



УДК 616.8-092:612.112.93

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ63228>

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕРВНЫХ И ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

И.П. Григорьев, Д.Э. Коржевский

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Как цитировать: Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Тучные клетки и нейровоспаление в патогенезе нервных и психических заболеваний // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 2. С. 7–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ63228>

Поступила: 12.03.2021

Одобрена: 20.04.2021

Принята: 02.06.2021

В обзоре обобщены современные данные о роли нейровоспаления и тучных клеток в патогенезе нервных и психических заболеваний, таких как рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, депрессия, аутизм, мигрень, шизофрения и некоторые другие. Промонстрирована вовлеченность нейровоспаления в патогенез многих из этих болезней. Участие тучных клеток в развитии нейровоспалительного процесса было показано с разной степенью доказательности для рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, болезни Альцгеймера и мигрени. Пока не получены убедительные данные об участии тучных клеток в нейровоспалении при болезни Паркинсона, депрессии, шизофрении и расстройстве аутистического спектра, хотя возможно, что они играют определенную роль в патогенезе указанных заболеваний. Данные о влиянии нейровоспаления и тучных клеток на развитие нервно-психических заболеваний могут стать основой для разработки новых подходов к их фармакологическому лечению. В обзоре приведены данные о первых клинических испытаниях противовоспалительных средств и препаратов, модулирующих активность мастоцитов, для лечения мигрени, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза и бокового амиотрофического склероза.

Ключевые слова: тучные клетки; нейровоспаление; рассеянный склероз; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; боковой амиотрофический склероз; депрессия; аутизм; мигрень; шизофрения.

MAST CELLS AND NEUROINFLAMMATION IN PATHOGENESIS OF NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC DISEASES

Igor P. Grigorev, Dmitrii E. Korzhevskii

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

To cite this article: Grigorev IP, Korzhevskii DE. Mast cells and neuroinflammation in pathogenesis of neurologic and psychiatric diseases. *Medical Academic Journal*. 2021;21(2):7–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ63228>

Received: 12.03.2021

Revised: 20.04.2021

Accepted: 02.06.2021

The review summarizes current data on the role of neuroinflammation and mast cells in the pathogenesis of nervous and mental diseases, such as multiple sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, depression, autism, migraine, schizophrenia and some others. The contribution of neuroinflammation to the pathogenesis of many of these diseases has been demonstrated. The involvement of mast cells in the development of the neuroinflammatory process has with varying degrees of evidence been shown for multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and migraine. There is still no convincing evidence that mast cells contribute to neuroinflammation in Parkinson's disease, depression, schizophrenia and autism spectrum disorder, although it is possible that they play a role in the pathogenesis of these diseases. Data on the causal role of neuroinflammation and mast cells in the development of neuropsychiatric diseases may become the basis for the development of new approaches to their pharmacological treatment. The review provides data on the first clinical trials of anti-inflammatory and mast cell activity-modulating drugs for the treatment of migraine, Alzheimer's disease, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis.

Keywords: mast cells; neuroinflammation; multiple sclerosis; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; amyotrophic lateral sclerosis; depression; autism; migraine; schizophrenia.

В последние два десятилетия появилось большое количество данных, свидетельствующих о важной, если не решающей роли воспалительных процессов в патогенезе многих

нервных и психических заболеваний. В связи с этим резко возрос интерес к клеткам первой линии защиты от патогенов, действующих в нервной системе, которые регулируют

Список сокращений

ЦНС — центральная нервная система; IL — интерлейкин.

воспалительный процесс в мозге. Основное внимание при этом уделяют микроглии, в то время как другая группа иммунокомпетентных резидентных клеток мозга — тучные клетки, или мастоциты, — оказалась в тени. В данном обзоре представлена полученная к настоящему времени информация о роли тучных клеток и нейровоспалительной реакции в патогенезе некоторых социально значимых нервных и психических заболеваний.

Общие сведения о тучных клетках

Тучные клетки встречаются практически во всех органах и происходят от гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Для них характерно большое число секреторных гранул в цитоплазме. Гранулы содержат множество (свыше двухсот) различных компонентов, включающих биогенные амины (гистамин, катехоламины, полиамины), разнообразные протеазы (триптаза, химаза и многие другие специфичные и неспецифичные для мастоцитов протеазы), лизосомальные и прочие ферменты (катепсины, β -гексозаминидаза, β -глюкуронидаза, гепараза, пероксидаза и т.д.), цитокины (интерлейкины IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, фактор некроза опухолей- α и др.), факторы роста (фактор роста нервов, фактор стволовых клеток, васкулярный эндотелиальный фактор роста), протеогликаны (серглицин) и мукополисахариды (гепарин, хондроитинсульфат), разнообразные пептиды и гормоны (вазоактивный интестинальный пептид, вещество P, эндорфин, антимикробный пептид кателицидин LL-37, сосудосуживающий пептид эндотелин-1) и многие другие вещества [1, 2]. Медиаторы тучных клеток подразделяют на постоянно хранящиеся и синтезируемые *de novo* после активации мастоцитов. Важно, что в число медиаторов мастоцитов входят как провоспалительные цитокины (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, фактор некроза опухолей- α), так и противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10, IL-13). Присутствие и выброс этих модуляторов воспаления позволяет тучным клеткам после стимуляции определенными веществами инициировать и контролировать воспаление в центральной нервной системе (ЦНС), которое в этом случае называют нейровоспалением.

Распределение тучных клеток в центральной нервной системе

Гистохимическая окраска, в первую очередь анилиновыми красителями, позволяет избирательно окрашивать и наблюдать мастоциты на гистологических препаратах. Еще более

эффективно эти клетки выявляют иммуногистохимически с помощью антител к ферментам триптазе и химазе, которые содержатся почти исключительно в мастоцитах. С помощью этих методов визуализации тучные клетки были описаны в разных органах, в том числе в ЦНС человека и животных. В головном мозге человека мастоциты были обнаружены в конце XIX в. — в зоне поражения при инсульте, прогрессирующем параличе и рассеянном склерозе [3]. За последние несколько десятков лет мастоциты были выявлены в самом заднем поле (*area postrema*), эпифизе, сосудистом сплетении, твердой и мягкой оболочках мозга [4]. Отдельные данные указывают на присутствие тучных клеток также в субфорникальном органе, сосудистом органе терминальной пластинки, среднем мозге (без уточнения конкретной структуры), гипофизе, спинном мозге и теменной коре большого мозга [5, 6].

Во всех публикациях обращено внимание на преимущественное расположение тучных клеток вблизи кровеносных сосудов и в структурах мозга, омываемых ликвором желудочков, то есть на границах головного (и, по-видимому, спинного) мозга и омывающих его жидкостей — крови и ликвора. Нахождение мастоцитов в структурах гематоэнцефалического, ликвороэнцефалического и гематоликворного барьеров указывает на их значимость для нормального функционирования барьеров мозга и соответствует их роли клеток первой линии иммунной защиты ЦНС.

Взаимосвязь мастоцитов с клетками нервной системы

На тучных клетках расположено большое количество рецепторов, в том числе тех, которые определяют их чувствительность к патогенным микроорганизмам, гельминтам и аллергенам. В их числе рецепторы к иммуноглобулинам E и G (Fc ϵ RI и Fc γ RI), различные рецепторы комплемента, Toll-подобные и Nod-подобные рецепторы, рецепторы к некоторым лектинам типа C. Активация мастоцитов патогенами, опосредованная указанными рецепторами, вызывает выброс определенного набора медиаторов, которые в ЦНС воздействуют на окружающие нервные, глиальные и эндотелиальные клетки.

Например, триптаза тучных клеток соединяется с активируемым протеазой рецептором-2 — PAR2 и Toll-подобным рецептором, локализованными на нейронах, астро- и микроглиоцитах, и запускает на этих клетках сигнальные пути MAPK, AKT и NF- κ B [6–8]. На астро- и микроглиальные клетки мастоциты

действуют также с помощью гистамина, активируя гистаминовые рецепторы H_1 и H_4 [7, 8].

Мастоциты располагаются вблизи сосудов, нередко в непосредственном контакте с ними и обладают различными вазоактивными соединениями, такими как гистамин, серотонин, окись азота, эндотелин-1, фактор роста эндотелия сосудов, триптаза, провоспалительные цитокины IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей- α и т. д. Благодаря этому активация тучных клеток оказывает выраженное действие на функциональную активность эндотелия мозговых сосудов, изменяя их проницаемость и, соответственно, проницаемость гематоэнцефалического барьера [9, 10]. Поскольку нарушение гематоэнцефалического барьера характерно практически для всех нервных и психических заболеваний, причастность к этому мастоцитов очень вероятна и в ряде случаев доказана.

Активируя астро- и микроглию, тучные клетки вместе с ними регулируют процесс нейровоспаления в ответ на поступившие сигналы о патогенах, а позже организуют взаимосвязанную работу клеток мозга для восстановления нервной ткани [11, 12]. Воспаление — сложный процесс, вызванный инфекцией или механическим повреждением для противодействия антигенам и последующего восстановления поврежденных структур. Однако, если воспалительный процесс в ЦНС выходит из-под контроля и становится хроническим, он сам может стать повреждающим фактором и причиной гибели нервных клеток. Данные, полученные в последние годы, свидетельствуют, что нейровоспаление играет существенную роль в патогенезе целого ряда заболеваний ЦНС.

Рассеянный склероз — одно из распространенных нейродегенеративных заболеваний, которое имеет аутоиммунную природу. Хотя этиология рассеянного склероза неизвестна, считают, что заболевание инициируется миелин-специфическими $CD4^+$ Т-лимфоцитами, активированными на периферии. При попадании в ЦНС эти клетки вызывают нейровоспалительную реакцию, направленную на миелин-продуцирующие олигодендроциты, а также нейроны, в результате чего происходит распад миелина и локальное нарушение нервной проводимости, что приводит к неврологическим нарушениям. У страдающих этим заболеванием в головном и спинном мозге существенно (в несколько раз) возрастает число тучных клеток, причем они были обнаружены в очагах демиелинизации (так называемых бляшках рассеянного склероза) [3, 13, 14]. Возрастают также концентрации гистамина и триптазы (соединений, характерных для мастоцитов) в цереброспинальной жидкости больных

рассеянным склерозом [15, 16]. В головном и спинном мозге крыс с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом (модель рассеянного склероза) также обнаружено увеличение числа и активности тучных клеток [17, 18]. Характерно, что в популяции больных мастоцитозом (заболевании, характеризующем активацией и увеличением количества тучных клеток в тканях организма) отмечается повышенная заболеваемость рассеянным склерозом [19, 20]. Наоборот, у мышей трансгенной линии с отсутствием тучных клеток (Kit^{W/W^v}) экспериментальный аллергический энцефаломиелит развивается в более мягкой форме [21]. Существуют и противоположные результаты, полученные на мышах без тучных клеток иной линии ($Kit^{W^{sh}/W^{sh}}$) [22], что может быть связано с различной реакцией животных двух разных линий на индукцию экспериментального аллергического энцефаломиелита.

