



УДК 612.88+57.041

EDN RRMDQE

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-1-111-121>

## Сравнительный аспект нейроиммунологического влияния интерферона и дефенсина на активность афферентного синапса вестибулярного аппарата

И. В. Рыжова<sup>✉1</sup>, Т. В. Тобиас<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

### Сведения об авторах

Ирина Викторовна Рыжова, SPIN-код: [2199-3019](#), Scopus AuthorID: [7004887065](#), ORCID: [0000-0001-6243-9420](#), e-mail: [ireneryzhova@mail.ru](mailto:ireneryzhova@mail.ru)

Татьяна Витальевна Тобиас, SPIN-код: [6196-4058](#), Scopus AuthorID: [6603752219](#), ORCID: [0000-0001-6034-8728](#), e-mail: [tvtobias@yandex.ru](mailto:tvtobias@yandex.ru)

**Для цитирования:** Рыжова, И. В., Тобиас, Т. В. (2023) Сравнительный аспект нейроиммунологического влияния интерферона и дефенсина на активность афферентного синапса вестибулярного аппарата. *Интегративная физиология*, т. 4, № 1, с. 111–121. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-1-111-121> EDN RRMDQE

**Получена** 19 января 2023; прошла рецензирование 19 марта 2023; принята 2 апреля 2023.

**Финансирование:** Работа выполнена при поддержке Госпрограммы ГП-47 «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

**Права:** © И. В. Рыжова, Т. В. Тобиас (2023). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](#).

**Аннотация.** Синаптические процессы в вестибулярной системе подвержены влиянию многочисленных экзогенных и эндогенных факторов, одними из которых являются активные молекулы врожденного и адаптивного иммунитета. До недавнего времени считалось, что структуры внутреннего уха лишены своей специфической иммунной защиты из-за отсутствия лимфодренажа и наличия гематолабиринтного барьера. В норме количество иммунных клеток и концентрация провоспалительных цитокинов в структурах внутреннего уха находятся на крайне низком уровне, но значительно возрастают при патологии. Задача работы состояла в сравнительном изучении влияния провоспалительного цитокина интерферона (ИФН) и эндогенного нейтрофильного антибиотика дефенсина (ДЕФ) на афферентную глутаматергическую синаптическую передачу при помощи метода регистрации импульсной активности нерва, контактирующего с полукружным каналом (ramus ampulla posterior). ИФН (0,2–40 нг/мл) в зависимости от концентрации вызывал увеличение частоты фоновой импульсной активности афферентных волокон, которое при высоких концентрациях сопровождалось последующим уменьшением частоты разрядов. ДЕФ (0,001–10 нМ), оказывал противоположное действие, понижая частоту фоновой импульсной активности афферентных волокон. Как ИФН, так и ДЕФ уменьшали амплитуду ответа на аппликацию глутамата и NMDA относительно нового, ими измененного уровня фоновой активности. Данные свидетельствуют о полифункциональном нейромодулирующем влиянии иммунной системы на синаптические процессы внутреннего уха.

**Ключевые слова:** вестибулярный аппарат, волосковые клетки, глутаматергический синапс, нейроиммуномодуляция, интерферон, дефенсин, опиатные рецепторы

# Comparative aspect of the neuroimmunological effect of interferon and defensin on the activity of the vestibular afferent synapse

I. V. Ryzhova<sup>✉1</sup>, T. V. Tobias<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

## Authors

Irina V. Ryzhova, SPIN: 2199-3019, Scopus AuthorID: 7004887065, ORCID: 0000-0001-6243-9420, e-mail: ireneryzhova@mail.ru

Tatyana V. Tobias, SPIN: 6196-4058, Scopus AuthorID: 6603752219, ORCID: 0000-0001-6034-8728, e-mail: tvtobias@yandex.ru

**For citation:** Ryzhova, I. V., Tobias, T. V. (2023) Comparative aspect of the neuroimmunological effect of interferon and defensin on the activity of the vestibular afferent synapse. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 1, pp. 111–121. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-1-111-121> EDN RRMDQE

**Received** 19 January 2023; reviewed 19 March 2023; accepted 2 April 2023.

**Funding:** The study was supported by the Government Program GP-47 “Scientific and Technological development of the Russian Federation” (2019-2030), topic 0134-2019-0001.

