

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ/PHYSIOPATHIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.169.34> EDN: DXPDSE

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕПРЕССИИ И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Обзор

Бугаков А.С.¹, Изюрова Д.С.^{2,*}, Долгова О.Б.³, Гребнев Д.Ю.⁴, Ибрагимов Ю.Н.⁵^{1, 2, 3, 4, 5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация⁴ Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (d.izyurova2005[at]mail.ru)

Предложена: 01.05.2026; Принята: 26.05.2026; Опубликовано: 17.07.2026

Аннотация

Воспаление в ЦНС и иных локализациях рассматриваются в качестве ключевых патогенетических факторов развития депрессии и тревожных расстройств. Понимание патофизиологических механизмов, связывающих активацию иммунной системы с аффективной патологией, открывает перспективы в выявлении новых терапевтических мишеней и стратификации пациентов по воспалительному фенотипу. Цель исследования — систематический анализ современных данных о патофизиологических механизмах, опосредующих трансформацию провоспалительных сигналов в клинически значимые симптомы депрессии и тревожных расстройств.

Проведён систематический обзор литературы в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 с поиском в базах данных PubMed, Medline, Google Scholar и CyberLeninka за период 2016–2026 гг. (приоритет 2019–2026 гг.).

В работе последовательно описаны пять ключевых звеньев патогенеза депрессии на фоне воспаления:

- 1) активация макрофагов микроглии с переходом в провоспалительный M1-фенотип и продукция IL-1 β , IL-6, TNF- α ;
- 2) индукция фермента IDO и переключение метаболизма триптофана с серотонинового на кинурениновый путь с накоплением нейротоксической хинолиновой кислоты;
- 3) снижение синтеза серотонина на фоне субстратного истощения и усиление обратного захвата через SERT;
- 4) подавление экспрессии BDNF, нарушение синаптической пластичности и нейрогенеза в гиппокампе;
- 5) глутаматная эксцитотоксичность вследствие дисфункции астроцитарных транспортеров и активации NMDA-рецепторов.

Для тревожных расстройств выделены специфические механизмы: нейровоспаление в базолатеральном ядре миндалевидного тела (BLA) с усилением пресинаптического высвобождения глутамата из медиальной префронтальной коры, сдвиг баланса возбуждение/торможение в сторону возбуждения, снижение активности SK2-кальциевых калиевых каналов и повышение внутренней возбудимости проекционных нейронов BLA.

Воспалительные процессы формируют многоуровневую дисрегуляцию нейротрансмиттерных систем (серотониновой, глутаматергической), нейропластичности и нейротрофической поддержки, что клинически проявляется ангедонией, психомоторной заторможенностью, когнитивными дефицитами (при депрессии) и гиперактивацией амигдалы с тревожным поведением. Выделение воспалительного субтипа психических расстройств обосновывает поиск иммуномодулирующих стратегий терапии и биомаркеров (СРБ, IL-6, TNF- α) для персонализированного подхода.

Ключевые слова: нейровоспаление, депрессия, тревожные расстройства, провоспалительные цитокины, микроглия, кинурениновый путь, глутаматная эксцитотоксичность, миндалевидное тело, психонейроиммунология.

THE ROLE OF INFLAMMATION IN THE PATHOGENESIS OF DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS

Review article

Bugakov A.S.¹, Izyurova D.S.^{2,*}, Dolgova O.B.³, Grebnev D.Y.⁴, Ibragimova Y.N.⁵^{1, 2, 3, 4, 5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation⁴ Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russian Federation

* Corresponding author (d.izyurova2005[at]mail.ru)

Suggested: 01.05.2026; Accepted: 26.05.2026; Published: 17.07.2026

Abstract

Inflammation in the central nervous system and other areas is regarded as a key pathophysiological factor in the development of depression and anxiety disorders. Understanding the pathophysiological mechanisms linking immune system activation to affective disorders opens up prospects for identifying new therapeutic targets and stratifying patients according to their inflammatory phenotype. The aim of the study is to conduct a systematic analysis of current data on the pathophysiological mechanisms mediating the transformation of pro-inflammatory signals into clinically significant symptoms of depression and anxiety disorders.

A systematic literature review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines, with searches carried out in the PubMed, Medline, Google Scholar and CyberLeninka databases covering the period 2016–2026 (with priority given to the years 2019–2026).