Приведенные факты свидетельствуют в пользу участия тучных клеток в развитии рассеянного склероза, но являются ли мастоциты патогенным фактором, или они противодействуют развитию заболевания, результаты исследований однозначного ответа не дают. В экспериментах на животных показано, что тучные клетки способны вызывать апоптоз олигодендроцитов и демиелинизацию за счет секретируемых ими протеаз [23, 24]. Кроме того, рассеянный склероз сопровождается инфильтрацией Т-хелперов 1-го типа в головной мозг через гематоэнцефалический барьер, что ведет к воспалению и нейродегенерации [25]. Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера характерно для рассеянного склероза и даже предшествует его клиническим проявлениям [21, 26], а, как уже отмечалось, медиаторы тучных клеток способны нарушать (увеличивать) проницаемость гематоэнцефалического барьера и тем самым способствовать инфильтрации в мозг Т-хелперов 1-го типа и других иммунокомпетентных клеток [27]. Эти данные указывают на возможное участие тучных клеток в качестве патогенного фактора. Исходя из этого были опробованы препараты, ингибирующие (посредством разных механизмов) активность тучных клеток, для лечения рассеянного склероза. Доклинические и клинические испытания такого рода препаратов — иматиниба, маситиниба, кладрибина или тирфостина AG126 — дали умеренно положительный результат [28–31], эвобрутиниб на улучшение состояния не влиял [32]. Кроме этого, на модели экспериментального аллергического энцефаломиелита было показано, что антагонисты гистамина, одного из основных продуктов тучных клеток, замедляют развитие

и тяжесть заболевания (но не предотвращают его) [11, 33], а у лиц, принимающих антигистаминные препараты, реже встречается рассеянный склероз [34].

Следует заметить, что, согласно одному из исследований мозга больных рассеянным склерозом, тучные клетки в очагах демиелинизации появляются вследствие воспаления, а не наоборот [13]. Этот факт, однако, не свидетельствует, что тучные клетки мигрируют в очаг воспаления для выполнения протективной функции, они точно так же могут способствовать нейродегенерации.

Таким образом, к настоящему времени очевидно, что мастоциты участвуют в развитии рассеянного склероза, и большинство фактов подтверждает, что они являются патогенным фактором, вызывающим демиелинизацию и нейродегенерацию. Именно поэтому блокада их активности (в частности, ингибирование действия их медиаторов) может способствовать лечению рассеянного склероза. Однако первоначальная причина, по которой мастоциты мигрируют в очаг воспаления, активируются и становятся патогенным фактором, пока не установлена.

Большой массив данных свидетельствует, что другое нейродегенеративное заболевание, **болезнь Альцгеймера**, также сопровождается нейровоспалением. Болезнь Альцгеймера, которая приводит к глубокому нарушению памяти, морфологически характеризуется появлением амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков в структурах мозга, а также развитием воспалительной реакции. Процесс нейровоспаления сопровождается инфильтрацией иммунных клеток из крови в мозг и активацией внутримозговых тучных, микроглиальных и астроглиальных клеток.

Что касается роли мастоцитов в нейровоспалительном процессе при болезни Альцгеймера, то она исследована мало. Установлено, что количество тучных клеток значительно возрастает в головном и спинном мозге страдающих болезнью Альцгеймера [5, 35], причем, если в аутопсийном материале не было отмечено их приуроченности к местам скопления амилоидных бляшек, в модели болезни Альцгеймера на мышах мастоциты наблюдали именно вблизи амилоидных бляшек [36]. Одновременно в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости больных существенно возрастает концентрация гистамина, IL-1 β и IL-6 — провоспалительных медиаторов, характерных для мастоцитов [37]. Известно, что некоторые медиаторы тучных клеток (IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухолей- α и простагландины) нарушают процесс консолидации памяти [38, 39], что указывает на возможный механизм, по которому дисфункция

тучных клеток может способствовать нарушению памяти при болезни Альцгеймера.

Основываясь на данных об участии нейровоспаления и мастоцитов в развитии болезни Альцгеймера исследователи предприняли попытки использовать нестероидные и иные противовоспалительные препараты для лечения и предотвращения этого заболевания; однако исследования дали противоречивые результаты [40, 41]. В США начиная с 2015 г. проводятся клинические испытания кромолина, который подавляет активность тучных клеток, для лечения болезни Альцгеймера [42]. Предполагают, что, ингибируя мастоциты, этот препарат может остановить нейродегенерацию, вызываемую нейровоспалением, и тем самым замедлить или даже остановить прогрессирование болезни Альцгеймера, особенно на ранних стадиях. В аналогичных доклинических и клинических испытаниях маситиниба, другого препарата, также подавляющего активность мастоцитов, показано некоторое улучшение состояния и замедление развития болезни Альцгеймера [29]. Таким образом, данные свидетельствуют об участии тучных клеток в патогенезе болезни Альцгеймера: они могут способствовать развитию нейровоспаления и нарушению гематоэнцефалического барьера при данном заболевании, а также, возможно, влияют на обмен амилоидных белков.

Боковой амиотрофический склероз — нейродегенеративное заболевание, которое сопровождается дегенерацией спинального и коркового мотонейронов. Причины заболевания не установлены, но получены свидетельства, что в развитии болезни играет важную роль воспалительная реакция в разных областях ЦНС, которая реализуется иммунокомпетентными клетками, включая мастоциты [43, 44]. При этом заболевании нарушается гематоэнцефалический барьер, в том числе на уровне спинного мозга [45], а, как уже отмечалось, проницаемость и целостность барьера может значительно изменяться под действием вазоактивных медиаторов мастоцитов. В результате этого изменения тучные клетки (или их предшественники) могут попасть из кровеносного русла в спинной мозг и высвободить там различные медиаторы, некоторые из которых могут стать причиной локального воспаления и нарушения функций нейронов [46]. Это предположение основано на обнаружении инфильтрации тучных клеток в серое вещество спинного мозга и мышечную ткань (в том числе вокруг нервно-мышечных синапсов) как у больных боковым амиотрофическим склерозом, так и в экспериментальных моделях заболевания [5, 43, 47]. Кроме того, отмечен

значительный рост концентрации провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-12 и IL-15 в спинномозговой жидкости, по крайней мере часть которых происходит из мастоцитов [48–50]. В связи с этим важно, что фактор некроза опухолей- α и специфические протеазы тучных клеток могут участвовать в демиелинизации [23, 24], а это прямо указывает на возможное вовлечение тучных клеток в дегенерацию аксонов мотонейронов, нервно-мышечных синапсов и мышечных волокон.

С учетом этих данных изучали эффект блокады тучных клеток на неврологический статус, патоморфологические и биохимические показатели в экспериментальных моделях бокового амиотрофического склероза и в клинической практике. На модели бокового амиотрофического склероза было показано, что ингибирование тучных клеток кромолином или флавоноидом тетраметоксильтеолином вело к небольшому, но статистически значимому улучшению неврологических проявлений и снижению экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов (в частности, IL-6 и фактора некроза опухолей- α) в спинном мозге и плазме крови мышей [51, 52]. В сходной модели на крысах показано, что ингибирование тирозинкиназы с помощью маситиниба блокирует тирозинкиназный рецептор c-kit, обильно представленный на тучных клетках, а также нейтрофилах, вследствие чего предотвращаются инфильтрация тучных клеток и нейтрофилов в мышцы, повреждение аксонов, демиелинизация и утрата миофибрилл крысами [47]. Первые две фазы клинического испытания маситиниба (в сочетании с рилузолем) в терапии больных бокового амиотрофического склероза показали замедление прогрессирования двигательных симптомов и удлинение срока жизни больных [53]. Таким образом, данные свидетельствуют о причастности тучных клеток к патогенезу бокового амиотрофического склероза, хотя более точно их роль в развитии данного заболевания еще предстоит установить.

Болезнь Паркинсона стоит на первом месте по частоте встречаемости среди двигательных расстройств в мире и на втором среди самых распространенных нейродегенеративных заболеваний. Ее развитие связано с дегенерацией дофаминергических нейронов *substantia nigra*. В последние годы появились работы, свидетельствующие, что патогенез этого заболевания также связан с нейровоспалительным процессом [16, 54, 55].

Что касается возможного участия тучных клеток в процессе нейровоспаления при болезни Паркинсона, то такого рода данных немного. Известна единственная публикация, в которой

отмечено увеличение количества и степени активности тучных клеток «в среднем мозге» лиц, страдавших болезнью Паркинсона [6]. Иные данные о возможной локализации мастоцитов в черной субстанции человека в норме или патологии на сегодня отсутствуют. Более того, нам удалось найти лишь одну работу, в которой тучные клетки наблюдались в черной субстанции экспериментальных животных (мышей) в норме [56].

Под действием избирательного дофаминергического нейротоксина 1-метил-4-фенилпиридиния (МФП⁺), который широко используют для моделирования болезни Паркинсона, число тучных клеток в черной субстанции мыши возрастало в несколько раз одновременно с увеличением в черной субстанции и сыворотке крови концентрации воспалительных медиаторов гистамина, лейкотриенов, различных цитокинов, включая IL-1 β , IL-2, IL-6, CCL2, фактор некроза опухолей- α и трансформирующего ростового фактора- β , синтезируемых в тучных клетках [6, 57, 58]. Это свидетельствует в пользу участия мастоцитов в процессе воспаления.

При этом некоторые из выделяемых мастоцитами медиаторов, такие, например, как гистамин, хемокин CCL2, ферменты трансглутаминаза-2, матриксная металлопротеиназа-3, мышечные протеазы тучных клеток-6 и -7 (ММСП-6 и -7), способны непосредственно вызывать избирательную дегенерацию nigralных дофаминергических нейронов или способствовать ее развитию [56, 57]. В согласии с этим экспериментально индуцированное снижение количества мастоцитов приводит к уменьшению количества нейронов, дегенерирующих под действием нейротоксина МФП⁺ [59]. Эти данные свидетельствуют, что повышенная активность тучных клеток может усиливать процесс нейродегенерации в черной субстанции, вызванной избирательным дофаминергическим нейротоксином в эксперименте, или даже непосредственно вызывать дегенерацию нейронов. Однако пока это только гипотеза, которая основана на немногочисленных экспериментальных данных и имеет серьезные спорные моменты, главный из которых тот, что тучные клетки не были выявлены в черной субстанции человека и крайне редко наблюдались у экспериментальных животных. Вследствие этого вопрос о возможной роли тучных клеток в патогенезе болезни Паркинсона необходимо продолжить изучать.

Минимальное количество данных указывает на вероятное участие нейровоспаления в патогенезе **хореи Гентингтона** и причастность к данному процессу тучных клеток [60, 61].