**Copyright:** © I. V. Ryzhova, T. V. Tobias (2023). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

**Abstract.** Synaptic processes in the vestibular epithelium are modulated by numerous exogenous and endogenous factors, including the active molecules of innate and adaptive immunity. Normally, the number of immune cells and proinflammatory cytokines in the cochlea and vestibular organs is extremely low, but they increase significantly in pathology. The objective of the study was to compare the effect of the proinflammatory cytokine interferon  $\alpha 2b$  (IFN) and the endogenous neutrophil antibiotic defensin (DEF) on glutamatergic synaptic transmission using the method of multiunit recording of pulse activity of afferent fibers. IFN (0.2–40 ng/ml), depending on the concentration, caused an increase in the frequency of background pulse activity of afferent fibers, which at high concentrations was accompanied by a subsequent decrease in the frequency of discharges. DEF (0.001–10 nM) displays the opposite effect, lowering the frequency of resting pulse activity of afferent fibers by 30%. Both substances reduced the amplitude of L-glutamate and NMDA evoked responses. The data indicate a multifunctional neuromodulating effect of the immune system on the synaptic processes of the inner ear. This suggests a range of different mechanisms that control the afferent flow from the vestibular organs to the central nervous system.

**Keywords:** vestibular apparatus, hair cells, glutamatergic synapse, neuroimmunomodulation, interferon, defensin, opiate receptors

## Введение

Вестибулярная система играет ведущую роль в поддержании баланса, позы и мышечного тонуса. Вестибулярные рефлексы являются одними из наиболее быстрых рефлексов, что требует быстрой обработки вестибулярной информации. В вестибулярных органах на клеточном уровне эти требования удовлетворяются волосковыми клетками I и II типов, у базальной мембраны которых располагается хорошо развитое синаптическое тело, обеспечивающее быстрое и длительное высвобождение глутамата из пресинаптических зон (Moser et al. 2006; Nouvian et al. 2006). Высокая пластичность глутаматергического синапса обеспечивается посредством некантового и кантового выделения медиатора (Highstein et al. 2015; Holt et al. 2007),

а у клеток I типа — за счет спилловера глутамата (Sadeghi et al. 2014), высвобождения протонов  $H^+$  с участием механизма экструзии (Highstein et al. 2014). Совокупность этих механизмов обеспечивает высокую чувствительность и пластичность афферентного глутаматергического синапса. В то же время синапс подвержен эксайтотоксичности и крайне чувствителен к влиянию эндогенных (Andrianov et al. 2009; González-Garrido et al. 2015; Ryzhova et al. 2018; 2020) и ототоксических факторов (Barbieri et al. 2019; Jiang et al. 2017), приводящих к патологии синаптической передачи в структурах внутреннего уха. Можно предположить, что активные молекулы иммунной системы, образующиеся в процессе функционирования и при воспалении, ишемии или микротравме, могут модулировать афферентную синаптическую передачу.

Структуры внутреннего уха защищены гематолабиринтным барьером, контролирующим обмен между кровью и интерстициальным пространством в улитке и в вестибулярных органах и поддерживающим ионный градиент эндокохлеарного рецепторного потенциала для активных процессов механо-электрической трансдукции волосковых клеток (Zhang et al. 2015). Согласно современным представлениям, местный иммунитет в вестибулярной и слуховой системах регулируется эндолимфатическим мешочком, разрушение стенок которого вызывает снижение иммунного ответа внутреннего уха. Антитела и липополисахариды повреждают гематолабиринтный барьер путем разрушения белков плотных контактов окклюдина, кадгерина, ZO-1 и клаудина и подавления их экспрессии (Shi 2016; Zhang et al. 2015.) Повышенная проницаемость гематолабиринтного барьера сопровождается морфофункциональными изменениями перицитов и периваскулярно-резидентных макрофагоподобных меланоцитов и увеличением их количества (Zhang et al. 2015). Хемокины и цитокины, например, фракталкин, CX3CL1, стимулируют движение макрофагов (Liu et al. 2019).

У здоровых людей в структурах внутреннего уха количество иммунных клеток, уровень цитокинов и хемокинов находится на крайне низком уровне. Однако при патологии (болезни Меньера) наблюдается повышение уровня таких цитокинов и хемокинов, как IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-6, CCL5, CXCL1, IFNA2, CXCL5 (Flook et al. 2019).

При акустической травме наблюдалось увеличение количества иммунных клеток, причем преобладающими являлись В, Т, НК и миелоидные клетки (макрофаги и нейтрофилы), что предполагает их рекрутирование в поврежденную улитку в разные моменты времени и выделение различных про- и противовоспалительных цитокинов (Rai et al. 2020). При патологических воздействиях активированные Т-лимфоциты могут попадать в улитку и инициировать синтез ИФН- $\gamma$  (Baek et al. 2006). В свою очередь цитокиновый каскад может активировать миграцию в улитку клеток кроветворного происхождения, в частности, макрофагов (Fujioka et al. 2014; Liu et al. 2019). Острое поражение внутреннего уха у мышей под воздействием шума или ототоксических препаратов вызывает воспаление и приводит к увеличению кохлеарных макрофагов и нейтрофилов в сосудистой полоске и спиральном ганглии (Zhang et al. 2012).