The work systematically describes the five key stages in the pathogenesis of depression associated with inflammation:

- 1) activation of microglial macrophages, leading to a shift towards the pro-inflammatory M1 phenotype and the production of IL-1 β , IL-6 and TNF- α ;
- 2) induction of the IDO enzyme and a shift in tryptophan metabolism from the serotonin pathway to the kynurenine pathway, leading to the accumulation of neurotoxic quinolinic acid;
- 3) a reduction in serotonin synthesis due to substrate depletion and an increase in reuptake via the SERT;
- 4) suppression of BDNF expression, impaired synaptic plasticity and neurogenesis in the hippocampus;
- 5) glutamate-induced excitotoxicity resulting from dysfunction of astrocytic transporters and activation of NMDA receptors.

Specific mechanisms have been identified for anxiety disorders: neuroinflammation in the basolateral nucleus of the amygdala (BLA) with increased presynaptic release of glutamate from the medial prefrontal cortex, a shift in the excitation–inhibition balance towards excitation, a reduction in the activity of SK2 calcium-potassium channels, and an increase in the intrinsic excitability of BLA projection neurons.

Inflammatory processes lead to multi-level dysregulation of neurotransmitter systems (serotonergic, glutamatergic), neuroplasticity and neurotrophic support, which clinically manifests as anhedonia, psychomotor retardation, cognitive deficits (in depression) and amygdala hyperactivity with anxious behaviour. The identification of an inflammatory subtype of mental disorders warrants the search for immunomodulatory treatment strategies and biomarkers (CRP, IL-6, TNF- α) to enable a personalised approach.

Keywords: neuroinflammation, depression, anxiety disorders, pro-inflammatory cytokines, microglia, kynurenine pathway, glutamate-induced excitotoxicity, amygdala, psychoneuroimmunology.

Введение

Нейровоспаление представляет собой специфический тип воспалительного ответа, локализованный в пределах центральной нервной системы (ЦНС) и характеризующийся активацией резидентных иммунных клеток мозга — преимущественно микроглии и, в меньшей степени, астроцитов — с последующей продукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов и реактивных форм кислорода. В отличие от периферического воспаления, где ключевую роль играют нейтрофилы, макрофаги тканей и лимфоциты, нейровоспаление опосредуется уникальными клеточными популяциями, эволюционно адаптированными к иммунопrivилегированному статусу ЦНС. Микроглия, происходящая из мезодермальных предшественников желточного мешка и представляющая собой самообновляющуюся популяцию макрофагоподобных клеток ЦНС, выполняет функции иммунного надзора в центральной нервной системе, постоянно сканируя окружающую среду своими ветвящимися отростками и реагируя на повреждения, инфекции или метаболические нарушения [1].

Фундаментальное отличие нейровоспаления от периферического воспаления заключается в наличии гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) — специализированной структуры, формируемой плотными контактами эндотелиальных клеток мозговых капилляров, перицитами и астроцитарными ножками, которая строго регулирует проникновение молекул и клеток из системного кровотока в мозговое parenchyma. При периферическом воспалении цитокины, синтезированные в периферических тканях (адипоцитах, печени, иммунных органах), могут проникать в ЦНС через несколько механизмов: транспорт через сатурабельные переносчики в эндотелии ГЭБ; активация эндотелиальных клеток ГЭБ с последующей индукцией синтеза вторичных медиаторов в головном мозге; влияние на афферентные волокна блуждающего нерва, передающие сигнал в ядра ствола мозга. Эти механизмы обеспечивают двунаправленную коммуникацию между периферическим и центральным воспалением, что является ключевым патофизиологическим принципом в понимании связи соматических заболеваний с психическими расстройствами [2].

Депрессия представляет одно из наиболее распространённых психических расстройств в мире, поражая, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, около 350 миллионов человек и являясь ведущей причиной инвалидизации глобально. Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — наиболее часто встречающееся тревожное расстройство с распространённостью в течение жизни 7,3–28,8% в различных популяциях, при этом степень связанной с ним инвалидизации эквивалентна таковой при большом депрессивном расстройстве (БДР). Критически важным эпидемиологическим феноменом является высокая коморбидность этих состояний: по данным мета-аналитических исследований, 45,7–75,0% пациентов с БДР имеют коморбидное тревожное расстройство, причём наиболее частой формой является именно коморбидность БДР с ГТР (20,5–38,0% случаев). Такая коморбидность ассоциирована с более тяжёлым течением, хронизацией, высоким риском суицида и недостаточным ответом на терапию [3].