В 1993 г. впервые было показано и позже подтверждено, что **депрессия** сопровождается активацией иммунной системы. Это выражается в увеличении количества маркеров воспалительного процесса в организме [62]. Затем появились гипотезы о том, что именно воспаление лежит в основе патогенеза депрессивных расстройств, включая большое депрессивное расстройство [по американской классификации (DSM-5) — *major depressive disorder*], а непосредственной их причиной является увеличение количества провоспалительных цитокинов в организме. Эти утверждения основаны на нескольких группах данных. Во-первых, при депрессии в крови и спинномозговом ликворе значительно возрастает концентрация маркеров воспаления (интерлейкины IL-1, IL-6, IL-10, IL-17A и фактор некроза опухолей- α , а также С-реактивный белок) [63–68], а у трети больных большим депрессивным расстройством наблюдается характерные для воспаления нарушения химического и клеточного состава спинномозговой жидкости [69]. Повышенный уровень фактора некроза опухолей был обнаружен также в префронтальной коре больных депрессией [70]. С этими данными согласуются сообщения о том, что прием противовоспалительных препаратов ведет к снижению риска развития депрессии и может быть использован для ее лечения [71–73], в то время как антидепрессивные препараты оказываются эффективными при лечении атопических дерматитов, развитие которых тесно связано с повышенной активностью мастоцитов [74].

Во-вторых, многие хронические воспалительные заболевания сопровождаются депрессивным состоянием [75, 76], а активация иммунной системы человека инъекцией малой дозы сальмонеллезного эндотоксина вызывает увеличение в крови концентрации провоспалительных цитокинов и сопровождается симптомами депрессии: подавленным настроением, беспокойством, когнитивными нарушениями [77].

В-третьих, симптомы депрессии наблюдаются у пациентов после введения цитокинов интерферона- α или IL-2 (для лечения гепатита С и онкологических заболеваний) [78, 79]. Характерно, что депрессия, вызванная провоспалительными цитокинами у людей, купируется антидепрессантами [80], точно так же, как и в случае «классической» депрессии, что свидетельствует в пользу того, что оба вида депрессии обладают общим механизмом патогенеза, связанным с воспалительным процессом в организме в целом и в ЦНС в частности. Важно отметить, что используемые в клинической практике антидепрессанты оказывают

выраженный противовоспалительный эффект, в результате чего при достижении ремиссии концентрация провоспалительных цитокинов в крови снижается [66], в то время как при отсутствии лечебного эффекта не снижается и уровень маркеров воспаления в крови [81].

Приведенные факты указывают на участие в патогенезе депрессии нейровоспаления, вызванного провоспалительными цитокинами. Тучные клетки наряду с другими иммунокомпетентными клетками продуцируют и выделяют провоспалительные цитокины, вызывающие депрессивное состояние, но каков реальный вклад мастоцитов вообще и внутримозговых мастоцитов в частности в индукцию нейровоспаления и развитие депрессии, пока не ясно. В пользу участия мастоцитов в патогенезе депрессии свидетельствуют клинические данные о двух болезнях, связанных с тучными клетками: мастоцитоз, характеризующийся активацией и увеличением количества тучных клеток в тканях организма, и синдром активации тучных клеток, при котором количество мастоцитов не увеличивается, но их функциональная активность (выброс медиаторов) резко возрастает. Оба заболевания, помимо соматических нарушений, сопровождаются депрессией, которая отмечается у большинства (до 70 %) больных, при этом в крови наблюдаются те же биохимические изменения, что и при большом депрессивном расстройстве, а магнитно-резонансная диагностика позволяет выявить структурные нарушения в головном мозге, характерные для депрессии [82, 83].

Некоторые другие косвенные свидетельства также указывают на вероятное участие внутримозговых мастоцитов в патогенезе депрессии. Известно, что в головном мозге больных депрессией снижено связывание лигандов гистаминовыми рецепторами, а гистамин играет важную роль в регуляции нейровоспаления. Кроме того, эндогенный гистамин обладает антидепрессивными свойствами (в экспериментальных моделях), и действие антидепрессантов частично реализуется связыванием с гистаминовыми рецепторами H_1 и H_2 [84, 85]. Эти данные указывают на причастность гистаминергической системы мозга как к нейровоспалению, так и к развитию депрессии, а поскольку в тучных клетках содержится значительная часть гистамина в головном мозге, резонно предположить, что в процессах нейровоспаления и развитии депрессии играет свою роль гистамин внутримозговых тучных клеток.

Таким образом, патогенез депрессии тесно связан или, что очень вероятно, вызван воспалением в организме и головном мозге при непосредственном участии иммунокомпетентных

клеток, в том числе внутримозговых мастоцитов.

Сходные данные можно привести о роли нейровоспаления и тучных клеток в патогенезе **шизофрении**. Известно, что в основе шизофрении лежит воспалительный процесс, который сопровождается увеличением концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. В острой фазе шизофрении (как и при депрессии) в крови повышены концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, фактора некроза опухолей- α , С-реактивного белка, а также трансформирующего ростового фактора- β [67, 86], а успешная антипсихотическая терапия нормализует концентрации как минимум IL-1 β , IL-6 и трансформирующего ростового фактора- β [65]. Кроме этого, в спинномозговом ликворе обнаружена повышенная концентрация IL-1 β , IL-6 и IL-8 [68]. Исходя из этих данных предпринимались попытки лечения шизофрении противовоспалительными (в первую очередь нестероидными противовоспалительными) препаратами, которые дали умеренно позитивные результаты [87].

Приведенные факты свидетельствуют, что воспалительный процесс характерен для шизофрении, причем изменения наблюдаются не только в крови, но и в ликворе, что указывает на нарушение функционирования иммунокомпетентных клеток в ЦНС. Набор провоспалительных цитокинов, концентрация которых изменена при этом заболевании, характерен для тучных клеток, и можно предполагать участие их в нейровоспалении, происходящем при шизофрении.

Аутизм (расстройство аутистического спектра согласно DSM-5) связан с нарушением функционирования иммунной системы и характеризуется выраженными признаками нейровоспаления. Есть основания полагать, что расстройство аутистического спектра развивается в эмбриональный период и связано с гиперфункцией иммунной системы будущей матери. Так, у женщин, страдавших заболеваниями, связанными с нарушением иммунной системы, такими как астма, атопический дерматит, сенная лихорадка, мастоцитоз и другие, в период беременности, значительно возрастает риск рождения ребенка с аутизмом [88]. В сыворотке крови беременных, у детей которых позже было диагностировано аутистическое расстройство, обнаружена повышенная концентрация интерлейкинов IL-4 и IL-5 на 15–19-й неделе беременности, а в амниотической жидкости повышен уровень IL-4, IL-10 и факторов некроза опухолей- α и - β [89, 90]. Эти факты согласуются с гипотезами о возможной роли перинатального стресса в патогенезе

аутизма: поскольку материнские цитокины проходят через гематоплацентарный барьер, они могут попасть в мозг плода в избыточном количестве и оказать как прямое влияние на развитие нервной системы плода, так и опосредованное, изменяя активность микроглии и мастоцитов и спровоцировав выделение ими провоспалительных и нейротоксичных медиаторов, повышенная концентрация которых ведет к аномальному развитию нервной системы плода и может способствовать развитию аутизма [88, 89, 91].

У детей с расстройством аутистического спектра также повышен уровень интерлейкинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-16 и IL-17A в сыворотке крови, причем их концентрация коррелирует с тяжестью заболевания [92, 93]. Уровень провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и фактора некроза опухолей- α повышен не только в крови, но и в цереброспинальной жидкости больных детей [94, 95], что указывает на активацию иммунных клеток в ЦНС. Более того, увеличенное количество IL-6, IL-8 и TNF- α было обнаружено в лобной коре мозга [96], IL-6 и IL-10 — в передней поясной извилине [94], а повышенная экспрессия IL-6 выявлена в мозжечке [97], что свидетельствует о наличии нейровоспаления при аутистическом расстройстве и позволяет предполагать его участие в патогенезе данного заболевания.

Важно отметить, что большинство белков — маркеров воспаления, концентрация которых повышена при аутистическом расстройстве, синтезируется в мастоцитах (а также в некоторых других клетках, участвующих в иммунных реакциях), что указывает на их возможное вовлечение в патогенез заболевания. Это подтверждает и тот факт, что у детей с мастоцитозом аутизм встречается многократно чаще [98], и, наоборот, аутистичные дети значительно чаще страдают аллергией, в формировании которой ведущую роль играют тучные клетки [99]. Приведенные факты вместе с данными об изменении уровней провоспалительных цитокинов, которые могут быть синтезированы тучными клетками, позволили предположить, что «аутизм — это аллергия мозга», в развитии которой (как и всякой аллергии) ключевую роль играет гиперактивация тучных клеток [100, 101]. Однако пока эта гипотеза недостаточно обоснована, чтобы стать общепринятой теорией.

Получены немногочисленные данные, что **синдром дефицита внимания и гиперактивности** также связан с развитием нейровоспаления при участии тучных клеток [102].

Мигрень — периодические приступы сильной пульсирующей, обычно унилатеральной

головной боли — согласно международной классификации головной боли относится к первичным головным болям. За более чем вековой период исследований было выдвинуто множество гипотез, объясняющих возникновение мигрени, но патогенез заболевания остается до конца не выясненным. Тем не менее к настоящему времени сформировалась общая схема возникновения мигренозных болей, к которой склоняется большинство исследователей и которая связана с возбуждением (по неизвестной пока причине) нейронов тройничного нерва, посылающих свои отростки к различным частям головы, в том числе в твердую мозговую оболочку, и активацией тучных клеток, которые во множестве располагаются в твердой мозговой оболочке головного мозга человека [103]. В твердой мозговой оболочке окончания тригеминальных волокон (С-волокна) выделяют ряд нейропептидов — вещество Р, CGRP, нейрокинин А, вазоинтестинальный пептид, пептид, активирующий гипофизарную аденилатциклазу, а также гистамин, окись азота и аденозинтрифосфат, которые приводят к локальной вазодилатации и активации многочисленных дуральных тучных клеток [103, 104]. Активированные тучные клетки дегранулируют, выделяя множество медиаторов, которые совместно с пептидами, выделившимися из окончаний тригеминальных волокон, вызывают воспаление твердой мозговой оболочки и ее сосудов и возбуждают окончания ноцицептивных афферентных волокон (Аδ-волокна) [105, 106]. Эта общая схема подтверждается и дополняется результатами множества исследований, проведенных с использованием различных подходов и методов. Так, результаты изучения биопсии мозга больных, страдавших головными болями, показали, что на той стороне, на которой были боли, наблюдаются скопления дегранулирующих тучных клеток вокруг височной артерии [107], а дегрануляция тучных клеток, как установлено, повышает активность и чувствительность менингеальных ноцицепторов и вызывает головную боль мигренозного типа [108]. При дисфункции тучных клеток характерным симптомом являются головные боли: ими страдают до $\frac{2}{3}$ больных мастоцитозом и синдромом активации тучных клеток, причем в каждом третьем случае боли можно определить как мигренозные [20, 83]. Фармакологическое ингибирование дегрануляции дуральных тучных клеток препятствует развитию мигрени [109].