Актуальной задачей сенсорной патофизиологии является поиск маркеров при вестибулярных расстройствах, травмах и имплантации

структур внутреннего уха, нейросенсорной тугоухости, вызванной шумовой травмой и старением. Несомненным успехом являются данные, указывающие на повышенный уровень провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$  и CXCL1 в волосковых клетках, а также повышенный уровень цитокина CXCL1 в опорных клетках улитки (Landegger et al. 2019). Особую диагностическую важность представляют исследования специфического профиля провоспалительных цитокинов в перилимфе вестибулярных органов при различных вестибулярных расстройствах, но одинаковых симптомах, что позволяет отличить пациентов с вестибулярной мигренью от пациентов с болезнью Меньера (Flook et al. 2019).

В перилимфе у больных с потерей слуха, вызванной шванномой, обнаружена повышенная экспрессия фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), хемокинового рецептора-4 (CXCR4) (Lassaletta et al. 2019), белка  $\mu$ -кристаллина (CRYM), белка 2, связанного с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP2). Концентрация TNF $\alpha$ , экспрессия которого находится на крайне низком уровне в здоровой улитке (Zou et al. 2005), повышается при воспалении (Aminpour et al. 2005), акустической травме (Fujioka et al. 2006; Landegger et al. 2019), вибрации (Zou et al. 2005), при аутоиммунных расстройствах (Svrakic et al. 2012) и при лечении ототоксическими препаратами (Altun et al. 2014; Jiang et al. 2017).

Таким образом, анализ современной литературы позволяет заключить, что при патологии структур внутреннего уха иммунный ответ в перилимфе улитки и вестибулярных органов характеризуется присутствием иммунных клеток, а также хемокинов и провоспалительных цитокинов, влияние которых на синаптические процессы в структурах внутреннего уха остается практически неисследованным. Известно, что цитокины могут оказывать разнонаправленные модулирующие влияния на синаптические функции ЦНС с участием различных механизмов (Loseva et al. 2008; Miller et al. 2013). Интерфероны изменяют баланс таких физиологически активных молекул, как триптофан, серотонин, глутамат, понижают уровень астроцитарного переносчика глутамата — аспартата (GLAST) (Hosseini et al. 2020), изменяют концентрации эндогенных лигандов NMDA рецепторов кинуреновой и куинолиновой кислот (Erhardt et al. 2007; Haroon et al. 2014; Miller et al. 2013; Raison et al. 2010). Можно предположить, что активные молекулы иммунной системы, образующиеся в процессе функционирования и при воспалении, ишемии или микротравме, могут модулировать

афферентную синаптическую передачу вестибулярного аппарата.

Цель работы состояла в сравнительном анализе влияния молекул врожденного иммунитета эндогенного нейтрофильного антибиотика дефенсина (ДФ) и провоспалительного цитокина интерферона (ИФН) I типа на синаптические процессы афферентного глутаматергического синапса. Несмотря на то, что интерфероны отнесены к ототоксическим веществам (Mendes-Corrêa et al. 2011; Sharifian et al. 2013), механизм их нейромодулирующего и ототоксического влияния на синаптические процессы вестибулярного аппарата до сих пор не изучался. Исследование влияния эндогенного антибиотика ДФ на синаптические процессы внутреннего уха представляло особый интерес в сравнении с ототоксическим влиянием аминогликозидных антибиотиков, также вызывающим патологию слуха и равновесия (Jiang et al. 2017).

Данные о влиянии ДФ и ИФН на синаптические процессы внутреннего уха отсутствуют.

### Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены *in vitro* на 53 вестибулярных препаратах лягушки *Rana temporaria* в летне-осенне-зимний период. Вестибулярный аппарат помещали в ванночку, непрерывно перфузируемую физиологическим раствором, максимально приближенным к составу перилимфы (N), при комнатной температуре.

Регистрацию множественной импульсной активности нерва *ramus ampulla posterior*, контактирующего с рецепторными клетками заднего полукружного канала, осуществляли при помощи засасывающего стеклянного электрода с диаметром кончика 100–300 мкм. Регистрируемые сигналы подавали на усилитель АМ systems, Inc. 3000, контролировали на экране катодного осциллографа С1-93, преобразовывали в прямоугольные импульсы длительностью 1,5 мс при помощи АЦП. Сформированные прямоугольные импульсы в течение всего эксперимента регистрировали на компьютере при помощи оригинальной программы. Каждая точка записи представляла усредненное значение частоты афферентной импульсной активности, регистрируемой за 10 с. Изучение влияния различных концентраций ИФН и ДФ проводили на одном и том же препарате.