Материалы и методы

Настоящий обзор литературы направлен на комплексный анализ современных данных о патофизиологических механизмах, связывающих воспалительные процессы с развитием депрессии и тревожных расстройств. Центральный вопрос исследования формулируется следующим образом: каким образом провоспалительные цитокины и нейровоспалительные каскады трансформируются в клинически значимые психопатологические симптомы? Дополнительные вопросы включают идентификацию ключевых звеньев патогенеза, различия в механизмах депрессии и тревоги, а также оценку трансдиагностических подходов к терапии воспалительных субтипов психических расстройств. Обзор ориентирован на выявление патофизиологических цепочек «этиологический фактор — звенья патогенеза — клиническое проявление» без привлечения статистических данных первичных исследований, в соответствии с методологическими требованиями к обзорным публикациям в области биомедицинских наук.

Систематический поиск литературы проводился в трёх основных электронных базах данных: PubMed (включая интегрированный доступ к Medline), Google Scholar и CyberLeninka (для русскоязычных источников). Поисковые запросы формировались с использованием комбинаций ключевых слов на английском и русском языках.

Англоязычные поисковые стратегии включали: «neuroinflammation depression anxiety», «inflammatory cytokines major depressive disorder», «microglia activation amygdala anxiety», «kynurenine pathway depression», «gut-brain axis inflammation psychiatric disorders», «HPA axis inflammation depression», «BDNF neuroinflammation neuroplasticity», «TNF-alpha IL-6 depression pathophysiology». Русскоязычные запросы включали: «нейровоспаление депрессия тревога», «воспалительные цитокины депрессия», «кинурениновый путь триптофан», «ось кишечник-мозг воспаление», «микроглия активация тревожные расстройства». Поиск проводился в период с января 2024 по апрель 2026 года с охватом публикаций, вышедших преимущественно за последние 5 лет (2019–2026), с допустимым расширением до 10 лет для фундаментальных концептуальных работ.

Критерии включения публикаций были сформулированы в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 и включали:

- 1) оригинальные исследования, систематические обзоры и мета-анализы, опубликованные в рецензируемых журналах;
- 2) публикации на английском или русском языках;
- 3) исследования, содержащие данные о патофизиологических механизмах связи воспаления с депрессией и/или тревожными расстройствами;
- 4) работы с чётко описанными методами и достоверными выводами.

Критерии исключения:

- 1) публикации в нерецензируемых журналах и на предпечатных серверах без последующей публикации;
- 2) исследования с исключительно описательной методологией без анализа механизмов;
- 3) работы, посвящённые исключительно соматическим заболеваниям без анализа психической коморбидности;
- 4) публикации старше 10 лет, за исключением ключевых концептуальных работ.

Основные результаты

Интерлейкин-1 β (IL-1 β) занимает особое положение в иерархии провоспалительных цитокинов, поскольку именно он служит одним из первых и наиболее мощных триггеров нейровоспалительного каскада. IL-1 β синтезируется преимущественно активированными микроглияльными клетками и макрофагами в ответ на распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs, pathogen-associated molecular patterns) и молекулярных паттернов повреждения (DAMPs, damage-associated molecular patterns) через рецепторы семейства Toll-подобных рецепторов (TLRs). При депрессии IL-1 β демонстрирует уникальную способность проникать через гематоэнцефалический барьер и напрямую активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (HPA-ось), стимулируя продукцию кортикотропин-рилизинг гормона (CRH) и, как следствие, повышая уровень кортизола. Этот механизм создаёт порочный круг: хронический стресс повышает кортизол, который, в свою очередь, сенситизирует микроглию к последующим иммунным вызовам, усиливая продукцию IL-1 β при повторной стимуляции [4], [5].

Особенно значимым является влияние IL-1 β на метаболизм триптофана: данный цитокин индуцирует экспрессию фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), который переключает метаболизм триптофана от синтеза серотонина к продукции кинуренина и его нейротоксических метаболитов. Клинические исследования последних лет последовательно подтверждают повышенные уровни IL-1 β у пациентов с БДР, причём концентрация этого цитокина коррелирует с тяжестью депрессивных симптомов и степенью микроглияльной активации в мозге. При генерализованном тревожном расстройстве также выявлено повышение уровня IL-1 β в плазме крови, при этом его концентрация коррелирует с тяжестью тревожных симптомов [6].

Интерлейкин-6 (IL-6) функционирует как центральный медиатор хронического воспаления при психических расстройствах, обладая уникальным свойством интегрировать периферические и центральные воспалительные процессы. В отличие от IL-1 β , который в первую очередь инициирует воспалительный ответ, IL-6 поддерживает и усиливает воспалительный каскад на протяжении длительного времени, обеспечивая хронизацию патологического процесса. IL-6 синтезируется широким спектром клеток: макрофагами, Т-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, адипоцитами и, критически важно, активированными астроцитами и микроглиями в ЦНС. Мета-анализ 82 исследований, включающий 3212 пациентов с БДР и 2798 здоровых контролей, продемонстрировал достоверное повышение уровней IL-6, IL-10 и TNF- α в когортах с депрессией по сравнению с контролями [7].

