

Королев А.Г.¹, Новоселецкая А.В.¹, Киселева Н.М.²ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ПЕПТИДАМИ ТИМУСА НАРУШЕНИЙ ОБУЧЕНИЯ
НА МОДЕЛИ ПАРКИНСОПОДОБНОГО СИНДРОМА¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва;²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва

♦ В последнее время достаточно активно изучается вопрос двунаправленного взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем, механизмы которого дают возможность для оптимизации терапии ряда заболеваний, в том числе болезни Паркинсона. Цель данной работы состоит в исследовании влияния пептидных препаратов, полученных из органа иммунной системы – тимуса, на выработку условного рефлекса активного избегания, как в норме, так и в модели паркинсоноподобного синдрома. Работа была выполнена на 80 самцах крыс Wistar массой 300–350 г. Введение тималина и тимозина фракции 5 животным корректирует у них клинические проявления и поведенческие нарушения, вызванные однократным введением нейротоксина, и ускоряет выработку условного рефлекса активного избегания у крыс, что ярко выражено на начальных этапах формирования памятного следа.

Ключевые слова: память; болезнь Паркинсона; тималин; тимозин фракция 5.

Для цитирования: Королев А.Г., Новоселецкая А.В., Киселева Н.М. Возможность коррекции пептидами тимуса нарушений обучения на модели паркинсоноподобного синдрома. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(6): 310-315.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-310-315>

Для корреспонденции: Киселева Нина Михайловна, доктор биологических наук, профессор каф. фармакологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, E-mail: kiseleva.67@mail.ru

Korolev A.G.¹, Novoseletskaya A.V.¹, Kiseleva N.M.²ABNORMALITY IN LEARNING ON THE MODEL OF PARKINSON-LIKE SYNDROME:
THE CORRECTABILITY BY THYMUS PEPTIDES¹Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russian Federation²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ In recent times the question of the bidirectional interactions of the neuroendocrine and immune systems is studied quite actively, its mechanisms offer the opportunity to allow for optimization the therapy of several diseases, including Parkinson's disease. The purpose of this work is to study the influence of peptide drugs derived from the body's immune system, the thymus, for the avoidance test conditioning, both in health and in the model of Parkinson-like syndrome. The work was performed on 80 male Wistar rats weighing 300–350 g. The injection of thymosin fraction 5 and thymalin to animals corrects clinical traits and behavioral dysfunctions caused by the singular injection of the neurotoxin. It also facilitates conditioned active evasion response in rats, which is especially noticeable at the early stages of memory footprint formation.

Keywords: memory; parkinson's disease; thymalin; thymosin fraction 5.

For citation: Korolev A.G., Novoseletskaya A.V., Kiseleva N.M. Abnormality in learning on the model of parkinson-like syndrome: the correctability by thymus peptides. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(6): 310-315. (in Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-310-315>

For correspondence: Nina M. Kiseleva, doctor of biology, professor, Department of pharmacology «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Moscow, 117997, Russian Federation, E-mail: kiseleva.67@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.09.18

Accepted 25.09.18

Известно, что цитокины, продуцируемые макрофагами, проникшими в центральную нервную систему, приводят к воспалительному процессу в мозге [1, 2], как при острых (инсульт или травмы головы), так и при хронических (рассеянный склероз и болезнь Альцгеймера) заболеваниях головного мозга. Тонкий баланс между про- и противовоспалительными цитокинами определяет направление динамики дальнейшего ответа. В случае сдвига в сторону продукции провоспалительных цитокинов, интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли α инициируется процесс нейродегенерации [3]. Под действием же противовоспалительных цитокинов, продукция которых контролируется, в частности, тимусом и его гормоном тимулином, проявляются нейропротективные эффекты. Преобладание нейротоксических или нейропротективных процессов в организме зависит от функционирования тимуса, а также от активности регуляторных реакций, которые определяют синтез,

секрецию и доставку в ткани и клетки мозга биологически активных пептидов, в том числе цитокинов [2,4]. Конкретные реакции и процессы этих взаимодействий являются в настоящее время предметом интенсивных исследований [5-7].