В опытах использовали реактивы фирмы SIGMA: глутамат (L-Glu), агонист ионотропных глутаматных рецепторов N-methyl-D-aspartic acid (NMDA), нейтрофильный ДФ человека (HNP-1), а также ИФН  $\alpha 2b$  производства

«Альтевир» ООО Фармапарк (раствор в ампулах 5 млн МЕ на 1 мл). ИФН подвергали очистке с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. ИФН «IFN-alpha 2b human Sigma-Aldrich SRP4595B» использовали в качестве стандарта. Растворы подавали в синаптическую область методом внешней перфузии с использованием шестиканальной перфузионной системы Warner Instruments VC-6.

Влияние ИФН и ДФ на уровень фоновой активности афферентных волокон оценивали в процентах как отношение максимального значения импульсной активности при аппликации веществ к частоте фоновой активности, предшествующей перфузии. Статистическую обработку проводили для нормированных данных.

Результаты представлены средними значениями  $\pm$  ошибка среднего. Анализ данных проводили с использованием двухвыборочных критериев Манна — Уитни, Вилкоксона, а также применяли t-тест. Исследование эффектов влияния препаратов на импульсную активность проводили методами дисперсионного анализа ANOVA RM для зависимых переменных.

Графики изменения частоты импульсной активности под влиянием действия ИФН и ДФ строили в программе MS-Excel.

### Результаты и обсуждение

Для сравнительного анализа влияния активных молекул врожденного иммунитета на синаптическую активность вестибулярного аппарата изучали влияние эндогенного антибиотика HNP-1 и провоспалительного цитокина ИФН  $\alpha 2b$  на синаптическую передачу в глутаматергическом синапсе в широком диапазоне концентраций.

Перфузия синаптической области раствором ИФН в концентрациях 0,2, 1, 2 и 10 нг/мл статистически значимо увеличивала частоту фоновой активности афферентных волокон по сравнению с первоначальным уровнем фоновой активности (рис. 1) соответственно на  $30,1 \pm 4,3\%$ ,  $p = 0,018$ ,  $25,1 \pm 5,9\%$ ,  $p = 0,028$ ,  $30,5 \pm 5,8\%$ ,  $p = 0,001$  и  $31,1 \pm 7,1\%$ ,  $p = 0,004$  (критерий Вилкоксона). Стимулирующий эффект ИФН был обратим, импульсная активность возвращалась к первоначальному уровню в N растворе. В этом диапазоне концентраций не наблюдали дозозависимого эффекта. ИФН в концентрации 20 нг/мл увеличивал уровень фоновой активности на  $90 \pm 35,6\%$ ,  $p = 0,021$ , а при концентрации 40 нг/мл — на  $165,6 \pm 71,9\%$ ,  $p = 0,028$ , по сравнению с фоновым уровнем.

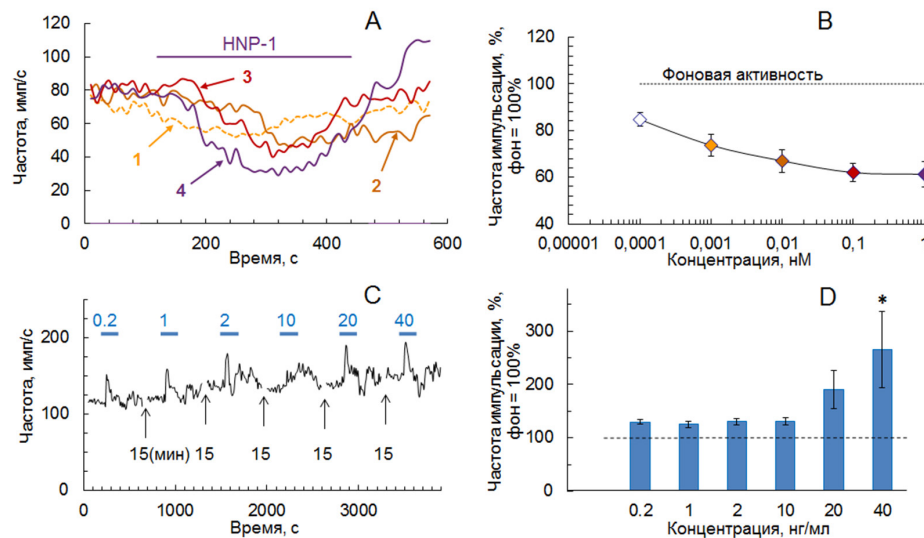


Рис. 1. Влияние различных концентраций ДЕФ (HNP-1) (А, В) и ИФН  $\alpha 2b$  (С, D) на уровень фоновой активности афферентных волокон *ramus ampulla posterior*, иннервирующих задний полукружный канал лягушки. А, С: оригинальные записи экспериментов. Каждая точка записи представляет усредненное значение частоты афферентной импульсной активности, регистрируемой за 10 с.