В когорте Lifelines (N $\approx$ 55 098) выявлена значимая ассоциация между повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) — маркера, индуцируемого IL-6, — и депрессивным расстройством, повышенным негативным аффектом, а также нарушениями исполнительных функций, внимания и психомоторной скорости. Генетический анализ подтвердил ассоциацию гликопротеиновых ацетилов (GlycA, композитного маркера воспаления) с БДР и негативным аффектом. IL-6 является мощным индуктором фермента IDO, критически важного для переключения метаболизма триптофана от синтеза серотонина к кинурениновому пути. При тревожных расстройствах IL-6 также демонстрирует повышенные концентрации, особенно у лиц с генерализованным тревожным расстройством и ПТСР. Особенно значимым является свойство IL-6 прогнозировать риск развития БДР и ответ на антидепрессантную терапию: повышенные исходные уровни этого цитокина ассоциируются с более низкой эффективностью стандартных антидепрессантов [8].

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) представляет собой многофункциональный цитокин, играющий ключевую роль в координации иммунного ответа и одновременно оказывающий прямое воздействие на нейрональную функцию. TNF- α существует в двух биологически активных формах: трансмембранный (tmTNF- α) и растворимый (solTNF- α), образующийся в результате протеолитического расщепления ферментом TACE (TNF- α converting enzyme). Эти формы дифференциально активируют два рецептора: TNFR1 (p55), преимущественно связывающий solTNF- α и медирующий проапоптотические и провоспалительные эффекты, и TNFR2 (p75), предпочтительно активируемый tmTNF- α и реализующий нейропротективные и регенеративные функции [9], [10].

В патофизиологии депрессии и тревоги TNF- α реализует множественные эффекты. На уровне HPA-оси TNF- α влияет на продукцию кортикотропин-рилизинг гормона, способствуя дисрегуляции стресс-ответа и усилению тревожных симптомов. TNF- α непосредственно влияет на нейротрансмиссию, модулируя экспрессию и функцию глутаматных рецепторов, регулируя высвобождение нейромедиаторов и влияя на синаптическую пластичность. В миндалевидном теле — ключевой структуре для формирования тревоги — локальное нейровоспаление сопровождается продукцией TNF- α и IL-6, повышением пресинаптического высвобождения глутамата и усилением возбудимости проекционных нейронов. Мета-аналитические данные подтверждают значительно повышенные уровни TNF- α у пациентов с генерализованным тревожным расстройством по сравнению с контролями, а применение антагонистов TNF- α (например, инфликсимаба) демонстрирует антидепрессантные эффекты у пациентов с воспалительными заболеваниями [11].

Интерлейкин-18 (IL-18), также известный как интерферон- γ -индуцирующий фактор (IGIF), является членом семейства IL-1 и продуцируется в виде неактивного предшественника (pro-IL-18), активация которого, как и pro-IL-1 β , осуществляется каспазой-1 в составе инфламмасы NLRP3. IL-18 вместе с IL-12 стимулирует продукцию интерферона- γ Т-хелперами 1 типа (Th1) и естественными киллерами, усиливая клеточно-медиированный иммунный ответ. В контексте психических расстройств IL-18 привлекает внимание как потенциальный биомаркер, поскольку его уровни коррелируют с активностью инфламмасы NLRP3, которая, как установлено, играет патогенетическую роль при депрессии и тревоге. Активация инфламмасы NLRP3 запускает воспалительный каскад, ведущий к пироптозу — специфической форме программируемой клеточной гибели, характеризующейся высвобождением провоспалительного содержимого и усилением локального воспаления. Исследования показывают повышение экспрессии NLRP3 и уровня IL-18 в сыворотке крови у пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой, не получающих лечение, причём эти показатели опосредованно влияют на тяжесть заболевания [12].

Обсуждение

Под влиянием провоспалительных сигналов (LPS, цитокины, стрессовые гормоны) микроглия переходит в активированное состояние. Это сопровождается повышенной экспрессией поверхностных маркеров CD11b, CD68, Iba1 и усиленной фагоцитарной активностью. Критически важно, что «прайминг» микроглии глюкокортикоидами при хроническом стрессе создаёт состояние повышенной готовности к провоспалительному ответу даже на слабые стимулы — феномен, известный как «сенсibilизированная микроглия». Поляризованная M1-микроглия характеризуется повышенной экспрессией молекул гистосовместимости класса II, ко-стимуляторных молекул (CD80, CD86), и интенсивной продукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6), реактивных форм кислорода (супероксид-анион, пероксинитрит), азотистого оксида и протеолитических ферментов [13], [14].

