Pousset F., Palin K., Verrier D. et al. Production of interleukin-1 receptor antagonist isoforms by microglia in mixed rat glial cells stimulated by lipopolysaccharide // *Eur. Cytokine Netw.* 2000. Vol. 11. № 4. P. 682–689.
140. Prinz M., Hanisch U.K. Murine microglial cells produce and respond to interleukin-18 // *Neurochem.* 1999. Vol. 72. № 5. P. 2215–2218.
141. Quan N., Whiteside M., Herkenham M. Time course and localization patterns of interleukin-1beta messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide // *Neuroscience*. 1998. Vol. 83. № 1. P. 281–293.
142. Rada P., Mark G.P., Vitek M.P. et al. Interleukin-1 β decreases acetylcholine measured by microdialysis in the hippocampus of freely moving rats // *Brain Res.* 1991. Vol. 550. № 2. P. 287–290.
143. Reul J.M., Stec I., Wieggers G.J. et al. Prenatal immune challenge alters the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in adult rats // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 93. № 6. P. 2600–2607.
144. Rice D., Barone S. Jr. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models // *Environ. Health Perspect.* 2000. № 108. P. 511–533.
145. Romero E., Guaza C., Castellano B., Borrell J. Ontogeny of sensorimotor gating and immune impairment induced by prenatal immune challenge in rats: implications for the etiopathology of schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2010. Vol. 14. № 4. P. 372–383.
146. Saindon C.S., Blecha F., Musch T.I. et al. Effect of cervical vagotomy on sympathetic nerve responses to peripheral interleukin-1beta // *Auton. Neurosci.* 2001. Vol. 87. № 2–3. P. 243–248.
147. Salter M.W., Kalia L.V. Src kinases: a hub for NMDA receptor regulation // *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. Vol. 5. № 4. P. 317–328.
148. Sama M.A., Mathis D.M., Furman J.L. et al. Interleukin-1beta-dependent signaling between astrocytes and neurons depends critically on astrocytic calcineurin // NFAT activity. *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. № 32. P. 21953–21964.
149. Sanderson K.L., Raghupathi R., Saatman K.E. et al. Interleukin-1 receptor antagonist attenuates regional neuronal cell death and cognitive dysfunction after experimental brain injury // *Cereb. Blood Flow Metab.* 1999. Vol. 19. № 10. P. 1118–1125.
150. Schott B.H., Sellner D.B., Lauer C.J. et al. Activation of midbrain structures by associative novelty and the formation of explicit memory in humans // *Learn. Mem.* 2004. Vol. 11. № 4. P. 383–387.
151. Segman R.H., Meltzer A., Gross-Tsur V. et al. Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder // *Mol. Psychiatry*. 2002. Vol. 7. № 1. P. 72–74.
152. Serantes R., Arnalich F., Figueroa M. et al. Interleukin-1beta enhances GABAA receptor cell-surface expression by a phosphatidylinositol 3-kinase. Akt pathway: relevance to sepsis-associated encephalopathy // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 21. P. 14632–14643.
153. Skinner R.A., Gibson R.M., Rothwell N.J. et al. Transport of interleukin-1 across cerebrovascular endothelial cells // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 156. № 7. P. 1115–1123.
154. Smith R.S. The macrophage theory of depression // *Med. Hypotheses*. 1991. Vol. 35. № 4. P. 298–306.
155. Song C., Phillips A.G., Leonard B. Interleukin 1 beta enhances conditioned fear memory in rats: possible involvement of glucocorticoids // *Eur. J. Neurosci.* 2003. Vol. 18. № 7. P. 1739–1743.
156. Spadaro F., Dunn A. J. Intracerebroventricular administration of interleukin-1 to mice alters investigation of stimuli in a novel environment // *Brain Behav. Immunol.* 1990. Vol. 4. № 4. P. 308–322.
157. Spadaro F., Dunn A.J. Intracerebroventricular administration of interleukin-1 to mice alters investigation of stimuli in a novel environment // *Brain Behav. Immunol.* 1990. Vol. 4. № 4. P. 308–322.
158. Spulber S., Mateos L., Oprica M. et al. Impaired long term memory consolidation in transgenic mice overexpressing the human soluble form of IL-1ra in the brain // *J. Neuroimmunol.* 2009. Vol. 208. № 1–2. P. 46–53.

159. Srinivasan D., Yen J.H., Joseph D.J., Friedman W. Cell Type-Specific Interleukin-1 beta Signaling in the CNS // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 24. № 29. P. 6482–6488.
160. Stuyt R.J., Netea M.G., Verschueren I. et al. Interleukin-18 does not modulate the acute-phase response // *J. Endotoxin Res.* 2005. Vol. 11. № 2. P. 85–88.
161. Таеварапрук П., Сонг С. Reductions of acetylcholine release and nerve growth factor expression are correlated with memory impairment induced by interleukin-1beta administrations: effects of omega-3 fatty acid EPA treatment // *J. Neurochem.* 2010. Vol. 112. № 4. P. 1054–1064.
162. Takao T., Nagano I., Tojo C. et al. Age-related reciprocal modulation of interleukin-1beta and interleukin-1 receptors in the mouse brain-endocrine-immune axis // *Neuroimmunomodulation.* 1996. Vol. 3. № 4. P. 205–212.
163. Takao T., Tracey D.E., Mitchell W.M., De Souza E.B. Interleukin-1 Receptors in Mouse Brain: Characterization and Neuronal Localization // *Endocrinology.* 1990. Vol. 127. № 6. P. 3070–3078.