Горизонтальные линии — отметки аппликации HNP-1 и ИФН. А: наложение кривых, полученных в одном опыте при воздействии различных концентраций ДЕФ: 1 — 0,001 нМ; 2 — 0,01 нМ; 3 — 0,1 нМ; 4 — 1 нМ. Промежуток между аппликацией препаратов составлял не менее 15 мин. В: суммарная кривая ингибирования фоновой активности различными концентрациями HNP-1. Каждая точка представляет среднее и ошибку среднего (%). N = 6. С: изменение частоты фоновой импульсной активности афферентных волокон при аппликации различных концентраций ИФН  $\alpha 2b$ , зарегистрированных в одном опыте. D: диаграмма, отражающая средние значения и ошибки среднего (%) увеличения импульсной активности *ramus ampulla posterior* при воздействии различных концентраций ИФН. N = 6 – 13

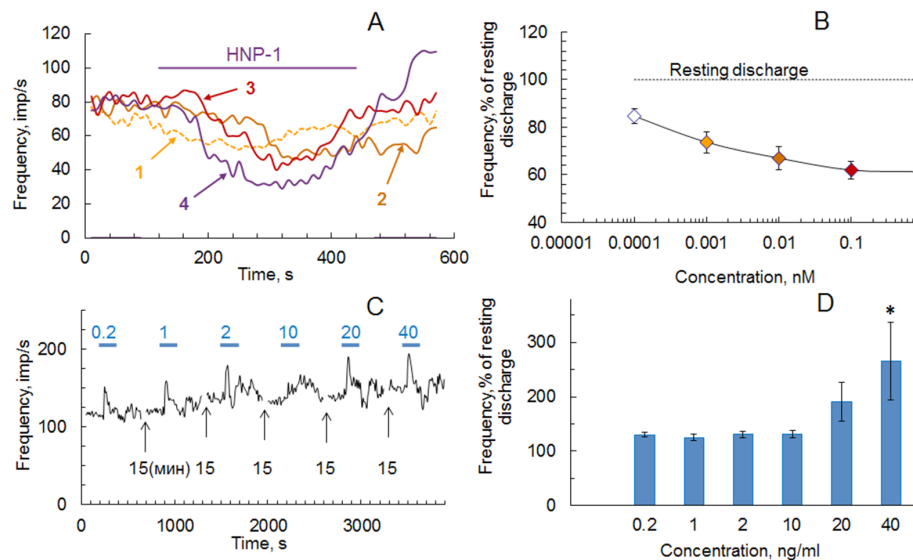


Fig. 1. Effect of different concentrations of DEF (HNP-1) (A, B) and IFN  $\alpha 2b$  (C, D) on the background activity of *ramus ampulla posterior* afferent fibers. A, C: original records of experiments. The horizontal bars above each record indicate the duration of drug application. A: overlay of the impulse activity traces, recording in the same experiment. HNP-1 concentrations: 1—0.001 nM; 2—0.01 nM; 3—0.1 nM; 4—1 nM. Each trace point was determined over sequential 10s periods from the corresponding computer records. The interval between the applications of drugs was at least 15 minutes. B: summary curve of background activity inhibition by different concentrations of HNP-1. The influence of DEF is presented as a change in the frequency of background activity, %. Each point represents the mean  $\pm$  SEM. N = 6. C: effects of different concentrations of IFN  $\alpha 2b$  on the resting activity in the semicircular canal nerve afferent fibers, recording in the same experiment. D: average chart of the impulse activity (the mean  $\pm$  SEM, %) in response to various concentrations of IFN. N = 6 – 13

ННР-1 оказывал противоположное ИФН- $\gamma$  депрессорное влияние на уровень фоновой активности. Пороговая концентрация составляла 0,1 пМ. В диапазоне концентраций дефенсина от 0,1 пМ до 1 нМ ингибирующее действие антибиотика увеличивалось и достигало максимального эффекта, до 30% от фона.

Для того чтобы показать, что ДЕФ и ИФН оказывают модулирующее влияние именно на глутаматные рецепторы, сравнивали амплитуду ответов на аппликацию L-Glu и агониста ионотропных глутаматных рецепторов NMDA до и на фоне перфузии синаптической области растворами ННР-1 и ИФН  $\alpha 2b$  в течение двух минут (рис. 2). Для этого вначале синаптическую область перфузировали раствором L-Glu или NMDA, после возвращения импульсной активности в N растворе к первоначальному уровню и 15-минутной отмывки препарата апплицировали ИФН (или ДЕФ), а затем L-Glu или NMDA на фоне перфузии ИФН (или ДЕФ). Несмотря на то, что дефенсин и интерферон оказывали противоположное действие на уровень фоновой активности, оба вещества уменьшали ответы L-Glu и NMDA относительно измененного ими нового уровня импульсной активности.

Нами впервые представлены данные о том, что афферентный глутаматергический синапс вестибулярного аппарата является мишенью активных метаболитов иммунной системы.

Действительно, такие молекулы врожденного иммунитета, как ННР-1 и ИФН могут значимо и разнонаправленно изменять синаптическую активность вестибулярного эпителия.