Активированная M1-микроглия интенсивно продуцирует провоспалительные медиаторы, создающие в очаге воспаления концентрации, достаточные для прямого воздействия на нейрональную функцию. TNF- α , IL-1 β и IL-6, секретируемые активированной микроглией, действуют в паракринном режиме на окружающие нейроны и глиальные клетки, запуская каскад внутриклеточных сигнальных событий. Одновременно происходит интенсивная продукция реактивных форм кислорода (РФК) и реактивных форм азота (РФА) через активацию индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и NADPH-оксидазы. Избыток окислительных и нитрозативных медиаторов приводит к окислительному стрессу — состоянию, характеризующемуся нарушением равновесия между продукцией прооксидантов и антиоксидантной защитой клетки. Окислительный стресс, индуцированный активированной микроглией, повреждает липиды клеточных мембран (перекисное окисление липидов), белки (карбонилирование, нитрозилирование) и ДНК (окисление оснований, разрывы цепей), что создаёт основу для нейрональной дисфункции и гибели [15].

Звено патогенеза №2: индукция IDO и переключение метаболизма триптофана. Провоспалительные цитокины, преимущественно IFN- γ , TNF- α и IL-1 β , стимулируют экспрессию фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) в макрофагах, дендритных клетках, а также в микроглии и астроцитах ЦНС. IDO катализирует первую, лимитирующую скорость реакцию превращения триптофана — незаменимой аминокислоты, получаемой с пищей, — в N-формилкинуренин с последующим образованием L-кинуренина. Параллельно цитокины индуцируют экспрессию триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) в печени, что усиливает периферический кинурениновый поток. Важно отметить, что IDO экспрессируется не только в периферических иммунных клетках, но и в микроглии ЦНС, что обеспечивает локальное переключение метаболизма триптофана непосредственно в очагах нейровоспаления [16].

Активация кинуренинового пути диверсифицирует метаболизм триптофана по двум основным направлениям: нейропротективному и нейротоксическому. В нейропротективной ветви кинуренин метаболизируется ферментом кинуренинаминотрансферазой (КАТ) в кинуреновую кислоту, которая обладает антиоксидантными свойствами и выступает антагонистом $\alpha 7$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, подавляя избыточное высвобождение глутамата. В нейротоксической ветви кинуренин окисляется ферментом кинуренин-3-монооксигеназой (КМО) в 3-гидрокскинуренин, а затем в хинолиновую кислоту — мощный агонист NMDA-рецепторов и индуктор окислительного стресса. При воспалительных условиях наблюдается преобладание КМО-активности над КАТ-активностью, что сдвигает баланс в сторону накопления нейротоксических метаболитов. Хинолиновая кислота, накапливаясь в экстрацеллюлярном пространстве, вызывает чрезмерную активацию NMDA-рецепторов, массивный вход ионов кальция в нейроны, активацию кальций-зависимых протеаз и фосфолипаз, и в конечном итоге — нейрональную гибель через некроз и апоптоз [17].

Звено патогенеза №3: формирование дефицита серотонина вследствие двух механизмов — субстратного истощения и метаболического переключения. Субстратное истощение обусловлено повышенным потреблением триптофана кинурениновым путём при активации IDO, что снижает доступность этого незаменимой аминокислоты для фермента триптофангидроксилазы (ТНН) — лимитирующего фермента синтеза серотонина. ТНН катализирует гидроксилирование триптофана до 5-гидрокситриптофана (5-НТН) с последующим декарбоксилированием до

серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ). При воспалении снижение концентрации триптофана в мозге ограничивает скорость этой реакции, несмотря на отсутствие прямого ингибирования ТРН. Параллельно метаболическое переключение обеспечивает отток субстрата в альтернативный путь, эффективно конкурируя с серотонинергическим синтезом. Совокупное действие этих механизмов приводит к снижению внутринейрональных запасов серотонина и уменьшению его высвобождения в синаптическую щель [18].

Помимо снижения синтеза, воспаление модулирует функцию серотонинового транспортера (SERT, 5-HTT), ответственного за обратный захват серотонина из синаптической щели в пресинаптический нейрон. Провоспалительные цитокины, особенно IL-1 β и TNF- α , способны повышать экспрессию и активность SERT на мембране серотонинергических нейронов, ускоряя клиренс серотонина из синапса и сокращая длительность его постсинаптического действия. Этот механизм функционально эквивалентен усилению обратного захвата и потенцирует дефицит серотонинергической нейротрансмиссии, созданный субстратным истощением. Кроме того, продукты кинуренинового пути, в частности хинолиновая кислота, влияют на экспрессию и функцию серотониновых рецепторов, модифицируя постсинаптическую чувствительность к остающемуся в синапсе серотонину. Комплексное воздействие воспаления на пресинаптический синтез, транспортёрный захват и постсинаптическую чувствительность создаёт многоуровневую дисфункцию серотонинергической системы, которая не может быть компенсирована монотерапией СИОЗС без адресной модуляции воспалительного компонента [19], [20].