Изменения активности биологически активных пептидов обуславливает рост нейродегенеративных заболеваний. Принимая во внимание вероятную роль некоторых цитокинов в патогенезе болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона [8,9] и возможность изменения продукции цитокинов в центральной нервной системе с помощью регуляторных пептидов, актуальным является изучение влияния пептидных препаратов на когнитивные и поведенческие особенности животных с искусственно индуцированными нейродегенеративными заболеваниями. Взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем являются двунаправленными и включают, с одной стороны, контроль функций тимуса за счет гормонов и ней-

ропептидов, и с другой — воздействие на мозг пептидов, контролируемых тимусом [10-12]. Тимус продуцирует специфические белки и пептиды, которые или непосредственно воздействуют на центральную нервную систему, или индуцируют высвобождение цитокинов, в первую очередь интерлейкинов, периферическими иммунными клетками. Цитокины могут поступать в мозг путем активного транспорта или через нарушенный гематоэнцефалический барьер [10]. Присутствие ряда цитокинов, интерлейкинов 1, 2, 3, 6, 8 и 12, интерферона γ и фактора некроза опухоли α было показано в мозге экспериментальных животных [10]. Цитокины регулируют важные функции нейронов, такие как апоптоз и выживание, а также стимуляцию нервных клеток и высвобождение ими нейропептидов и нейротрансмиттеров [12].

Более глубокое понимание механизмов нейро-иммунных воздействий и определяющих их факторов важно для оптимизации терапии ряда инфекционных, аутоиммунных или нейродегенеративных заболеваний.

Цель данной работы состоит в исследовании влияния пептидных препаратов, полученных из органа иммунной системы — тимуса, на выработку условного рефлекса активного избегания, как в норме, так и в модели паркинсоноподобного синдрома.

Материал и методы

Работа была выполнена на 80 самцах крыс Wistar массой 300–350 г. Крысы содержались в пластиковых клетках при постоянной температуре (+21+22°C) при 12-часовом световом дне и имели неограниченный доступ к воде и пище. Поскольку болезнь Паркинсона развивается у больных старшей возрастной группы, то для проведения данной работы были выбраны животные, возраст которых составил 1,5 года. Исследование проводили в 4 экспериментальных группах. Проводили 2 серии экспериментов, по 10 особей в группе (схема эксперимента представлена в табл. 1). В серии 1 (норма) животным внутрибрюшинно вводили препараты в объеме 0,5 мл: 1 группа — 0,9% р-р NaCl (контроль), 2 группа — тималин (Самсон-Мед, Россия) в дозе 0,5 мг/кг, 3 группа — тимозин фракция 5 (Hoffmann-La Roche Inc., Швейцария) (0,5 мг/кг), 4 группа — интактные животные (для дополнительного контроля). Дозы тимических пептидных препаратов (тимозина фракции 5 и тималина) были эквивалентны эффективной дозе препа-

рата полипептидов тимуса тактивина (ОАО Биомед им. И.И. Мечникова, Россия), подобранной экспериментально [13] на основании того, что пептидные препараты, выделенные из тимуса, оказывают одинаковое иммуномодулирующее действие, независимо от метода их выделения, что свидетельствует о высокой степени гомологии пептидных последовательностей, содержащихся в экстракте тимуса [14]. Для исследования влияния веществ на обучение и память у крыс вырабатывали условный рефлекс активного избегания (УРАИ).

Во второй серии экспериментов 30 животным (по 10 крыс в группе) однократно вводили по 50 мкл раствора 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) в концентрации 20 мг/мл в каждую ноздрю [15] для получения МФТП-индуцированной модели болезни Паркинсона. Интактным крысам ($n=10$) — по 50 мкл физиологического раствора в каждую ноздрю. Каждое животное помещали в плексигласовый цилиндр (время нахождения в котором не более 2 мин) для проведения интраназального введения веществ с помощью микропипетки с мягким наконечником. Через 10 дней после введения раствора МФТП [16] этим крысам внутрибрюшинно вводили лекарственные средства, как описано в серии экспериментов 1. Через 5 дней введения веществ (1 инъекция 1 раз в сутки) оценивали моторные нарушения, вызванные введением нейротоксина по 4-бальной шкале. Оценивали: 1) тремор конечностей и головы; 2) наличие замедленной стартовой реакции до начала движений; 3) отсутствие возможности остановить начатое движение без столкновения с препятствием (стенка камеры), 4) нарушение координации — падение из стока, неспособность пройти по прямой, походка на пальцах задних лап, а не на полной стопе. Наличие каждого нарушения принимали за 1 балл.

Все эксперименты проводили согласно «Принципам надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP), ГОСТ 33647-2015) и положениям международной конвенции о «Правилах работы с экспериментальными животными» (European Communities Council Directives, November 24, 1986, 86/609/EEC).

Выработку УРАИ у крыс проводили в челночной камере размером 60×30×30 см, разделенной перегородкой с отверстием (10×10 см) на два одинаковых отделения размером 30×30 см. Отделения были снабжены электрифицированным решетчатым полом из стальных прутьев диаметром 0,6 см, расстояние между которыми — 1 см. Исследование проводили при электрическом освещении 3000 люкс.