В вестибулярном эпителии ИФН I типа значимо увеличивал уровень фоновой импульсной активности афферентных волокон, что наблюдалось уже при концентрации 0,2 нг/мл (соответствует 268 пмоль/л).

Стимулирующее влияние ИФН на глутаматергическую синаптическую передачу было выявлено Куин с соавторами, которые на срезах спинного мозга крыс показали, что ИФН- $\alpha$  дозозависимо увеличивал частоту возбуждающих спонтанных постсинаптических токов в нейронах желатинозной субстанции. Авторы приходят к выводу о том, что ИФН- $\alpha$  усиливает возбуждающие процессы на пресинаптическом уровне (Qin et al. 2012).

Противоположное депрессорное влияние ИФН на частоту фоновой активности нейронов задних рогов спинного мозга было отмечено при концентрации 25 нг/мл, что сопоставимо с концентрациями, вызывающими модулирующий эффект в афферентном синапсе вестибулярного эпителия (Liu et al. 2016).

В противоположность ИФН эндогенный антибиотик ННР-1 в пиколярных концентрациях ингибировал уровень фоновой активности,

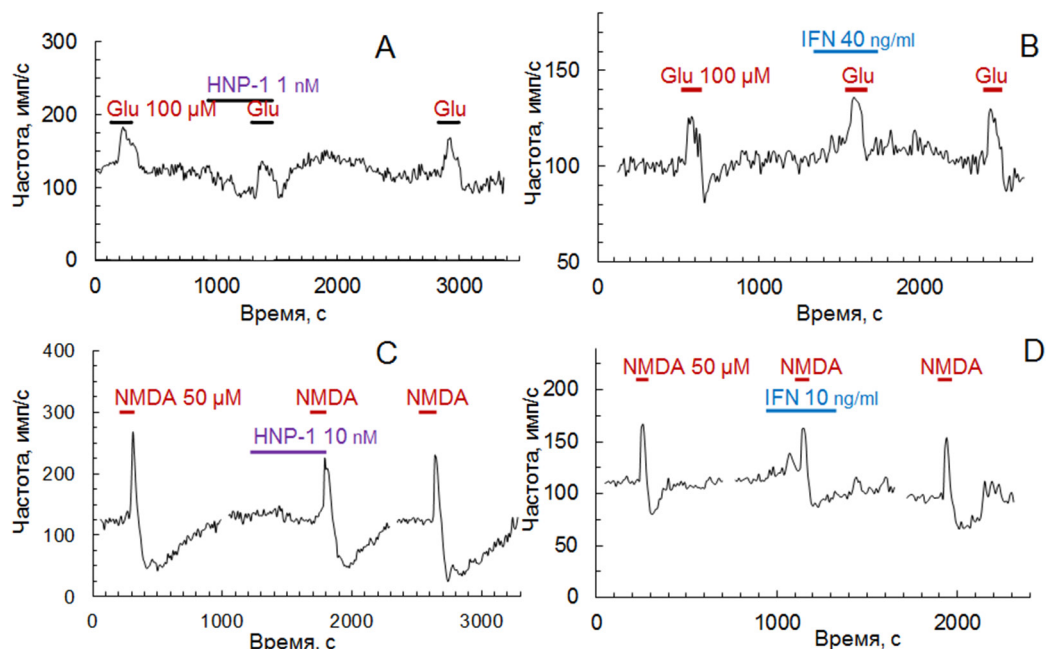


Рис. 2. Изменение амплитуды ответов L-Glu и агониста ионотропных глутаматных рецепторов NMDA на фоне перфузии синаптической области растворами ДЕФ (ННР-1) (А, С) и ИФН  $\alpha 2b$  (В, D).