Известно также, что приступы мигрени и первичных головных болей сопровождаются значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-10 и фактором

некроза опухолей- α , а также гистамина и эндотелина-1 в крови и в цереброспинальной жидкости [110–112], что свидетельствует о наличии воспалительного процесса при мигрени. Согласуется с этими данными и информация о том, что нестероидные противовоспалительные препараты помогают в борьбе с мигренью [113, 114]. Важно, что если указанные цитокины характерны не только для мастоцитов, но и для других иммунокомпетентных и защитных клеток, то гистамин является основным медиатором именно тучных клеток. Более того, у детей, страдающих мигренью, в моче обнаружен повышенный уровень триптазы — фермента — маркера мастоцитов. Характерно, что лечебная релаксация, успокаивающая головную боль, понижала и концентрацию триптазы в моче [115]. Эти данные, хорошо согласующиеся друг с другом, свидетельствуют об активации менингеальных тучных клеток при мигрени и первичных головных болях, причем интенсивность головных болей коррелирует с уровнем активности мастоцитов.

Какие из медиаторов мастоцитов могут вызывать альгогенный эффект? Хорошо известно, что головную боль вызывает гистамин [112, 116, 117], причем его действие опосредуется через гистаминовые H₁-рецепторы и потому именно H₁-антагонисты могут купировать приступы мигрени [118]. IL-1 β и фактор некроза опухолей также повышают активность и чувствительность менингеальных ноцицепторов [119]. Дегрануляция мастоцитов твердой мозговой оболочки может быть индуцирована различными факторами, такими как гормоны стресса, некоторые продукты питания, доноры окиси азота, окислительный стресс и сильные сенсорные стимулы, — и все они, как хорошо известно, вызывают приступы мигрени [120]. Недавно было доказано, что альгогенный эффект дегрануляции тучных клеток твердой мозговой оболочки опосредован PAR2 — рецептором, экспрессирующимся на дуральных афферентах нейронов ядра тройничного нерва и специфически активируемым сериновыми протеазами триптазой, трипсином и эластазой, которые выделяются тучными клетками [108]. Эти данные открывают новые перспективы для фармакологического подавления мигрени.

Заключение

Все больше данных указывает на то, что воспаление в ЦНС представляет собой ключевой патофизиологический компонент развития многих нервных и психических заболеваний. Важнейшей группой клеток, регулирующих нейровоспаление, являются мастоциты мозга.

Они воспринимают сигналы о патогенах через разнообразные рецепторы и вместе с микроглиями инициируют воспалительную реакцию в головном и спинном мозге. В некоторых случаях по неустановленной причине нейровоспаление выходит из-под контроля, становится хроническим и может вести к нейродегенерации. Именно такой общий механизм патогенеза, возможно, характерен для рассеянного и бокового амиотрофического склероза, болезни Альцгеймера, мигрени, депрессии, шизофрении, расстройства аутистического спектра и болезни Паркинсона. Наиболее доказана роль тучных клеток в нейровоспалении при рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера, боковом амиотрофическом склерозе и мигрени. Данные о значении нейровоспаления и тучных клеток в развитии нервно-психических заболеваний служат основой для разработки новых подходов к их фармакологическому лечению и профилактики.

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено в рамках темы государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. И.П. Григорьев — подбор и анализ литературы, написание, редактирование. Д.Э. Коржевский — анализ литературы, написание, редактирование.

Список литературы

- Komi E.A.D., Wohrl S., Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2020. Vol. 58, No. 3. P. 342–365. DOI: 10.1007/s12016-019-08769-2
- Mukai K., Tsai M., Saito H., Galli S.J. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors // Immunol. Rev. 2018. Vol. 282, No. 1. P. 121–150. DOI: 10.1111/imir.12634
- Neumann J. Ueber das Vorkommen der sogenannten "Mastzellen" bei pathologischen Veränderungen des Gehirns // Archiv. f. Pathol. Anat. 1890. Vol. 122. P. 378–380. DOI: 10.1007/bf01884453
- Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Тучные клетки в головном мозге позвоночных — локализация и функции // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2021. Т. 57, № 1. С. 17–31. DOI: 10.31857/S0044452921010046
- Fiala M., Chattopadhyay M., La Cava A. et al. IL-17A is increased in the serum and in spinal cord CD8 and mast cells of ALS patients // J. Neuroinflammation. 2010. Vol. 7. P. 76. DOI: 10.1186/1742-2094-7-76
- Kempuraj D., Thangavel R., Selvakumar G.P. et al. Mast cell proteases activate astrocytes and glia-neurons and release interleukin-33 by activating p38 and ERK1/2 MAPKs and NF-κB // Mol. Neurobiol. 2019. Vol. 56, No. 3. P. 1681–1693. DOI: 10.1007/s12035-018-1177-7
- Dong H., Zhang X., Wang Y. et al. Suppression of brain mast cells degranulation inhibits microglial activation and central nervous system inflammation // Mol. Neurobiol. 2017. Vol. 54, No. 2. P. 997–1007. DOI: 10.1007/s12035-016-9720-x
- Zhang X., Wang Y., Dong H. et al. Induction of microglial activation by mediators released from mast cells // Cell. Physiol. Biochem. 2016. Vol. 38, No. 4. P. 1520–1531. DOI: 10.1159/000443093
- Kempuraj D., Mentor S., Thangavel R. et al. Mast cells in stress, pain, blood-brain barrier, neuroinflammation and Alzheimer's disease // Front. Cell. Neurosci. 2019. Vol. 13. P. 54. DOI: 10.3389/fncel.2019.00054
- Ribatti D. The crucial role of mast cells in blood-brain barrier alterations // Exp. Cell. Res. 2015. Vol. 338, No. 1. P. 119–125. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.05.013
- Pinke K.H., Zorzella-Pezavento S.F.G., Lara V.S., Sartori A. Should mast cells be considered therapeutic targets in multiple sclerosis? // Neural. Regen. Res. 2020. Vol. 15, No. 11. P. 1995–2007. DOI: 10.4103/1673-5374.282238
- Sandhu J.K., Kulka M. Decoding mast cell-microglia communication in neurodegenerative diseases // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22, No. 3. P. 1093. DOI: 10.3390/ijms22031093
- Ibrahim M.Z.M., Reder A.T., Lawand R. et al. The mast cells of the multiple sclerosis brain // J. Neuroimmunol. 1996. Vol. 70, No. 2. P. 131–138. DOI: 10.1016/S0165-5728(96)00102-6
- Krüger P.G. Multiple sclerosis: a mast cell mediated psychosomatic disease? // World J. Neurosci. 2018. Vol. 8, No. 4. P. 444–453. DOI: 10.4236/wjns.2018.84035
- Conti P., Kempuraj D. Important role of mast cells in multiple sclerosis // Mult. Scler. Relat. Disord. 2016. Vol. 5. P. 77–80. DOI: 10.1016/j.msard.2015.11.005
- Skaper S.D., Facci L., Zusso M., Giusti P. An inflammation-centric view of neurological disease: beyond the neuron // Front. Cell. Neurosci. 2018. Vol. 12. P. 72. DOI: 10.3389/fncel.2018.00072
- Kim D.Y., Jeoung D., Ro J.Y. Signaling pathways in the activation of mast cells cocultured with astrocytes and colocalization of both cells in experimental allergic encephalomyelitis // J. Immunol. 2010. Vol. 185, No. 1. P. 273–283. DOI: 10.4049/jimmunol.1000991
- Letourneau R., Rozniecki J.J., Dimitriadou V., Theoharides T.C. Ultrastructural evidence of brain mast cell activation without degranulation in monkey experimental allergic encephalomyelitis // J. Neuroimmunol. 2003. Vol. 145, No. 1–2. P. 18–26. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2003.09.004
- Rodrigues F., Edjlali M., Georgin-Lavialle S. et al. Neuroinflammatory disorders and mastocytosis: A possible association? // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019. Vol. 7, No. 8. P. 2878–2881.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.033
- Smith J.H., Butterfield J.H., Pardanani A. et al. Neurologic symptoms and diagnosis in adults with mast cell disease // Clin. Neurol. Neurosurg. 2011. Vol. 113, No. 7. P. 570–574. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.05.002
- Brown M.A., Weinberg R.B. Mast cells and innate lymphoid cells: underappreciated players in CNS autoimmune demy-