Выработку УРАИ начинали с определения порога индивидуальной чувствительности животного к электрическому току. Пороговым значением считали минимальное напряжение тока, на которое животное отвечало двигательной реакцией [17]. К условному раздражителю (звук 700 Гц) через 10 с изолированного действия подключался безусловный раздражитель — электрический ток силой 0,4–0,9 мА. При переходе животного через отверстие в другую половину камеры во время действия тока (реакция избавления) звук и ток выключали. Если животное переходило во время следования только звукового сигнала (реакция избегания), то тока не следовало, а звук прекращался. Если животное не совершало перехода при действии раздражителей, то через 10 с после включения тока они выключались автоматически. Каждый опыт состоял из 25 предъявлений с 30-секундным межсигнальным периодом. опыты проводили еже-

Таблица 1

Схема эксперимента

Крысы Wistar ($n=80$; возраст 1,5 года)	
Серия 1 ($n=40$)	Серия 2 ($n=40$)
Внутрибрюшинное введение веществ 5 дней (одна инъекция 1 раз в сутки):	Интраназальное введение 50 мкл МФТП в концентрации 20 мг/мл
1 группа — 0,9 % р-р NaCl (контроль)	Внутрибрюшинное введение веществ 5 дней (одна инъекция 1 раз в сутки) (через 10 дней после введения МФТП):
2 группа — тималин (Самсон-Мед, Россия) в дозе 0,5 мг/кг	1 группа — 0,9 % р-р NaCl (контроль)
3 группа — тимозин фракция 5 (0,5 мг/кг)	2 группа — тималин (Самсон-Мед, Россия) в дозе 0,5 мг/кг
4 группа — интактные животные	3 группа — тимозин фракция 5 (0,5 мг/кг)
Выработка УРАИ (7 дней)	4 группа — интактные животные
	Выработка УРАИ (7 дней)

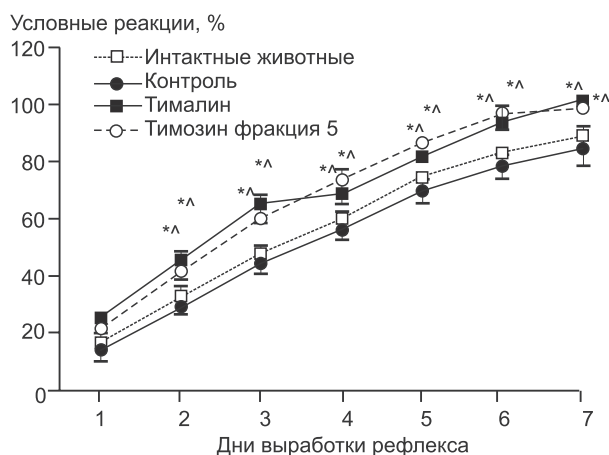


Рис. 1. Динамика формирования условного рефлекса активного избегания у животных в возрасте 1,5 года.

Здесь и на рис. 2-4: * — $p < 0,05$ относительно контроля;
^ — $p < 0,05$ относительно интактных животных.

дневно в течение 7 дней до формирования устойчивого рефлекса, который оценивали по критерию обученности (более 80% реакций избегания от числа предъявлений). Фиксировалось количество реакций избегания, избегления и межсигнальных реакций (МСР).

Сравнение количества реакций избегания и МСР проводили с использованием непарного критерия Манна–Уитни для межгруппового сравнения каждого из тимических пептидов по отдельности с группой контроля, а также с группой интактных животных (сравнивали две независимые переменные), отдельно проводили сравнение между контрольными и интактными животными в компьютерной программе «Statistica 8.0».

Результаты

У здоровых животных (серия экспериментов 1) не наблюдали статистически значимых различий между интактными и контрольными животными по показателю количество реакций избегания, а также при появлении 1, 5 подряд и 10 подряд реакций избегания (рис. 1, табл. 2). При изучении влияния пептидных лекарственных средств у здоровых животных на формирование реакции избегания показано, что тималин и тимозин фракция 5 ускоряют процесс обучения по сравнению с контрольной и интактной группами (рис. 1). Первые реакции избегания, а также 5 и 10 подряд реакции избегания у животных, которым вводили тимические препараты, появлялись раньше (см. табл. 2). Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что процесс обучения на фоне тимических препаратов происходит значительно быстрее, чем в контрольной и интактной группах, как это следует из со-

поставления числа предъявлений условного и безусловного стимулов, необходимых для совершения реакции избегания до критерия 80% (см. рис. 1).