Оригинальные записи опытов

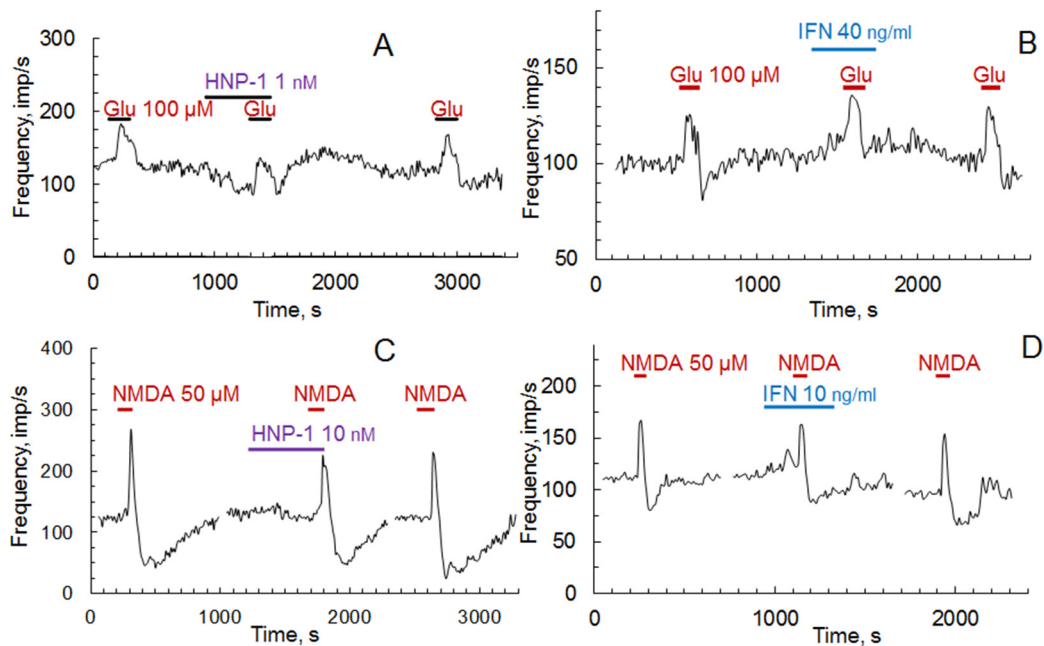


Fig. 2. Effects of DEF (HNP-1) (A, C) and IFN  $\alpha$ 2b (B, D) on the amplitude of L-Glu and NMDA evoked responses. Original records of experiments

а его тормозный максимальный эффект наблюдался при наномолярных концентрациях.

Сопоставляя микромолярный уровень антибактериального действия дефенсина (Azimova et al. 2015; Raj, Dentino 2002) и пикомолярные концентрации его нейроиммуномодулирующего влияния в вестибулярном эпителии, можно предположить, что модуляция глутаматергической синаптической передачи в волосковых клетках осуществляется с участием механизмов, отличных от иммунологических.

В вестибулярном эпителии основным медиатором является глутамат, спонтанное выделение которого из базальной мембраны волосковой клетки обуславливает фоновую активность афферентных волокон вестибулярных нервов, которая осуществляется путем активации AMPA рецепторов постсинаптической мембраны (Bonsacquet et al. 2006). Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на различный вектор влияния ДЕФ и ИФН на уровень фоновой активности, оба вещества уменьшают амплитуду ответов на аппликацию L-Glu и NMDA относительно нового ими созданного уровня. Это предполагает, что ионотропные глутаматные рецепторы NMDA и AMPA подтипов являются мишенью различного нейроиммунологического влияния молекул врожденного иммунитета.

Факт разнонаправленного влияния ДЕФ и ИФН на уровень фоновой активности гипо-

тетически можно объяснить различными механизмами влияния исследуемых веществ на пре- и постсинаптическом уровне. Ранее нами было показано, что депрессорный эффект ДЕФ на фоновую активность афферентных волокон осуществляется с участием  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиатных рецепторов на пре- и постсинаптическом уровне (Ryzhova et al. 2013), что однако не исключает и другие механизмы влияния ДЕФ, отличные от опиоидных.

ИФН может оказывать нейроиммуномодулирующее действие посредством целого ряда механизмов. ИФН связывается со специфическими рецепторами интерферона IFNRI (Cohen et al. 1995) и с опиатными рецепторами (Panchenko et al. 1987), которые модулируют синаптическую передачу на пре- и постсинаптическом уровне (Reeves et al. 2022). Показано, что ИФН облегчает выход медиаторов из пресинаптических мембран и изменяет их обратный захват (Miller et al. 2013). ИФН может косвенно изменять уровень фоновой активности афферентного синапса посредством влияния на медиаторные процессы эфферентной системы, модулируя допаминергическую и холинергическую синаптическую передачу.

Механизмы влияния интерферона на синаптические процессы в вестибулярном эпителии остаются совершенно неизученными. Отсутствуют данные о локализации рецепторов

интерферона на волосковых и опорных клетках, и, следовательно, остается открытым вопрос о модулирующем влиянии JAK-STAT сигнального каскада на функцию афферентного синапса. Совершенно неисследованным остается вопрос и о вовлечении опиоидной системы в модулирующий эффект интерферона.

Даже эти немногочисленные данные указывают на наличие различных механизмов в модуляции синаптической функции вестибулярного эпителия со стороны иммунной системы.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Conflict of Interest**

The authors declare that there is no conflict of interest.

### **Соответствие принципам этики**

При проведении исследований авторы руководствовались этическими принципами, изложенными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для эксперимента и других научных целей».

### **Ethics Approval**

When conducting research, authors were guided by the ethical principles set out in the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes”.