Звено патогенеза №4: снижение нейротрофической поддержки. Провоспалительные цитокины, особенно TNF- α и IL-1 β , подавляют экспрессию фактора роста нервов мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) — ключевого нейротрофина, обеспечивающего выживание, дифференцировку и пластичность нейронов. BDNF осуществляет свои эффекты через рецептор TrkB, активируя сигнальные каскады PI3K/Akt и MAPK/ERK, которые регулируют синаптическую пластичность, нейрогенез и стресс-резистентность. Снижение BDNF в гиппокампе и префронтальной коре при депрессии коррелирует с атрофией этих структур и когнитивными дефицитами. Интересно, что антидепрессанты и электросудорожная терапия повышают уровень BDNF, что может быть одним из механизмов их терапевтического действия. Механизм цитокин-индуцированного снижения BDNF включает активацию сигнальных путей NF- κ B и p38 MAPK, а также эпигенетические модификации (метилование промотора гена BDNF) [21].

Заключение

Комплексное действие синаптических и несинаптических механизмов приводит к выраженному усилению внутренней возбудимости проекционных нейронов BLA. Это усиление проявляется на нескольких уровнях электрофизиологической организации. На уровне отдельных нейронов наблюдается повышение частоты генерации потенциалов действия в ответ на стандартизированные деполяризующие токовые инъекции, снижение порога возбуждения и увеличение коэффициента усиления вход-выход. На популяционном уровне это транслируется в повышенную спонтанную активность нейронов BLA и усиленную реакцию на афферентные стимулы.

Важно отметить, что усиление возбудимости проекционных нейронов BLA при нейровоспалении носит избирательный характер. Исследования показывают, что не все популяции BLA-нейронов одинаково подвержены данному эффекту. В частности, нейроны, проецирующие в вентральный гиппокамп (ventral hippocampus, vHPC), демонстрируют особенно выраженную сенсibilизацию к воспалительным воздействиям. Эта субпопуляционная специфичность имеет важное функциональное значение, поскольку BLA → vHPC проекции играют ключевую роль в генерации тревожного поведения, в то время как другие эфферентные пути BLA могут быть более вовлечены в другие аспекты эмоционального поведения.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Абдрахманова А.Е. Нейровоспаление и воспалительные маркеры в периферической крови при тревожных и депрессивных расстройствах (обзор литературы) / А.Е. Абдрахманова, А.Ж. Гильманов, Е.Х. Галеева [и др.] // Психическое здоровье. — 2022. — № 6. — С. 55–64.
2. Земсков А.М. Современные представления о нейробиологических, иммунологических и генетических аспектах тревоги и депрессии (обзор литературы) / А.М. Земсков, Н.И. Бакулева, О.Ю. Ширяев [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). — 2023. — Т. 11. — № 4. — С. 581–593. — DOI: 10.23888/HMJ2023114581-593.
3. Субботская Н.В. Клинико-иммунологические корреляции при эндогенной депрессии / Н.В. Субботская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2015. — Т. 115. — № 4. — С. 149–153. — DOI: 10.17116/jnevro20151154149-53.
4. Köhler C.A. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies / C.A. Köhler, T.H. Freitas, B. Stubbs [et al.] // Acta Psychiatrica Scandinavica. — 2017. — Vol. 135. — № 5. — P. 373–387. — DOI: 10.1111/acps.12698.
5. Dowlati Y. A meta-analysis of cytokines in major depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager [et al.] // Biological Psychiatry. — 2010. — Vol. 67. — № 5. — P. 446–457. — DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.