- elinating disease // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 514. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00514
22. Li H., Nourbakhsh B., Safavi F. et al. Kit (W-sh) mice develop earlier and more severe experimental autoimmune encephalomyelitis due to absence of immune suppression // *J. Immunol.* 2011. Vol. 187, No. 1. P. 274–282. DOI: 10.4049/jimmunol.1003603
 23. Medic N., Lorenzon P., Vita F. et al. Mast cell adhesion induces cytoskeletal modifications and programmed cell death in oligodendrocytes // *J. Neuroimmunol.* 2009. Vol. 218, No. 1–2. P. 57–66. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.10.011
 24. Russi A.E., Walker-Caulfield M.E., Brown M.A. Mast cell inflammasome activity in the meninges regulates EAE disease severity // *Clin. Immunol.* 2018. Vol. 189. P. 14–22. DOI: 10.1016/j.clim.2016.04.009
 25. Batoulis H., Addicks K., Kuerten S. Emerging concepts in autoimmune encephalomyelitis beyond the CD4/T(H)1 paradigm // *Ann. Anat.* 2010. Vol. 192, No. 4. P. 179–193. DOI: 10.1016/j.aanat.2010.06.006
 26. Holman D.W., Klein R.S., Ransohoff R.M. The blood-brain barrier, chemokines and multiple sclerosis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011. Vol. 1812, No. 2. P. 220–230. DOI: 10.1016/j.bbdis.2010.07.019
 27. Russi A.E., Walker-Caulfield M.E., Guo Y. et al. Meningeal mast cell-T cell crosstalk regulates T cell encephalitogenicity // *J. Autoimmun.* 2016. Vol. 73. P. 100–110. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.06.015
 28. Adzemovic M.V., Zeitelhofer M., Eriksson U. et al. Imatinib ameliorates neuroinflammation in a rat model of multiple sclerosis by enhancing blood-brain barrier integrity and by modulating the peripheral immune response // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 2. P. e56586. DOI: 10.1371/journal.pone.0056586
 29. Folch J., Petrov D., Etcheto M. et al. Masitinib for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease // *Expert. Rev. Neurother.* 2015. Vol. 15, No. 6. P. 587–596. DOI: 10.1586/14737175.2015.1045419
 30. Giovannoni G., Comi G., Cook S. et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362, No. 5. P. 416–426. DOI: 10.1056/NEJMoa0902533
 31. Menzfeld C., John M., van Rossum D. et al. Tyrphostin AG126 exerts neuroprotection in CNS inflammation by a dual mechanism // *Glia.* 2015. Vol. 63, No. 6. P. 1083–1099. DOI: 10.1002/glia.22803
 32. Montalban X., Arnold D.L., Weber M.S. et al. Placebo-controlled trial of an oral BTK inhibitor in multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380, No. 25. P. 2406–2417. DOI: 10.1056/NEJMoa1901981
 33. Pinke K.H., Zorzella-Pezavento S.F.G., de Campos Fraga-Silva T.F. et al. Calming down mast cells with ketotifen: a potential strategy for multiple sclerosis therapy? // *Neurotherapeutics.* 2020. Vol. 17, No. 1. P. 218–234. DOI: 10.1007/s13311-019-00775-8
 34. Yong H.Y., McKay K.A., Daley C.G.J., Tremlett H. Drug exposure and the risk of multiple sclerosis: A systematic review // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2018. Vol. 27, No. 7. P. 133–139. DOI: 10.1002/pds.4357
 35. Maslinska D., Laure-Kamionowska M., Maslinski K.T. et al. Distribution of tryptase-containing mast cells and metallothionein reactive astrocytes in human brains with amyloid deposits // *Inflamm. Res.* 2007. Vol. 56 Suppl 1. P. S17–S18. DOI: 10.1007/s00011-006-0508-8
 36. Harcha P.A., Vargas A., Yi C. et al. Hemichannels are required for amyloid β -peptide-induced degranulation and are activated in brain mast cells of APPswe/PS1dE9 mice // *J. Neurosci.* 2015. Vol. 35, No. 25. P. 9526–9538. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3686-14.2015
 37. Swardfager W., Lanctot K., Rothenburg L. et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease // *Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 68, No. 10. P. 930–941. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.06.012
 38. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Хайлов Н.А. и др. Роль цитокинов в консолидации памяти // *Успехи современной биологии.* 2015. № 5. С. 419–436.
 39. Zhang X., Yao H., Qian Q. et al. Cerebral mast cells participate in postoperative cognitive dysfunction by promoting astrocyte activation // *Cell. Physiol. Biochem.* 2016. Vol. 40, No. 1–2. P. 104–116. DOI: 10.1159/000452528
 40. Gupta P.P., Pandey R.D., Jha D. et al. Role of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Am. J. Alzheimers Dis. Other. Dement.* 2015. Vol. 30, No. 2. P. 178–182. DOI: 10.1177/1533317514542644
 41. McGeer P.L., Guo J.P., Lee M. et al. Alzheimer's disease can be spared by nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *J. Alzheimers Dis.* 2018. Vol. 62, No. 3. P. 1219–1222. DOI: 10.3233/JAD-170706
 42. Safety and efficacy study of ALZT-OP1 in subjects with evidence of early Alzheimer's disease (COGNITE). Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02547818>. Дата обращения: 21.06. 2021.
 43. Graves M.C., Fiala M., Dinglasan L.A. et al. Inflammation in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord and brain is mediated by activated macrophages, mast cells and T cells // *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 2004. Vol. 5, No. 4. P. 213–219. DOI: 10.1080/14660820410020286
 44. Jones M.K., Nair A., Gupta M. Mast cells in neurodegenerative disease // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 171. DOI: 10.3389/fncel.2019.00171
 45. Rodrigues M.C., Hernandez-Ontiveros D.G., Louis M.K. et al. Neurovascular aspects of amyotrophic lateral sclerosis // *Int. Rev. Neurobiol.* 2012. Vol. 102. P. 91–106. DOI: 10.1016/B978-0-12-386986-9.00004-1
 46. Kempuraj D., Thangavel R., Selvakumar G.P. et al. Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration // *Front. Cell. Neurosci.* 2017. Vol. 11. P. 216. DOI: 10.3389/fncel.2017.00216
 47. Trias E., King P.H., Si Y. et al. Mast cells and neutrophils mediate peripheral motor pathway degeneration in ALS // *JCI Insight.* 2018. Vol. 3, No. 19. P. e123249. DOI: 10.1172/jci.insight.123249
 48. Kuhle J., Lindberg R.L., Regeniter A. et al. Increased levels of inflammatory chemokines in amyotrophic lateral sclerosis // *Eur. J. Neurol.* 2009. Vol. 16, No. 6. P. 771–774. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02560.x

49. Mitchell R.M., Freeman W.M., Randazzo W.T. et al. A CSF biomarker panel for identification of patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Neurology*. 2009. Vol. 72, No. 1. P. 14–19. DOI: 10.1212/01.wnl.0000333251.36681.a5
50. Rentzos M., Rombos A., Nikolaou C. et al. Interleukin-15 and interleukin-12 are elevated in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Eur. Neurol.* 2010. Vol. 63, No. 5. P. 285–290. DOI: 10.1159/000287582
51. Granucci E.J., Griciu A., Mueller K.A. et al. Cromolyn sodium delays disease onset and is neuroprotective in the SOD1(G93A) Mouse Model of amyotrophic lateral sclerosis // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. P. 17728. DOI: 10.1038/s41598-019-53982-w
52. Theoharides T.C., Tsilioni I. Amyotrophic lateral sclerosis, neuroinflammation, and cromolyn // *Clin. Ther.* 2020. Vol. 42, No. 3. P. 546–549. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.01.010
53. Mora J.S., Genge A., Chio A. et al. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial // *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 2020. Vol. 21, No. 1–2. P. 5–14. DOI: 10.1080/21678421.2019.1632346
54. Guzman-Martinez L., Maccioni R.B., Andrade V. et al. Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 1008. DOI: 10.3389/fphar.2019.01008
55. Schwab A.D., Thurston M.J., Machhi J. et al. Immunotherapy for Parkinson's disease // *Neurobiol. Dis.* 2020. Vol. 137. P. 104760. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104760
56. Hong G.U., Cho J.W., Kim S.Y. et al. Inflammatory mediators resulting from transglutaminase 2 expressed in mast cells contribute to the development of Parkinson's disease in a mouse model // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018. Vol. 358. P. 10–22. DOI: 10.1016/j.taap.2018.09.003
57. Kempuraj D., Thangavel R., Fattal R. et al. Mast cells release chemokine CCL2 in response to parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-pyridinium (MPP(+)) // *Neurochem. Res.* 2016. Vol. 41, No. 5. P. 1042–1049. DOI: 10.1007/s11064-015-1790-z
58. Liu J.Q., Chu S.F., Zhou X. et al. Role of chemokines in Parkinson's disease // *Brain Res. Bull.* 2019. Vol. 152. P. 11–18. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.05.020
59. Selvakumar G.P., Ahmed M.E., Thangavel R. et al. A role for glia maturation factor dependent activation of mast cells and microglia in MPTP induced dopamine loss and behavioural deficits in mice // *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 87. P. 429–443. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.01.013
60. Jones M.K., Nair A., Gupta M. Mast cells in neurodegenerative disease // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 171. DOI: 10.3389/fncel.2019.00171
61. Moller T. Neuroinflammation in Huntington's disease // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2010. Vol. 117, No. 8. P. 1001–1008. DOI: 10.1007/s00702-010-0430-7
62. Maes M. A review on the acute phase response in major depression // *Rev. Neurosci.* 1993. Vol. 4, No. 4. P. 407–416. DOI: 10.1515/REVNEURO.1993.4.4.407
63. Enache D., Pariante C.M., Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue // *Brain Behav. Immun.* 2019. Vol. 81. P. 24–40. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.06.015
64. Eswarappa M., Neylan T.C., Whooley M.A. et al. Inflammation as a predictor of disease course in posttraumatic stress disorder and depression: A prospective analysis from the Mind Your Heart Study // *Brain Behav. Immun.* 2019. Vol. 75. P. 220–227. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.10.012
65. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression // *Mol. Psychiatry*. 2016. Vol. 21, No. 12. P. 1696–1709. DOI: 10.1038/mp.2016.3
66. Hiles S.A., Baker A.L., de Malmanche T., Attia J. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis // *Psychol. Med.* 2012. Vol. 42, No. 10. P. 2015–2026. DOI: 10.1017/S0033291712000128
67. Milenkovic V.M., Stanton E.H., Nothdurfter C. et al. The role of chemokines in the pathophysiology of major depressive disorder // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, No. 9. P. 2283. DOI: 10.3390/ijms20092283
68. Wang A.K., Miller B.J. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression // *Schizophr. Bull.* 2018. Vol. 44, No. 1. P. 75–83. DOI: 10.1093/schbul/sbx035
69. Müller N. Immunology of major depression // *Neuroimmunomodulation*. 2014. Vol. 21, No. 2–3. P. 123–130. DOI: 10.1159/000356540
70. Dean B., Tawadros N., Scarr E., Gibbons A.S. Regionally-specific changes in levels of tumour necrosis factor in the dorsolateral prefrontal cortex obtained post-mortem from subjects with major depressive disorder // *J. Affect. Disord.* 2010. Vol. 120, No. 1–3. P. 245–248. DOI: 10.1016/j.jad.2009.04.027
71. Kessing L.V., Rytgaard H.C., Gerds T.A. et al. New drug candidates for depression – a nationwide population-based study // *Acta. Psychiatr. Scand.* 2019. Vol. 139, No. 1. P. 68–77. DOI: 10.1111/acps.12957
72. Fourrier C., Sampson E., Mills N.T., Baune B.T. Anti-inflammatory treatment of depression: study protocol for a randomised controlled trial of vortioxetine augmented with celecoxib or placebo // *Trials*. 2018. Vol. 19, No. 1. P. 447. DOI: 10.1186/s13063-018-2829-7
73. Quinn A.L., Dean O.M., Davey C.G. et al. Youth Depression Alleviation-Augmentation with an anti-inflammatory agent (YoDA-A): protocol and rationale for a placebo-controlled randomized trial of rosuvastatin and aspirin // *Early Interv. Psychiatry*. 2018. Vol. 12, No. 1. P. 45–54. DOI: 10.1111/eip.12280
74. Suarez A.L., Feramisco J.D., Koo J., Steinhoff M. Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates // *Acta. Derm. Venereol.* 2012. Vol. 92, No. 1. P. 7–15. DOI: 10.2340/00015555-1188
75. Häuser W., Janke K.H., Klump B., Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: com-