В 1-й день выработки рефлекса статистически значимых различий между всеми экспериментальными группами не наблюдалось. Начиная со 2-го дня у животных на фоне тимических препаратов процент условных реакций избегания статистически значимо ($p < 0,05$) превышал данные показатели относительно контрольной и интактной групп.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что процесс обучения в группах животных, получавших тимические пептиды, происходил значительно быстрее, чем в контрольной и интактной группах.

Начиная с 1-го дня обучения, у животных на фоне тимических препаратов процент МСР статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем у групп сравнения, однако данные различия исчезали на 2-й день выработки рефлекса (рис. 2). С 3-го дня обучения, наблюдалось статистически значимое снижение показателя относительно групп сравнения на фоне тимических препаратов, которое сохранялось до последнего дня эксперимента. Полученные в данной работе данные свидетельствуют об улучшении под влиянием пептидных лекарственных средств обучения и согласуются с результатами, полученными на фоне препарата полипептидов тимуса тактивина [18, 19].

После однократного интраназального введения МФТП (серия 2 экспериментов) у животных контрольной группы не удалось выработать УРАИ – животные не достигли критерия обученности – 80% правильных реакций. Максимальный уровень правильных реакций в контрольной группе составил 64%. В отличие от серии экспериментов 1 у животных 2-й серии наблюдали статистически значимые различия между контрольными и

Таблица 2

Число предъявлений, необходимых для совершения реакции избегания до определенного критерия

Показатель	Число предъявлений, необходимых для совершения реакции избегания			
	для появления 1 реакции	для появления 5 реакций подряд	для появления 10 реакций подряд	для появления 20 реакций подряд
Контроль	20±3	88±8	125±7	—
Тимозин фракция 5	8±4*^	55±9*^	100±6*^	110±8*^
Тималин	11±3*^	61±8*^	103±4*^	115±6*^
Интактные животные	19±4	84±9	117±9	—

Примечание. * — $p < 0,05$ относительно контроля; ^ — $p < 0,05$ относительно интактных животных.

Таблица 3

Число предъявлений, необходимых для совершения реакции избегания до определенного критерия у крыс в модели паркинсоноподобного синдрома

Показатель	Число предъявлений, необходимых для совершения реакции избегания			
	для появления 1 реакции	для появления 5 реакций подряд	для появления 10 реакций подряд	для появления 20 реакций подряд
Контроль	27±8	112±10	130±6	—
Тимозин фракция 5	15±6*	89±8*^	100±5*^	113±6*^
Тималин	17±7*	87±6*^	106±3*^	120±4*^
Интактные животные	22±5*	81±8*	123±7	—

Примечание. * — $p < 0,05$ относительно контроля; ^ — $p < 0,05$ относительно интактных животных.

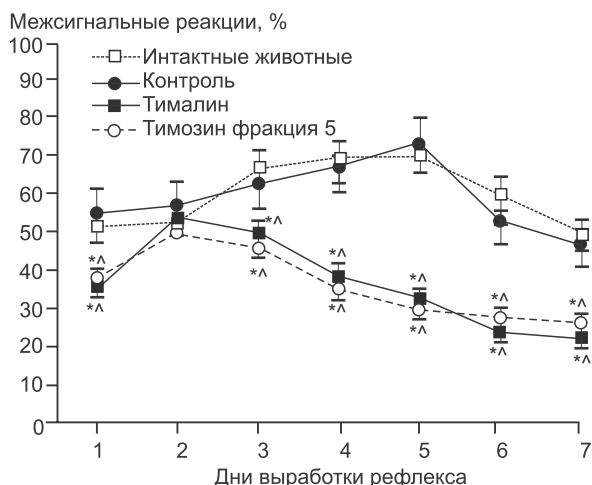


Рис. 2. Динамика межсигнальных реакций при выработке условного рефлекса активного избегания у животных в возрасте 1,5 года.

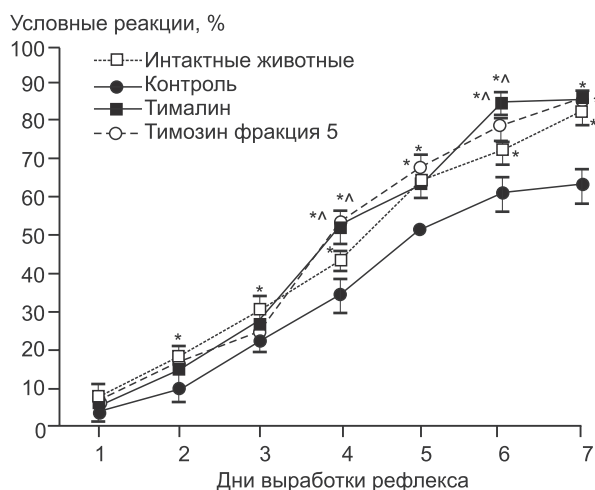


Рис. 3. Динамика формирования условного рефлекса активного избегания у животных после воздействия нейротоксина.