6. Marx W. The kynurenine pathway in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: a meta-analysis of 101 studies / W. Marx, A.J. McGuinness, T. Rocks [et al.] // *Molecular Psychiatry*. — 2020. — Vol. 25. — № 8. — P. 4158–4178. — DOI: 10.1038/s41380-020-0791-8.
7. Ogyu K. Kynurenine pathway in depression: a systematic review and meta-analysis / K. Ogyu, K. Kubo, Y. Noda [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2018. — Vol. 90. — P. 16–25. — DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.023.
8. Arnone D. Role of kynurenine pathway and its metabolites in mood disorders: a systematic review and meta-analysis of clinical studies / D. Arnone, S. Saraykar, H. Salem [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2018. — Vol. 92. — P. 477–485. — DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.031.
9. Myint A.M. The role of the kynurenine metabolism in major depression / A.M. Myint, Y.K. Kim // *Journal of Neural Transmission*. — 2012. — Vol. 119. — № 2. — P. 245–251. — DOI: 10.1007/s00702-011-0741-3.
10. Allen A.P. Kynurenine pathway metabolism and the neurobiology of treatment-resistant depression: Comparison of multiple ketamine infusions and electroconvulsive therapy / A.P. Allen, M. Naughton, J. Dowling [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. — 2018. — Vol. 100. — P. 24–32. — DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.011.
11. Çalışkan H. Changes in Artein Correlate with Anxiety- and Depression-like Behaviors in a Lipopolysaccharide-Induced Rat Neuroinflammation Model / H. Çalışkan [et al.] // *Biomolecules*. — 2025. — Vol. 15. — № 8. — P. 1192. — DOI: 10.3390/biom15081192. — PMID: 40867635.
12. Dantzer R. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain / R. Dantzer, J.C. O'Connor, M.A. Lawson [et al.] // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2008. — Vol. 9. — № 1. — P. 46–56. — DOI: 10.1038/nrn2297.
13. Miller A.H. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target / A.H. Miller, C.L. Raison // *Nature Reviews Immunology*. — 2016. — Vol. 16. — № 1. — P. 22–34. — DOI: 10.1038/nri.2015.5.
14. Felger J.C. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications / J.C. Felger, F.E. Lotrich // *Neuroscience*. — 2013. — Vol. 246. — P. 199–229. — DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.04.060.
15. Kennedy P.J. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis / P.J. Kennedy, J.F. Cryan, T.G. Dinan [et al.] // *Neuropharmacology*. — 2017. — Vol. 112 (Pt B). — P. 399–412. — DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002.
16. Schwarcz R. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology / R. Schwarcz, J.P. Bruno, P.J. Muchowski [et al.] // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2012. — Vol. 13. — № 7. — P. 465–477. — DOI: 10.1038/nrn3257.
17. Capuron L. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications / L. Capuron, A.H. Miller // *Pharmacology & Therapeutics*. — 2011. — Vol. 130. — № 2. — P. 226–238. — DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
18. Maes M. The new "5-HT" hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs) / M. Maes, B.E. Leonard, A.M. Myint [et al.] // *Neuroendocrinology Letters*. — 2011. — Vol. 32. — № 2. — P. 131–144.
19. Berk M. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? / M. Berk, L.J. Williams, F.N. Jacka [et al.] // *BMC Medicine*. — 2013. — Vol. 11. — P. 200. — DOI: 10.1186/1741-7015-11-200.
20. Raison C.L. The evolutionary significance of depression in pathogen host defense (PATHOS-D) / C.L. Raison, A.H. Miller // *Molecular Psychiatry*. — 2013. — Vol. 18. — № 1. — P. 15–37. — DOI: 10.1038/mp.2012.2.
21. Haroon E. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior / E. Haroon, C.L. Raison, A.H. Miller // *Neuropsychopharmacology*. — 2012. — Vol. 37. — № 1. — P. 137–162. — DOI: 10.1038/npp.2011.205.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Abdrakhmanova A.E. Neurovospalenie i vospalitelnye markeri v perifericheskoi krvi pri trevozhnikh i depressivnikh rasstroistvakh (obzor literatury) [Neuroinflammation and inflammatory markers in peripheral blood in anxiety and depressive disorders (a literature review)] / A.E. Abdrakhmanova, A.Zh. Gilmanov, Ye.Kh. Galeeva [et al.] // *Psikhicheskoe zdorove [Mental Health]*. — 2022. — № 6. — P. 55–64. [in Russian]
2. Zemskov A.M. Sovremennye predstavleniya o neurokhimicheskikh, immunologicheskikh i geneticheskikh aspektakh trevogi i depressii (obzor literatury) [Current insights into the neurochemical, immunological and genetic aspects of anxiety and depression (a literature review)] / A.M. Zemskov, N.I. Bakuleva, O.Yu. Shiryaev [et al.] // *Nauka molodikh [Science of the Young] (Eruditio Juvenium)*. — 2023. — Vol. 11. — № 4. — P. 581–593. — DOI: 10.23888/HMJ2023114581-593. [in Russian]
3. Subbotskaya N.V. Kliniko-immunologicheskie korrelyatsii pri endogennoi depressii [Clinical and immunological correlations in endogenous depression] / N.V. Subbotskaya [et al.] // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. — 2015. — Vol. 115. — № 4. — P. 149–153. — DOI: 10.17116/jnevro20151154149-53. [in Russian]
4. Köhler C.A. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies / C.A. Köhler, T.H. Freitas, B. Stubbs [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. — 2017. — Vol. 135. — № 5. — P. 373–387. — DOI: 10.1111/acps.12698.
5. Dowlati Y. A meta-analysis of cytokines in major depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager [et al.] // *Biological Psychiatry*. — 2010. — Vol. 67. — № 5. — P. 446–457. — DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
6. Marx W. The kynurenine pathway in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: a meta-analysis of 101 studies / W. Marx, A.J. McGuinness, T. Rocks [et al.] // *Molecular Psychiatry*. — 2020. — Vol. 25. — № 8. — P. 4158–4178. — DOI: 10.1038/s41380-020-0791-8.