- parisons with chronic liver disease patients and the general population // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2011. Vol. 17, No. 2. P. 621–632. DOI: 10.1002/ibd.21346
76. Maes M., Kubera M., Obuchowicz E. et al. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways // *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2011. Vol. 32, No. 1. P. 7–24.
 77. DellaGioia N., Hannestad J. A critical review of human endotoxin administration as an experimental paradigm of depression // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. Vol. 34, No. 1. P. 130–143. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.014
 78. Borsini A., Pariante C.M., Zunszain P.A. et al. The role of circulatory systemic environment in predicting interferon-alpha-induced depression: The neurogenic process as a potential mechanism // *Brain Behav. Immun.* 2019. Vol. 81. P. 220–227. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.06.018
 79. Capuron L., Ravaut A., Miller A.H., Dantzer R. Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy // *Brain Behav. Immun.* 2004. Vol. 18, No. 3. P. 205–213. DOI: 10.1016/j.bbi.2003.11.004
 80. Capuron L., Hauser P., Hinze-Selch D. et al. Treatment of cytokine-induced depression // *Brain Behav. Immun.* 2002. Vol. 16, No. 5. P. 575–580. DOI: 10.1016/S0889-1591(02)00007-7
 81. Eller T., Vasar V., Shlik J., Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 32, No. 2. P. 445–450. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.09.015
 82. Boddaert N., Salvador A., Chandesris M.O. et al. Neuroimaging evidence of brain abnormalities in mastocytosis // *Transl. Psychiatry.* 2017. Vol. 7, No. 8. P. e1197. DOI: 10.1038/tp.2017.137
 83. Georgin-Lavialle S., Gaillard R., Moura D., Hermine O. Mastocytosis in adulthood and neuropsychiatric disorders // *Transl. Res.* 2016. Vol. 174. P. 77–85.e1. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.03.013
 84. Kano M., Fukudo S., Tashiro A. et al. Decreased histamine H1 receptor binding in the brain of depressed patients // *Eur. J. Neurosci.* 2004. Vol. 20, No. 3. P. 803–810. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03540.x
 85. Lamberti C., Ipponi A., Bartolini A. et al. Antidepressant-like effects of endogenous histamine and of two histamine H1 receptor agonists in the mouse forced swim test // *Br. J. Pharmacol.* 1998. Vol. 123, No. 7. P. 1331–1336. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701740
 86. Ушаков В.Л., Малашенкова И.К., Крынский С.А. и др. Базовая когнитивная архитектура, системное воспаление и иммунная дисфункция при шизофрении // *Современные технологии в медицине.* 2019. Т. 11, № 3. С. 32–40. DOI: 10.17691/stm2019.11.3.04
 87. Pandurangi A.K., Buckley P.F. Inflammation, antipsychotic drugs, and evidence for effectiveness of anti-inflammatory agents in schizophrenia // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2020. Vol. 44. P. 227–244. DOI: 10.1007/7854_2019_91
 88. Angelidou A., Asadi S., Alysandratos K.D. et al. Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism-review and proposal // *BMC Pediatr.* 2012. Vol. 12. P. 89. DOI: 10.1186/1471-2431-12-89
 89. Abdallah M.W., Larsen N., Grove J. et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders // *World J. Biol. Psychiatry.* 2013. Vol. 14, No. 7. P. 528–538. DOI: 10.3109/15622975.2011.639803
 90. Goines P.E., Croen L.A., Braunschweig D. et al. Increased midgestational IFN- γ , IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: A case-control study // *Mol. Autism.* 2011. Vol. 2. P. 13. DOI: 10.1186/2040-2392-2-13
 91. Ferretti C.J., Hollander E. The role of inflammation in autism spectrum disorder // *Immunology and Psychiatry. Current topics in neurotoxicity.* Ed. by N. Møller, A.M. Myint, M. Schwarz. Cham: Springer, 2015. Vol. 8. P. 275–312. DOI: 10.1007/978-3-319-13602-8_14
 92. Ahmad S.F., Ansari M.A., Nadeem A. et al. Elevated IL-16 expression is associated with development of immune dysfunction in children with autism // *Psychopharmacology (Berl).* 2019. Vol. 236, No. 2. P. 831–838. DOI: 10.1007/s00213-018-5120-4
 93. Siniscalco D., Schultz S., Brigida A.L., Antonucci N. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders // *Pharmaceuticals (Basel).* 2018. Vol. 11, No. 2. P. 56. DOI: 10.3390/ph11020056
 94. Chez M.G., Dowling T., Patel P.B. et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of autistic children // *Pediatr. Neurol.* 2007. Vol. 36, No. 6. P. 361–365. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.01.012
 95. Vargas D.L., Nascimbene C., Krishnan C. et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 57, No. 1. P. 67–81. DOI: 10.1002/ana.20315
 96. Li X., Chauhan A., Sheikh A.M. et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients // *J. Neuroimmunol.* 2009. Vol. 207, No. 1–2. P. 111–116. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.12.002
 97. Wei H., Zou H., Sheikh A.M. et al. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation // *J. Neuroinflammation.* 2011. Vol. 8. P. 52. DOI: 10.1186/1742-2094-8-52
 98. Theoharides T.C. Autism spectrum disorders and mastocytosis // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2009. Vol. 22, No. 4. P. 859–865. DOI: 10.1177/039463200902200401
 99. Theoharides T.C., Tsilioni I., Patel A.B., Doyle R. Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders // *Transl. Psychiatry.* 2016. Vol. 6, No. 6. P. e844. DOI: 10.1038/tp.2016.77
 100. Theoharides T.C. Is a subtype of autism an 'allergy of the brain'? // *Clin. Ther.* 2013. Vol. 35, No. 5. P. 584–591. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.04.009
 101. Theoharides T.C., Stewart J.M., Panagiotidou S., Melamed I. Mast cells, brain inflammation and autism // *Eur. J. Pharmacol.* 2016. Vol. 778. P. 96–102. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.086
 102. Song Y., Lu M., Yuan H. et al. Mast cell-mediated neuroinflammation may have a role in attention deficit hyperactivity disorder (Review) // *Exp. Ther. Med.* 2020. Vol. 20, No. 2. P. 714–726. DOI: 10.3892/etm.2020.8789
 103. Rozniecki J.J., Dimitriadou V., Lambrecht-Hall M. et al. Morphological and functional demonstration of rat

- dura mater mast cell–neuron interactions *in vitro* and *in vivo* // *Brain Res.* 1999. Vol. 849, No. 1–2. P. 1–15. DOI: 10.1016/S0006-8993(99)01855-7
104. Koroleva K., Gafurov O., Guselnikova V. et al. Meningeal mast cells contribute to ATP-induced nociceptive firing in trigeminal nerve terminals: direct and indirect purinergic mechanisms triggering migraine pain // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 195. DOI: 10.3389/fncel.2019.00195
 105. Green D.P., Limjunyawong N., Gour N. et al. A Mast-cell-specific receptor mediates neurogenic inflammation and pain // *Neuron.* 2019. Vol. 101, No. 3. P. 412–420.e3. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.012
 106. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine // *Semin. Immunopathol.* 2018. Vol. 40, No. 3. P. 301–314. DOI: 10.1007/s00281-018-0676-y
 107. Dimitriadou V., Henry P., Brochet B. et al. Cluster headache: ultrastructural evidence for mast cell degranulation and interaction with nerve fibres in the human temporal artery // *Cephalalgia.* 1990. Vol. 10, No. 5. P. 221–228. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1990.1005221.x
 108. Hassler S.N., Ahmad F.B., Burgos-Vega C.C. et al. Protease activated receptor 2 (PAR2) activation causes migraine-like pain behaviors in mice // *Cephalalgia.* 2019. Vol. 39, No. 1. P. 111–122. DOI: 10.1177/0333102418779548
 109. Monro J., Carini C., Brostoff J. Migraine is a food-allergic disease // *Lancet.* 1984. Vol. 2, No. 8405. P. 719–721. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)92626-6
 110. Карпова М.И., Симбирцев А.С., Шамуров Ю.С. Состояние иммунной системы у больных первичными головными болями // *Медицинская иммунология.* 2010. Т. 12, № 6. С. 529–536. DOI: 10.15789/1563-0625-2010-6-529-536
 111. Iljazi A., Ayata C., Ashina M., Hougaard A. The role of endothelin in the pathophysiology of migraine – a systematic review // *Curr. Pain. Headache Rep.* 2018. Vol. 22, No. 4. P. 27. DOI: 10.1007/s11916-018-0682-8
 112. Yuan H., Silberstein S.D. Histamine and migraine // *Headache.* 2018. Vol. 58, No. 1. P. 184–193. DOI: 10.1111/head.13164
 113. Каратыгина Н.В. Место нестероидных противовоспалительных средств в комплексной терапии мигрени // *Русский медицинский журнал.* 2015. Т. 23, № 30. С. 12–15.
 114. Goldstein J., Hagen M., Gold M. Results of a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, single-dose study comparing the fixed combination of acetaminophen, acetylsalicylic acid, and caffeine with ibuprofen for acute treatment of patients with severe migraine // *Cephalalgia.* 2014. Vol. 34, No. 13. P. 1070–1078. DOI: 10.1177/0333102414530527
 115. Olness K., Hall H., Rozniecki J.J. et al. Mast cell activation in children with migraine before and after training in self-regulation // *Headache.* 1999. Vol. 39, No. 2. P. 101–107. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1999.3902101.x
 116. Worm J., Falkenberg K., Olesen J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets // *J. Headache Pain.* 2019. Vol. 20, No. 1. P. 30. DOI: 10.1186/s10194-019-0984-1
 117. Нурхаметова Д.Ф., Королёва К.С., Гафуров О.Ш. и др. Медиаторы тучных клеток как триггеры боли при мигрени: сравнение гистамина и серотонина в активации первичных афферентов в менингеальных оболочках крысы // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2019. Т. 105, № 10. С. 1225–1235. DOI: 10.1134/S0869813919100078
 118. Togha M., Malamiri R.A., Rashidi-Ranjbar N. et al. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine headaches in children: an open, randomized comparative trial with propranolol // *Acta. Neurol. Belg.* 2012. Vol. 112, No. 1. P. 51–55. DOI: 10.1007/s13760-012-0011-7
 119. Levy D. Endogenous mechanisms underlying the activation and sensitization of meningeal nociceptors: the role of immuno-vascular interactions and cortical spreading depression // *Curr. Pain Headache Rep.* 2012. Vol. 16, No. 3. P. 270–277. DOI: 10.1007/s11916-012-0255-1
 120. Borkum J.M. Migraine triggers and oxidative stress: a narrative review and synthesis // *Headache.* 2016. Vol. 56, No. 1. P. 12–35. DOI: 10.1111/head.12725

References

1. Komi EAD, Wohrl S, Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(3):342–365. DOI: 10.1007/s12016-019-08769-2
2. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev.* 2018;282(1):121–150. DOI: 10.1111/imr.12634
3. Neumann J. Ueber das Vorkommen der sogenannten “Mastzellen” bei pathologischen Veränderungen des Gehirns. *Archiv f. Pathol. Anat.* 1890;122:378–380. DOI: 10.1007/bf01884453
4. Grigorev IP, Korzhevskii DE. Mast cells in the vertebrate brain: localization and functions. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2021;57(1):16–33. DOI: 10.1134/S0022093021010026
5. Fiala M, Chattopadhyay M, La Cava A, et al. IL-17A is increased in the serum and in spinal cord CD8 and mast cells of ALS patients. *J Neuroinflammation.* 2010;7:76. DOI: 10.1186/1742-2094-7-76
6. Kempuraj D, Thangavel R, Selvakumar GP, et al. Mast cell proteases activate astrocytes and glia-neurons and release interleukin-33 by activating p38 and ERK1/2 MAPKs and NF-κB. *Mol Neurobiol.* 2019;56(3):1681–1693. DOI: 10.1007/s12035-018-1177-7
7. Dong H, Zhang X, Wang Y, et al. Suppression of brain mast cells degranulation inhibits microglial activation and central nervous system inflammation. *Mol Neurobiol.* 2017;54(2):997–1007. DOI: 10.1007/s12035-016-9720-x
8. Zhang X, Wang Y, Dong H, et al. Induction of microglial activation by mediators released from mast cells. *Cell Physiol Biochem.* 2016;38(4):1520–1531. DOI: 10.1159/000443093
9. Kempuraj D, Mentor S, Thangavel R, et al. Mast cells in stress, pain, blood-brain barrier, neuroinflammation and Alzheimer’s disease. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:54. DOI: 10.3389/fncel.2019.00054
10. Ribatti D. The crucial role of mast cells in blood-brain barrier alterations. *Exp Cell Res.* 2015;338(1):119–125. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.05.013