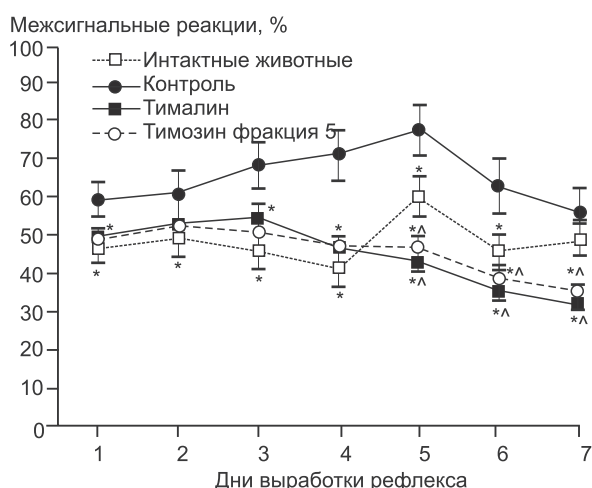


Рис. 4. Динамика межсигнальных реакций при выработке условного рефлекса активного избегания у животных после воздействия нейротоксина.

интактными животными (рис. 3, табл. 3). Введение пептидных препаратов позволило ускорить процесс обучения по сравнению с контрольной (во все дни выработки рефлекса) и интактной (в 4-й и 6-й дни выработки реф-

лекса) группами (см. рис. 3). Первая реакция избегания, 5 и 10 подряд на фоне тимических препаратов появлялись раньше, чем у контрольной группы (см. табл. 3).

Процесс выработки УРАИ у крыс, так же как и в норме (без введения МФТП) проходил значительно быстрее на фоне пептидных препаратов. Число условных реакций статистически значимо выше на фоне тимических препаратов.

Начиная с первого дня обучения у животных на фоне тимических препаратов процент МСР статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем у животных контрольной группы (рис. 4).

Наблюдалось статистически значимое снижение показателя относительно контрольной (с 1-го дня) и интактной (с 5-го дня) групп на фоне тимических препаратов, которое сохранялось до последнего дня эксперимента.

Сравнение показателей динамики выработки УРАИ и межсигнальных реакций у животных в норме и в МФТП-индуцированной модели болезни Паркинсона выявило ускорение выработки УРАИ на фоне тимических пептидов, что выражалось в приближении уровня условных реакций у животных в МФТП-индуцированной модели к показателям животных в норме (без введения нейротоксина), получавших те же препараты.

Следует также отметить, что в МФТП-индуцированной модели болезни Паркинсона у всех животных контрольной группы наблюдали нарушения двигательной активности (табл. 4). Такие нарушения отсутствовали у интактных животных и животных на фоне препаратов пептидов тимуса.

Обсуждение

В связи с развитием направления, изучающего взаимосвязь нервной и иммунной систем, в том числе и при нейродегенеративных заболеваниях, мы сочли целесообразным исследовать возможность коррекции пептидами тимуса внешних признаков болезни Паркинсона у крыс и влияние на выработку УРАИ в модели паркинсоноподобного синдрома.

Введение пептидов тимуса в норме (без введения нейротоксина) в тесте УРАИ оказало более выраженный мнемоторный эффект, чем введение пептидов после действия нейротоксина, что проявилось в увеличении количества реакций избегания в первые дни выработки рефлекса (см. рис. 1 и рис. 3) и более быстрому достижению критерия обученности.

Полученные во 2 серии результаты свидетельствуют, что предварительное введение пептидов тимуса способно частично нивелировать разрушительное воздействие МФТП, оказывая нейропротекторный эффект. В основе данного механизма действия, вероятно, лежат антиоксидантные свойства пептидных препаратов, уменьшающие окислительный стресс, вызванный МФТП, а также нейромодуляторные свойства, вероятно, уменьшающие выраженность нейровоспаления, которое возникает во время гибели нейронов.