7. Ogyu K. Kynurenine pathway in depression: a systematic review and meta-analysis / K. Ogyu, K. Kubo, Y. Noda [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2018. — Vol. 90. — P. 16–25. — DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.023.
8. Arnone D. Role of kynurenine pathway and its metabolites in mood disorders: a systematic review and meta-analysis of clinical studies / D. Arnone, S. Saraykar, H. Salem [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. — 2018. — Vol. 92. — P. 477–485. — DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.031.
9. Myint A.M. The role of the kynurenine metabolism in major depression / A.M. Myint, Y.K. Kim // *Journal of Neural Transmission*. — 2012. — Vol. 119. — № 2. — P. 245–251. — DOI: 10.1007/s00702-011-0741-3.
10. Allen A.P. Kynurenine pathway metabolism and the neurobiology of treatment-resistant depression: Comparison of multiple ketamine infusions and electroconvulsive therapy / A.P. Allen, M. Naughton, J. Dowling [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. — 2018. — Vol. 100. — P. 24–32. — DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.011.
11. Çalışkan H. Changes in Artemin Correlate with Anxiety- and Depression-like Behaviors in a Lipopolysaccharide-Induced Rat Neuroinflammation Model / H. Çalışkan [et al.] // *Biomolecules*. — 2025. — Vol. 15. — № 8. — P. 1192. — DOI: 10.3390/biom15081192. — PMID: 40867635.
12. Dantzer R. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain / R. Dantzer, J.C. O'Connor, M.A. Lawson [et al.] // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2008. — Vol. 9. — № 1. — P. 46–56. — DOI: 10.1038/nrn2297.
13. Miller A.H. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target / A.H. Miller, C.L. Raison // *Nature Reviews Immunology*. — 2016. — Vol. 16. — № 1. — P. 22–34. — DOI: 10.1038/nri.2015.5.
14. Felger J.C. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications / J.C. Felger, F.E. Lotrich // *Neuroscience*. — 2013. — Vol. 246. — P. 199–229. — DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.04.060.
15. Kennedy P.J. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis / P.J. Kennedy, J.F. Cryan, T.G. Dinan [et al.] // *Neuropharmacology*. — 2017. — Vol. 112 (Pt B). — P. 399–412. — DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002.
16. Schwarcz R. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology / R. Schwarcz, J.P. Bruno, P.J. Muchowski [et al.] // *Nature Reviews Neuroscience*. — 2012. — Vol. 13. — № 7. — P. 465–477. — DOI: 10.1038/nrn3257.
17. Capuron L. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications / L. Capuron, A.H. Miller // *Pharmacology & Therapeutics*. — 2011. — Vol. 130. — № 2. — P. 226–238. — DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
18. Maes M. The new "5-HT" hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs) / M. Maes, B.E. Leonard, A.M. Myint [et al.] // *Neuroendocrinology Letters*. — 2011. — Vol. 32. — № 2. — P. 131–144.
19. Berk M. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? / M. Berk, L.J. Williams, F.N. Jacka [et al.] // *BMC Medicine*. — 2013. — Vol. 11. — P. 200. — DOI: 10.1186/1741-7015-11-200.
20. Raison C.L. The evolutionary significance of depression in pathogen host defense (PATHOS-D) / C.L. Raison, A.H. Miller // *Molecular Psychiatry*. — 2013. — Vol. 18. — № 1. — P. 15–37. — DOI: 10.1038/mp.2012.2.
21. Haroon E. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior / E. Haroon, C.L. Raison, A.H. Miller // *Neuropsychopharmacology*. — 2012. — Vol. 37. — № 1. — P. 137–162. — DOI: 10.1038/npp.2011.205.