164. Tanaka S., Kamitani H., Hori T. et al. [Interleukin 1 and gliomas: immunohistochemical and immunocytochemical examinations // *No To Shinkei.* 1988. Vol. 40. № 3. P. 205–210.
165. Tazi A., Dantzer R., Crestani F., Le Moal M. Interleukin-1 induces conditioned taste aversion in rats: a possible explanation for its pituitary-adrenal stimulating activity // *Brain Res.* 1988. Vol. 473. № 2. P. 369–371.
166. Tohmi M., Tsuda N., Zheng Y. et al. The cellular and behavioral consequences of interleukin-1 alpha penetration through the blood-brain barrier of neonatal rats: a critical period for efficacy // *Neuroscience.* 2007. Vol. 150. № 1. P. 234–250.
167. Tsakiri N., Kimber I., Rothwell N.J., Pinteaux E. Differential effects of interleukin-1 alpha and beta on interleukin-6 and chemokine synthesis in neurons // *Mol. Cell. Neurosci.* 2008. Vol. 38. № 2. P. 259–265.
168. Utsuyama M., Hirokawa K. Differential expression of various cytokine receptors in the brain after stimulation with LPS in young and old mice // *Exp. Gerontol.* 2002. Vol. 37. № 2–3. P. 411–420.
169. Vago D.R., Kesner R.P. Disruption of the direct perforant path input to the CA1 subregion of the dorsal hippocampus interferes with spatial working memory and novelty detection // *Behav. Brain Res.* 2008. Vol. 189. № 2. P. 273–283.
170. Vela J.M., Molina-Holgado E., Arévalo-Martín A. et al. Interleukin-1 regulates proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells // *Mol. Cell. Neurosci.* 2002. Vol. 20. № 3. P. 489–502.
171. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. «Inflammatory» cytokines: neuromodulators in normal brain? // *J. Neurochem.* 2000. Vol. 74. № 2. P. 457–471.
172. Wang S., Yan J.Y., Lo Y.K., Carvey P.M. et al. Dopaminergic and serotonergic deficiencies in young adult rats prenatally exposed to the bacterial lipopolysaccharide // *Brain Res.* 2009. № 1265. P. 196–204.
173. Wang X.F., Yin L., Hu J.G. et al. Expression and localization of p80 interleukin-1 receptor protein in the rat spinal cord // *J. Mol. Neurosci.* 2006. Vol. 29. № 1. P. 45–53.
174. Watkins L.R., Goehler L.E., Relton J.K. et al. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication // *Neurosci. Lett.* 1995. Vol. 183. № 1–2. P. 27–31.
175. Wheeler R.D., Culhane A.C., Hall M.D. et al. Detection of the interleukin 18 family in rat brain by RT-PCR // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000. Vol. 77. № 2. P. 290–293.
176. Wieczorek M., Swiergiel A.H., Pournajafi-Nazarloo H., Dunn A.J. Physiological and behavioral responses to interleukin-1beta and LPS in vagotomized mice // *Physiol. Behav.* 2005. Vol. 85. № 4. P. 500–511.
177. Wieczorek M., Dunn A.J. Effect of subdiaphragmatic vagotomy on the noradrenergic and HPA axis activation induced by intraperitoneal interleukin-1 administration in rats // *Brain Res.* 2006. Vol. 1101. № 1. P. 73–84.
178. Wong M.L., Licinio J. Localization of interleukin 1 type I receptor mRNA in rat brain // *Neuroimmunomodulation.* 1994. Vol. 1. № 2. P. 110–115.
179. Xiaoqin Z., Zhengli L., Changgeng Z. et al. Changes in behavior and amino acid neurotransmitters in the brain of rats with seizure induced by IL-1beta or IL-6 // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2005. Vol. 25. № 3. P. 236–239.
180. Yaguchi T., Nagata T., Yang D., Nishizaki T. Interleukin-18 regulates motor activity, anxiety and spatial learning without affecting synaptic plasticity // *Behav. Brain Res.* 2010. Vol. 206. № 1. P. 47–51.
181. Yamasaki Y., Matsuura N., Shozuhara H. et al. Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats // *Stroke.* 1995. Vol. 26. № 4. P. 676–680.
182. Yirmiya R., Avitsur R., Donchin O., Cohen E. Interleukin-1 inhibits sexual behavior in female but not in male rats // *Brain Behav. Immunol.* 1995. Vol. 9. № 3. P. 220–233.
183. Yirmiya R., Winocur G., Goshen I. Brain interleukin-1 is involved in spatial memory and passive avoidance conditioning // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2002. Vol. 78. № 2. P. 379–389.
184. Yoon B.H., Jun J.K., Romero R. et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy // *Am. J. Obstet Gynecol.* 1997. Vol. 177. № 1. P. 19–26.
185. Zalzman S., Green-Johnson J.M., Murray L. et al. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6 // *Brain Res.* 1994. Vol. 643. № 1–2. P. 40–49.
186. Zhang W., Smith C., Howlett C., Stanimirovic D. Inflammatory activation of human brain endothelial cells by hypoxic astrocytes in vitro is mediated by IL-1beta // *Cereb. Blood Flow. Metab.* 2000. Vol. 20. № 6. P. 967–978.
187. Zubareva O.E., Krasnova I.N., Abdurasulova I.N. et al. Effects of serotonin synthesis blockade on interleukin-1β action in the brain of rats // *Brain Res.* 2001. Vol. 915. № 2. P. 244–247.