Таблица 4

Моторные нарушения у крыс в модели паркинсоноподобного синдрома (система балльной оценки)

	Контроль	Тимозин фракция 5	Тималин	Интактные животные
Моторные нарушения в баллах	4	0	0	0

При изучении патогенеза нейродегенеративных заболеваний в последнее время все больше внимания уделяется воспалительным процессам и взаимодействию при этом иммунной и нервной систем [20]. Показано, что адаптивная иммунная система вовлечена в механизмы нейродегенеративных заболеваний, и получены убедительные доказательства того, что периферические иммунные клетки мигрируют в мозг больных болезнью Паркинсона [21]. Накапливающаяся информация о многочисленных нарушениях иммунных функций у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона [22] и у животных в экспериментальных моделях паркинсонизма [23, 24], позволяет предположить, что иммунная система вовлечена в инициацию и/или развитие болезни Паркинсона. Для области поражения нервной ткани при болезни Паркинсона характерно развитие локального иммунного ответа, сопровождаемое инфильтрацией в поврежденный район различных типов иммунных клеток, главным образом, Т-лимфоцитов [25]. Мы предполагаем, что введение тимических пептидов в модели паркинсоподобного синдрома активирует Т-регуляторные клетки тимуса. Т-регуляторные клетки способны мигрировать в область нейровоспаления и через прямое взаимодействие с локальной глией снижать нейровоспаление и, таким образом, оказывать нейропротекцию [26-28].

Показатели, полученные на фоне пептидов тимуса в МФТП-индуцированной модели болезни Паркинсона, схожи с данными, полученными в группах, но без введения МФТП. Полученные результаты позволяют предположить, что введение тималина и тимозина фракции 5 животным корректирует нарушения, вызванные однократным введением МФТП у животных и проявляет положительное влияние на процесс формирования УРАИ у крыс, которое проявляется на начальных этапах формирования памятного следа.

Заключение и выводы

Полученные результаты в данной работе показывают, что препараты пептидов тимуса (тимазин фракция 5 и тималин) помимо иммуномодулирующего действия оказывают выраженный корректирующий эффект на нарушения, вызванные введением нейротоксина МФТП, у крыс.

В последнее время при изучении патогенеза нейродегенеративных заболеваний все больше внимания уделяется воспалительным процессам и взаимодействию при этом иммунной и нервной систем [20]. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение воспалительного звена болезни Паркинсона с целью разработки методов лечения этого заболевания, направленных на восстановление механизмов регуляции воспаления. Становится очевидным, что поиск новых подходов в формировании нейропротективной терапии болезни Паркинсона должен рассматриваться в качестве терапевтической мишени на интегральную нейро-глиально-сосудистую систему. В контексте выявленной роли нейровоспаления, как ключевого компонента нейродегенеративного процесса, это может означать, например, проведение противовоспалительной терапии, направленной на ингибирование активности микроглиоцитов и/или активацию регуляторного звена иммунной системы, либо активацию синтеза астроцитами ростовых факторов.

Таким образом, на основании полученных данных:

1. Показано активирующее влияние пептидов тимуса на выработку условного рефлекса активного избегания

у здоровых крыс, которое наиболее выражено проявляется на начальных этапах формирования памятного следа.