11. Pinke KH, Zorzella-Pezavento SFG, Lara VS, Sartori A. Should mast cells be considered therapeutic targets in multiple sclerosis? *Neural Regen Res.* 2020;15(11):1995–2007. DOI: 10.4103/1673-5374.282238
12. Sandhu JK, Kulka M. Decoding mast cell-microglia communication in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1093. DOI: 10.3390/ijms22031093
13. Ibrahim MZM, Reder AT, Lawand R, et al. The mast cells of the multiple sclerosis brain. *J Neuroimmunol.* 1996;70(2):131–138. DOI: 10.1016/S0165-5728(96)00102-6
14. Krüger PG. Multiple sclerosis: a mast cell mediated psychosomatic disease? *World J Neurosci.* 2018;8(4):444–453. DOI: 10.4236/wjns.2018.84035
15. Conti P, Kempuraj D. Important role of mast cells in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;5:77–80. DOI: 10.1016/j.msard.2015.11.005
16. Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. An inflammation-centric view of neurological disease: beyond the neuron. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:72. DOI: 10.3389/fncel.2018.00072
17. Kim DY, Jeoung D, Ro JY. Signaling pathways in the activation of mast cells cocultured with astrocytes and colocalization of both cells in experimental allergic encephalomyelitis. *J Immunol.* 2010;185(1):273–283. DOI: 10.4049/jimmunol.1000991
18. Letourneau R, Rozniecki JJ, Dimitriadou V, Theoharides TC. Ultrastructural evidence of brain mast cell activation without degranulation in monkey experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2003;145(1–2):18–26. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2003.09.004
19. Rodrigues F, Edjlali M, Georgin-Lavialle S, et al. Neuroinflammatory disorders and mastocytosis: A possible association? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2878–2881.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.033
20. Smith JH, Butterfield JH, Pardananani A, et al. Neurologic symptoms and diagnosis in adults with mast cell disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(7):570–574. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.05.002
21. Brown MA, Weinberg RB. Mast cells and innate lymphoid cells: underappreciated players in CNS autoimmune demyelinating disease. *Front Immunol.* 2018;9:514. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00514
22. Li H, Nourbakhsh B, Safavi F, et al. Kit (W-sh) mice develop earlier and more severe experimental autoimmune encephalomyelitis due to absence of immune suppression. *J Immunol.* 2011;187(1):274–282. DOI: 10.4049/jimmunol.1003603
23. Medic N, Lorenzon P, Vita F, et al. Mast cell adhesion induces cytoskeletal modifications and programmed cell death in oligodendrocytes. *J Neuroimmunol.* 2009;218(1–2):57–66. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.10.011
24. Russi AE, Walker-Caulfield ME, Brown MA. Mast cell inflammasome activity in the meninges regulates EAE disease severity. *Clin Immunol.* 2018;189:14–22. DOI: 10.1016/j.clim.2016.04.009
25. Batoulis H, Addicks K, Kuerten S. Emerging concepts in autoimmune encephalomyelitis beyond the CD4/T(H)1 paradigm. *Ann Anat.* 2010;192(4):179–193. DOI: 10.1016/j.aanat.2010.06.006
26. Holman DW, Klein RS, Ransohoff RM. The blood-brain barrier, chemokines and multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(2):220–230. DOI: 10.1016/j.bbdis.2010.07.019
27. Russi AE, Walker-Caulfield ME, Guo Y, et al. Meningeal mast cell-T cell crosstalk regulates T cell encephalitogenicity. *J Autoimmun.* 2016;73:100–110. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.06.015
28. Adzemovic MV, Zeitelhofer M, Eriksson U, et al. Imatinib ameliorates neuroinflammation in a rat model of multiple sclerosis by enhancing blood-brain barrier integrity and by modulating the peripheral immune response. *PLoS One.* 2013;8(2):e56586. DOI: 10.1371/journal.pone.0056586
29. Folch J, Petrov D, Etcheto M, et al. Masitinib for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(6):587–596. DOI: 10.1586/14737175.2015.1045419
30. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416–426. DOI: 10.1056/NEJMoa0902533
31. Menzfeld C, John M, van Rossum D, et al. Tyrphostin AG126 exerts neuroprotection in CNS inflammation by a dual mechanism. *Glia.* 2015;63(6):1083–1099. DOI: 10.1002/glia.22803
32. Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al. Placebo-controlled trial of an oral BTK inhibitor in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2406–2417. DOI: 10.1056/NEJMoa1901981
33. Pinke KH, Zorzella-Pezavento SFG, de Campos Fraga-Silva TF, et al. Calming down mast cells with ketotifen: a potential strategy for multiple sclerosis therapy? *Neurotherapeutics.* 2020;17(1):218–234. DOI: 10.1007/s13311-019-00775-8
34. Yong HY, McKay KA, Daley CGJ, Tremlett H. Drug exposure and the risk of multiple sclerosis: A systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(7):133–139. DOI: 10.1002/pds.4357
35. Maslinska D, Laure-Kamionowska M, Maslinski KT, et al. Distribution of tryptase-containing mast cells and metallothionein reactive astrocytes in human brains with amyloid deposits. *Inflamm. Res.* 2007;56 Suppl 1:S17–S18. DOI: 10.1007/s00011-006-0508-8
36. Harcha PA, Vargas A, Yi C, et al. Hemichannels are required for amyloid β -peptide-induced degranulation and are activated in brain mast cells of APPswe/PS1dE9 mice. *J Neurosci.* 2015;35(25):9526–9538. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3686-14.2015
37. Swardfager W, Lancot K, Rothenburg L, et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2010;68(10):930–941. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.06.012
38. Malashenkova IK, Krynskiy SA, Khailov NA, et al. The role of cytokines in memory consolidation. *Biol Bull Rev.* 2016;6(2):126–140. DOI: 10.1134/S2079086416020055
39. Zhang X, Yao H, Qian Q, et al. Cerebral mast cells participate in postoperative cognitive dysfunction by promoting astrocyte activation. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40(1–2):104–116. DOI: 10.1159/000452528
40. Gupta PP, Pandey RD, Jha D, et al. Role of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am*

- J Alzheimers Dis Other Dement.* 2015;30(2):178–182. DOI: 10.1177/1533317514542644
41. McGeer PL, Guo JP, Lee M, et al. Alzheimer's disease can be spared by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1219–1222. DOI: 10.3233/JAD-170706
 42. Safety and efficacy study of ALZT-OP1 in subjects with evidence of early Alzheimer's disease (COGNITE). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02547818>. Accessed: June 21, 2021.
 43. Graves MC, Fiala M, Dinglasan LA, et al. Inflammation in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord and brain is mediated by activated macrophages, mast cells and T cells. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2004;5(4):213–219. DOI: 10.1080/14660820410020286
 44. Jones MK, Nair A, Gupta M. Mast cells in neurodegenerative disease. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:171. DOI: 10.3389/fncel.2019.00171
 45. Rodrigues MC, Hernandez-Ontiveros DG, Louis MK, et al. Neurovascular aspects of amyotrophic lateral sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2012;102:91–106. DOI: 10.1016/B978-0-12-386986-9.00004-1
 46. Kempuraj D, Thangavel R, Selvakumar GP, et al. Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:216. DOI: 10.3389/fncel.2017.00216
 47. Trias E, King PH, Si Y, et al. Mast cells and neutrophils mediate peripheral motor pathway degeneration in ALS. *JCI Insight.* 2018;3(19):e123249. DOI: 10.1172/jci.insight.123249
 48. Kuhle J, Lindberg RL, Regeniter A, et al. Increased levels of inflammatory chemokines in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009;16(6):771–774. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02560.x
 49. Mitchell RM, Freeman WM, Randazzo WT, et al. A CSF biomarker panel for identification of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2009;72(1):14–19. DOI: 10.1212/01.wnl.0000333251.36681.a5
 50. Rentzos M, Rombos A, Nikolaou C, et al. Interleukin-15 and interleukin-12 are elevated in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol.* 2010;63(5):285–290. DOI: 10.1159/000287582
 51. Granucci EJ, Griciuc A, Mueller KA, et al. Cromolyn sodium delays disease onset and is neuroprotective in the SOD1(G93A) Mouse Model of amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep.* 2019;9(1):17728. DOI: 10.1038/s41598-019-53982-w
 52. Theoharides TC, Tsilioni I. Amyotrophic lateral sclerosis, neuroinflammation, and cromolyn. *Clin Ther.* 2020;42(3):546–549. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.01.010
 53. Mora JS, Genge A, Chio A, et al. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020;21(1–2):5–14. DOI: 10.1080/21678421.2019.1632346
 54. Guzman-Martinez L, Maccioni RB, Andrade V, et al. Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders. *Front Pharmacol.* 2019;10:1008. DOI: 10.3389/fphar.2019.01008
 55. Schwab AD, Thurston MJ, Machhi J, et al. Immunotherapy for Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2020;137:104760. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104760
 56. Hong GU, Cho JW, Kim SY, et al. Inflammatory mediators resulting from transglutaminase 2 expressed in mast cells contribute to the development of Parkinson's disease in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;358:10–22. DOI: 10.1016/j.taap.2018.09.003
 57. Kempuraj D, Thangavel R, Fattal R, et al. Mast cells release chemokine CCL2 in response to parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-pyridinium (MPP(+)). *Neurochem Res.* 2016;41(5):1042–1049. DOI: 10.1007/s11064-015-1790-z
 58. Liu JQ, Chu SF, Zhou X, et al. Role of chemokines in Parkinson's disease. *Brain Res Bull.* 2019;152:11–18. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.05.020
 59. Selvakumar GP, Ahmed ME, Thangavel R, et al. A role for glia maturation factor dependent activation of mast cells and microglia in MPTP induced dopamine loss and behavioural deficits in mice. *Brain Behav Immun.* 2020;87:429–443. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.01.013
 60. Jones MK, Nair A, Gupta M. Mast cells in neurodegenerative disease. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:171. DOI: 10.3389/fncel.2019.00171
 61. Moller T. Neuroinflammation in Huntington's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2010;117(8):1001–1008. DOI: 10.1007/s00702-010-0430-7
 62. Maes M. A review on the acute phase response in major depression. *Rev Neurosci.* 1993;4(4):407–416. DOI: 10.1515/REVNEURO.1993.4.4.407
 63. Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun.* 2019;81:24–40. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.06.015
 64. Eswarappa M, Neylan TC, Whooley MA, et al. Inflammation as a predictor of disease course in posttraumatic stress disorder and depression: A prospective analysis from the Mind Your Heart Study. *Brain Behav Immun.* 2019;75:220–227. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.10.012
 65. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(12):1696–1709. DOI: 10.1038/mp.2016.3
 66. Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2012;42(10):2015–2026. DOI: 10.1017/S0033291712000128
 67. Milenkovic VM, Stanton EH, Nothdurfter C, et al. The role of chemokines in the pathophysiology of major depressive disorder. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2283. DOI: 10.3390/ijms20092283
 68. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Schizophr Bull.* 2018;44(1):75–83. DOI: 10.1093/schbul/sbx035
 69. Müller N. Immunology of major depression. *Neuroimmunomodulation.* 2014;21(2–3):123–130. DOI: 10.1159/000356540