2. Моторные и когнитивные нарушения у крыс на модели паркинсоподобного синдрома могут быть скорректированы препаратами полипептидов тимуса, что позволяет выработать условный рефлекс активного избегания у животных после воздействия нейротоксина.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Yong V.W., Rivest S. Taking advantage of the systemic immune system to cure brain diseases. *Neuron*. 2009; 64 (1): 55–60.
- Denes A., Thornton P., Rothwell N.J. Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation. *Brain Behav. Immun.* 2010; 24 (5): 708–23.
- Dinarello C.A. IL-1: discoveries, controversies and future directions. *Eur. J. Immunol.* 2010; 40 (3): 599–606.
- Giles J.A., Greenhalgh A.D., Davies C.L. et al. Requirement for interleukin-1 to drive brain inflammation reveals tissue-specific mechanisms of innate immunity. *Eur. J. Immunol.* 2015; 45 (2): 525–30.
- Захарова Л.А. Пластичность нейроэндокринной и иммунной систем в раннем развитии. *Известия РАН*. 2014; 5: 437–47.
- Thyagarajan S., Priyanka H.P. Bidirectional communication between the neuroendocrine system and the immune system: relevance to health and diseases. *Annals of Neurosciences*. 2012; 19 (1): 40–6.
- Demas G.E., Carlton E.D. Ecoimmunology for psychoneuroimmunologists: Considering context in neuroendocrine-immune-behavior interactions. *Brain Behav. Immun.* 2015; 44: 9–16.
- Akiyama H. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2000; 21: 383–421.
- Frank L.H., Richard M., Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurosci.* 2015; 16: 358–72.
- Chai Q., He W.Q., Zhou M. et al. Enhancement of bloodbrain barrier permeability and reduction of tight junction protein expression are modulated by chemokines/cytokines induced by rabies virus infection. *J. Virol.* 2014; 88 (9): 4698–710.
- Reggiani P.C., Schwerdt J.I., Console G.M. et al. Physiology and Therapeutic Potential of the Thymic Peptide Thymulin. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (29): 4690–6.
- Reggiani P.C., Martinez E.V., Camihort G.A. et al. Role of thymulin on the somatotrophic axis *in vivo*. *Life Sci.* 2012; 91 (5–6): 166–71.
- Новоселецкая А.В., Киселева Н.М., Иноземцев и др. Влияние экстракта тимуса тативина на формирование пищевого условного рефлекса у крыс. *Росс. иммунол. журн.* 2010; 4(вып. 1): 83–7.
- Яковлев Г.М., Новиков В.С., Смирнов В.С. и др. *Механизмы биорегуляции*. СПб.: Наука; 1992.
- Prediger R.D., Batista L.C., Medeiros R. et al. The risk is in the air: Intranasal administration of MPTP to rats reproducing clinical features of Parkinson's disease. *Exp. Neurology*. 2006; 202: 391–403.
- Castro A.A., Wiemes B.P., Matheus F.C. et al. Atorvastatin improves cognitive, emotional and motor impairments induced by intranasal 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) administration in rats, an experimental model of Parkinson's disease. *Journ. Brain Research*. 2013; 1513: 103–16.
- Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*. М.: Высшая школа; 1991.
- Киселева Н.М., Новоселецкая А.В., Зиминова И.В. и др. Влияние тативина на поведение и обучение крыс. *Вестн. Росс. акад. мед. наук*. 2010; 1: 23–6.
- Киселева Н.М., Новоселецкая А.В., Воеводина Е.Б. и др. Количественная оценка обучения и памятного следа при изучении мнемоторных свойств иммуномодулирующих препаратов. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2012; 154 (8): 197–201.
- Schwartz M., Baruch K. The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus. *The EMBO J.* 2014; 33 (1): 7–22.

21. Monahan A.J., Carvey P.M. Neuroinflammation and Peripheral Immune Infiltration in Parkinson's disease: An autoimmune hypothesis. *Cell Transplantation*. 2008; 17: 1–10.
22. McGeer P.L., McGeer E.G. Glial reactions in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23 (4): 474–83.
23. Kurkowska-Jastrzebska I., Wrońska A., Kohutnicka M. et al. The inflammatory reaction following 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine intoxication in mouse. *Exp. Neurol.* 1999; 156: 50–61.
24. Teismann P., Tieu K., Choi D. et al. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100: 5473–8.
25. Bas J., Calopa M., Mestre M. et al. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of Parkinsonism. *J. Neuroimmunol.* 2001; 113: 146–52.
26. Reynolds A.D., Banerjee R., Liu J. et al. Neuroprotective activities of CD4+CD25+ regulatory T cells in an animal model of Parkinson's disease. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 82 (5): P. 1083–94.
27. Reynolds A.D., Stone D.K., Mosley R.L., Gendelman H.E. Nitrate {alpha}-synuclein-induced alterations in microglial immunity are regulated by CD4+ T cell subsets. *J. Immunol.* 2009; 182 (7): 4137–49.
28. Liu J., Gong N., Huang X. et al. Neuromodulatory activities of CD4+CD25+ regulatory T cells in a murine model of HIV-1-associated neurodegeneration. *J. Immunol.* 2009; 182: 3855–65.
1. Yong V.W., Rivest S. Taking advantage of the systemic immune system to cure brain diseases. *Neuron*. 2009; 64 (1): 55–60.
2. Denes A., Thornton P., Rothwell N.J. Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation. *Brain Behav. Immun.* 2010; 24 (5): 708–23.
3. Dinarello C.A. IL-1: discoveries, controversies and future directions. *Eur. J. Immunol.* 2010; 40 (3): 599–606.
4. Giles J.A., Greenhalgh A.D., Davies C.L. et al. Requirement for interleukin-1 to drive brain inflammation reveals tissue-specific mechanisms of innate immunity. *Eur. J. Immunol.* 2015; 45 (2): 525–30.
5. Zaharova L.A. Plasticity of neuroendocrine and immune systems in early development. *Izvestiya RAN*. 2014; 41 (5): 395–404. (in Russian)
6. Thyagarajan S., Priyanka H.P. Bidirectional communication between the neuroendocrine system and the immune system: relevance to health and diseases. *Annals of Neurosciences*. 2012; 19 (1): 40–6.
7. Demas G.E., Carlton E.D. Ecoimmunology for psychoneuroimmunologists: Considering context in neuroendocrine-immune-behavior interactions. *Brain Behav. Immun.* 2015; 44: 9–16.
8. Akiyama H. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2000; 21: 383–421.
9. Frank L.H., Richard M., Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurosci.* 2015; 16: 358–72.
10. Chai Q., He W.Q., Zhou M. et al. Enhancement of bloodbrain barrier permeability and reduction of tight junction protein expression are modulated by chemokines/cytokines induced by rabies virus infection. *J. Virol.* 2014; 88 (9): 4698–710.
11. Reggiani P.C., Schwerdt J.I., Console G.M. et al. Physiology and Therapeutic Potential of the Thymic Peptide Thymulin. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (29): 4690–6.
12. Reggiani P.C., Martinez E.V., Camihort G.A. et al. Role of thymulin on the somatotrophic axis *in vivo*. *Life Sci.* 2012; 91 (5–6): 166–71.
13. Novoseletskaia A.V., Kiseleva N.M., Inozemtsev A.N. Effect of Thymus Extract Tactivinum on Alimentary Conditioning in Rats. *Ros. immunol. zhurn.* 2010; 4 (Suppl.1): 83–7. (in Russian)
14. Jakovlev G.M., Novikov V.S., Smirnov V.S. et al. *Mechanisms of Bioregulation [Mehanizmy bioreguljatsii]*. SPb.: Nauka; 1992. (in Russian)
15. Prediger R.D., Batista L.C., Medeiros R. et al. The risk is in the air: Intranasal administration of MPTP to rats reproducing clinical features of Parkinson's disease. *Exp. Neurology*. 2006; 202: 391–403.
16. Castro A.A., Wiemes B.P., Matheus F.C. et al. Atorvastatin improves cognitive, emotional and motor impairments induced by intranasal 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) administration in rats, an experimental model of Parkinson's disease. *Journ. Brain Research*. 2013; 1513: 103–16.
17. Buresh Ja., Bureshova O., H'juston Dzh.P. *Methods and basic experiments in the study of brain and behavior [Metodiki i osnovnye jeksperimenty po izucheniju mozga i povedenija]*. M.: Vysshaja shkola; 1991. (in Russian)
18. Kiseleva N.M., Novoseletskaia A.V., Zimina I.V. et al. Effect of tactivin on the behaviour and learning in rats. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2010; 1: 23–6. (in Russian)
19. Kiselyova N.M., Novoseletskaia A.V., Voevodina Ye B. Quantitative estimation of conditioning and memory traces at studying mnemotropic properties of immunotropic drugs. *Byulleten' Experimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2012; 154 (2): 233–6. (in Russian)
20. Schwartz M., Baruch K. The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus. *The EMBO J.* 2014; 33 (1): 7–22.
21. Monahan A.J., Carvey P.M. Neuroinflammation and Peripheral Immune Infiltration in Parkinson's disease: An autoimmune hypothesis. *Cell Transplantation*. 2008; 17: 1–10.
22. McGeer P.L., McGeer E.G. Glial reactions in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23 (4): 474–83.
23. Kurkowska-Jastrzebska I., Wrońska A., Kohutnicka M. et al. The inflammatory reaction following 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine intoxication in mouse. *Exp. Neurol.* 1999; 156: 50–61.
24. Teismann P., Tieu K., Choi D. et al. Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100: 5473–8.
25. Bas J., Calopa M., Mestre M. et al. Lymphocyte populations in Parkinson's disease and in rat models of Parkinsonism. *J. Neuroimmunol.* 2001; 113: 146–52.
26. Reynolds A.D., Banerjee R., Liu J. et al. Neuroprotective activities of CD4+CD25+ regulatory T cells in an animal model of Parkinson's disease. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 82 (5): P. 1083–94.
27. Reynolds A.D., Stone D.K., Mosley R.L., Gendelman H.E. Nitrate {alpha}-synuclein-induced alterations in microglial immunity are regulated by CD4+ T cell subsets. *J. Immunol.* 2009; 182 (7): 4137–49.
28. Liu J., Gong N., Huang X. et al. Neuromodulatory activities of CD4+CD25+ regulatory T cells in a murine model of HIV-1-associated neurodegeneration. *J. Immunol.* 2009; 182: 3855–65.