70. Dean B, Tawadros N, Scarr E, Gibbons AS. Regionally-specific changes in levels of tumour necrosis factor in the dorsolateral prefrontal cortex obtained postmortem from subjects with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2010;120(1–3):245–248. DOI: 10.1016/j.jad.2009.04.027
71. Kessing LV, Rytgaard HC, Gerds TA, et al. New drug candidates for depression – a nationwide population-based study. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139(1):68–77. DOI: 10.1111/acps.12957
72. Fourrier C, Sampson E, Mills NT, Baune BT. Anti-inflammatory treatment of depression: study protocol for a randomised controlled trial of vortioxetine augmented with celecoxib or placebo. *Trials.* 2018;19(1):447. DOI: 10.1186/s13063-018-2829-7
73. Quinn AL, Dean OM, Davey CG, et al. Youth Depression Alleviation-Augmentation with an anti-inflammatory agent (YoDA-A): protocol and rationale for a placebo-controlled randomized trial of rosuvastatin and aspirin. *Early Interv Psychiatry.* 2018;12(1):45–54. DOI: 10.1111/eip.12280
74. Suarez AL, Feramisco JD, Koo J, Steinhoff M. Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(1):7–15. DOI: 10.2340/00015555-1188
75. Häuser W, Janke KH, Klump B, Hinz A. Anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: comparisons with chronic liver disease patients and the general population. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(2):621–632. DOI: 10.1002/ibd.21346
76. Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E, et al. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32(1):7–24.
77. DellaGioia N, Hannestad J. A critical review of human endotoxin administration as an experimental paradigm of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(1):130–143. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.014
78. Borsini A, Pariante CM, Zunszain PA, et al. The role of circulatory systemic environment in predicting interferon-alpha-induced depression: The neurogenic process as a potential mechanism. *Brain Behav Immun.* 2019;81:220–227. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.06.018
79. Capuron L, Ravaut A, Miller AH, Dantzer R. Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy. *Brain Behav Immun.* 2004;18(3):205–213. DOI: 10.1016/j.bbi.2003.11.004
80. Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, et al. Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behav Immun.* 2002;16(5):575–580. DOI: 10.1016/s0889-1591(02)00007-7
81. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(2):445–450. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.09.015
82. Boddaert N, Salvador A, Chandresris MO, et al. Neuroimaging evidence of brain abnormalities in mastocytosis. *Transl Psychiatry.* 2017;7(8):e1197. DOI: 10.1038/tp.2017.137
83. Georgin-Lavialle S, Gaillard R, Moura D, Hermine O. Mastocytosis in adulthood and neuropsychiatric disorders. *Transl Res.* 2016;174:77–85.e1. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.03.013
84. Kano M, Fukudo S, Tashiro A, et al. Decreased histamine H1 receptor binding in the brain of depressed patients. *Eur J Neurosci.* 2004;20(3):803–810. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004.03540.x
85. Lamberti C, Ipponi A, Bartolini A, et al. Antidepressant-like effects of endogenous histamine and of two histamine H1 receptor agonists in the mouse forced swim test. *Br J Pharmacol.* 1998;123(7):1331–1336. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701740
86. Ushakov VL, Malashenkova IK, Krynskiy SA, et al. Basic cognitive architecture, systemic inflammation, and immune dysfunction in schizophrenia. *Modern Technologies in Medicine.* 2019;11(3):32–40. DOI: 10.17691/stm2019.11.3.04
87. Pandurangi AK, Buckley PF. Inflammation, antipsychotic drugs, and evidence for effectiveness of anti-inflammatory agents in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2020;44:227–244. DOI: 10.1007/7854_2019_91
88. Angelidou A, Asadi S, Alysandratos KD, et al. Perinatal stress, brain inflammation and risk of autism-review and proposal. *BMC Pediatr.* 2012;12:89. DOI: 10.1186/1471-2431-12-89
89. Abdallah MW, Larsen N, Grove J, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(7):528–538. DOI: 10.3109/15622975.2011.639803
90. Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, et al. Increased midgestational IFN- γ , IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: A case-control study. *Mol Autism.* 2011;2:13. DOI: 10.1186/2040-2392-2-13
91. Ferretti CJ, Hollander E. The role of inflammation in autism spectrum disorder. In: Müller N, Myint AM, Schwarz M (eds). *Immunology and Psychiatry. Current topics in neurotoxicity.* Cham: Springer; 2015;8:275–312. DOI: 10.1007/978-3-319-13602-8_14
92. Ahmad SF, Ansari MA, Nadeem A, et al. Elevated IL-16 expression is associated with development of immune dysfunction in children with autism. *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236(2):831–838. DOI: 10.1007/s00213-018-5120-4
93. Siniscalco D, Schultz S, Brigida AL, Antonucci N. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(2):56. DOI: 10.3390/ph11020056
94. Chez MG, Dowling T, Patel PB, et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of autistic children. *Pediatr Neurol.* 2007;36(6):361–365. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.01.012
95. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol.* 2005;57(1):67–81. DOI: 10.1002/ana.20315
96. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J Neuroimmunol.* 2009;207(1–2):111–116. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.12.002
97. Wei H, Zou H, Sheikh AM, et al. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation. *J Neuroinflammation.* 2011;8:52. DOI: 10.1186/1742-2094-8-52
98. Theoharides TC. Autism spectrum disorders and mastocytosis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(4):859–865. DOI: 10.1177/039463200902200401

99. Theoharides TC, Tsilioni I, Patel AB, Doyle R. Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2016;6(6):e844. DOI: 10.1038/tp.2016.77
100. Theoharides TC. Is a subtype of autism an 'allergy of the brain'? *Clin Ther*. 2013;35(5):584–591. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.04.009
101. Theoharides TC, Stewart JM, Panagiotidou S, Melamed I. Mast cells, brain inflammation and autism. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:96–102. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.086
102. Song Y, Lu M, Yuan H, et al. Mast cell-mediated neuroinflammation may have a role in attention deficit hyperactivity disorder (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(2):714–726. DOI: 10.3892/etm.2020.8789
103. Rozniecki JJ, Dimitriadou V, Lambracht-Hall M, et al. Morphological and functional demonstration of rat dura mater mast cell–neuron interactions *in vitro* and *in vivo*. *Brain Res*. 1999;849(1–2):1–15. DOI: 10.1016/S0006-8993(99)01855-7
104. Koroleva K, Gafurov O, Guselnikova V, et al. Meningeal mast cells contribute to ATP-induced nociceptive firing in trigeminal nerve terminals: direct and indirect purinergic mechanisms triggering migraine pain. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:195. DOI: 10.3389/fncel.2019.00195
105. Green DP, Limjunyawong N, Gour N, et al. A Mast-cell-specific receptor mediates neurogenic inflammation and pain. *Neuron*. 2019;101(3):412–420.e3. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.01.012
106. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Semin Immunopathol*. 2018;40(3):301–314. DOI: 10.1007/s00281-018-0676-y
107. Dimitriadou V, Henry P, Brochet B, et al. Cluster headache: ultrastructural evidence for mast cell degranulation and interaction with nerve fibres in the human temporal artery. *Cephalalgia*. 1990;10(5):221–228. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1990.1005221.x
108. Hassler SN, Ahmad FB, Burgos-Vega CC, et al. Protease activated receptor 2 (PAR2) activation causes migraine-like pain behaviors in mice. *Cephalalgia*. 2019;39(1):111–122. DOI: 10.1177/0333102418779548
109. Monro J, Carini C, Brostoff J. Migraine is a food-allergic disease. *Lancet*. 1984;2(8405):719–721. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)92626-6
110. Karpova MI, Simbirtsev AS, Shamurov YS. State of immune system in patients with primary headaches. *Medical Immunology*. 2010;12(6):529–536. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2010-6-529-536
111. Iljazi A, Ayata C, Ashina M, Hougaard A. The role of endothelin in the pathophysiology of migraine – a systematic review. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(4):27. DOI: 10.1007/s11916-018-0682-8
112. Yuan H, Silberstein SD. Histamine and migraine. *Headache*. 2018;58(1):184–193. DOI: 10.1111/head.13164
113. Karatygina NV. Non-steroidal anti-inflammatory medicines in complex therapy of migraine. *Russian Medical Journal*. 2015;23(30):12–15. (In Russ.)
114. Goldstein J, Hagen M, Gold M. Results of a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled, single-dose study comparing the fixed combination of acetaminophen, acetylsalicylic acid, and caffeine with ibuprofen for acute treatment of patients with severe migraine. *Cephalalgia*. 2014;34(13):1070–1078. DOI: 10.1177/0333102414530527
115. Olness K, Hall H, Rozniecki JJ, et al. Mast cell activation in children with migraine before and after training in self-regulation. *Headache*. 1999;39(2):101–107. DOI: 10.1046/j.1526-4610.1999.3902101.x
116. Worm J, Falkenberg K, Olesen J. Histamine and migraine revisited: mechanisms and possible drug targets. *J Headache Pain*. 2019;20(1):30. DOI: 10.1186/s10194-019-0984-1
117. Nurkhametova DF, Koroleva KS, Gafurov OS, et al. Mast cell mediators as pain triggers in migraine: comparison of histamine and serotonin in the activation of primary afferents in the meninges in rats. *Neurosci Behav Physiol*. 2020;50(7):900–906. DOI: 10.1007/s11055-020-00983-2
118. Togha M, Malamiri RA, Rashidi-Ranjbar N, et al. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine headaches in children: an open, randomized comparative trial with propranolol. *Acta Neurol Belg*. 2012;112(1):51–55. DOI: 10.1007/s13760-012-0011-7
119. Levy D. Endogenous mechanisms underlying the activation and sensitization of meningeal nociceptors: the role of immuno-vascular interactions and cortical spreading depression. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(3):270–277. DOI: 10.1007/s11916-012-0255-1
120. Borkum JM. Migraine triggers and oxidative stress: a narrative review and synthesis. *Headache*. 2016;56(1):12–35. DOI: 10.1111/head.12725

Информация об авторах / Information about the authors

Игорь Павлович Григорьев — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела общей и частной морфологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3535-7638>; e-mail: ipg-iem@yandex.ru.

Igor P. Grigorev — PhD (Biology), Senior Researcher of the Department of General and Special Morphology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3535-7638>; e-mail: ipg-iem@yandex.ru.

Информация об авторах / Information about the authors

Дмитрий Эдуардович Коржевский — д-р мед. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8165>; eLibrary SPIN: 3252-3029; Scopus Author ID: 12770589000; e-mail: DEK2@yandex.ru.

Dmitrii E. Korzhevskii — MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of the RAS, Head of the Laboratory of Functional Morphology of the Central and Peripheral Nervous System, Department of General and Special Morphology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8165>; eLibrary SPIN: 3252-3029; Scopus Author ID: 12770589000; e-mail: DEK2@yandex.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Игорь Павлович Григорьев / *Igor P. Grigorev*
E-mail: ipg-iem@yandex.ru