### **Вклад авторов**

а. Рыжова Ирина Викторовна — концепция статьи, проведение экспериментов, анализ экспериментальных данных, статистическая об-

работка результатов, написание, подготовка и корректировка рукописи;

б. Тобиас Татьяна Витальевна — проведение экспериментов, анализ экспериментальных данных, статистическая обработка результатов, подготовка графических материалов, подготовка и корректировка рукописи.

### **Author Contributions**

a. Irina V. Ryzhova developed the concept of the article, conducted experiments, analyzed experimental data, performed statistical data processing, wrote, edited and proofread the article;

b. Tatyana V. Tobias conducted experiments, analyzed experimental data, performed statistical data processing, designed the figures, drafted and proofread the article.

### **Благодарности**

Авторы выражают благодарность О. В. Шамовай, чл.-корр. РАН, зав. отдела патологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» и ведущему инженеру указанного отдела Е. А. Протасову за предоставление интерферона. Авторы выражают благодарность заведующей кафедрой нормальной физиологии Первого государственного Санкт-Петербургского медицинского университета им. И. П. Павлова Е. В. Лопатиной за предоставление экспериментальных животных.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank O. V. Shamova, Corresponding Member of RAS, Head of Department of Pathology at the Institute of Experimental Medicine, and E. A. Protasov, Leading Engineer of the Department of Pathology, for providing interferon. The authors are also thankful to E. V. Lopatina, Head of the Department of Normal Physiology of the I. P. Pavlov First State St. Petersburg Medical University, for providing experimental animals.

### **Список сокращений**

ДФФ — дефенсин, ИФН — интерферон, HNP-1 — нейтрофильный дефенсин человека HNP-1, L-Glu — глутамат, NMDA — агонист ионотропных глутаматных рецепторов N-methyl-D-aspartic acid, TNF $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ .

### **Abbreviations**

DEF—defensin, HNP-1—human neutrophil defensin HNP-1, L-Glu—glutamate, IFN—interferon, NMDA—ionotropic glutamate receptor agonist N-methyl-D-aspartic acid, TNF $\alpha$ —tumor necrosis factor  $\alpha$ .



## References

- Altun, Z., Olgun, Y., Ercetin, P. et al. (2014) Protective effect of acetyl-L-carnitine against cisplatin ototoxicity: Role of apoptosis-related genes and pro-inflammatory cytokines. *Cell Proliferation*, vol. 47, no. 1, pp. 72–80. <https://doi.org/10.1111/cpr.12080> (In English)
- Aminpour, S., Tinling, S. P., Brodie, H. A. (2005) Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in sensorineural hearing loss after bacterial meningitis. *Otology & Neurotology*, vol. 26, no. 4, pp. 602–609. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000178121.28365.0d> (In English)
- Andrianov, G. N., Ryzhova, I. V., Tobias, T. V. (2009) Dopaminergic modulation of afferent synaptic transmission in the semicircular canals of frog. *Neuro-Signals*, vol. 17, no. 3, pp. 222–228. <https://doi.org/10.1159/000224632> (In English)
- Azimova, V. T., Potaturkina-Nesterova, N. I., Nesterov, A. S. (2015) Endogennye antimikrobnnye peptidy cheloveka [Human endogenous antimicrobialpeptides (literature review)]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya — Modern Problems of Science and Education*, no. 1-1. [Online]. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17746> (accessed 02.01.2023). (In Russian)
- Baek, M.-J., Park, H.-M., Johnson, J. M. et al. (2006) Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *The Journal of Immunology*, vol. 177, no. 6, pp. 4203–4210. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.6.4203> (In English)
- Barbieri, M. A., Cicala, G., Cutroneo, P. M. et al. (2019) Ototoxic adverse drug reactions: A disproportionality analysis using the Italian spontaneous reporting database. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 10, article 1161. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01161> (In English)
- Bonsacquet, J., Brugeaud, A., Compan, V. et al. (2006) AMPA type glutamate receptor mediates neurotransmission at turtle vestibular calyx synapse. *The Journal of Physiology*, vol. 576, no. 1, pp. 63–71. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.116467> (In English)
- Cohen, B., Novick, D., Barak, S., Rubinstein, M. (1995) Ligand-induced association of the type I interferon receptor components. *Molecular and Cellular Biology*, vol. 15, no. 8, pp. 4208–4214. <https://doi.org/10.1128/MCB.15.8.4208> (In English)
- Erhardt, S., Schwieler, L., Nilsson, L. et al. (2007) The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia. *Physiology & Behavior*, vol. 92, no. 1–2, pp. 203–209. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.025> (In English)
- Flook, M., Frejo, L., Gallego-Martinez, A. et al. (2019) Differential proinflammatory signature in vestibular migraine and meniere disease. *Frontiers in Immunology*, vol. 10, article 1229. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01229> (In English)
- Fujioka, M., Kanzaki, S., Okano, H. J. et al. (2006) Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea. *Journal of Neuroscience Research*, vol. 83, no. 4, pp. 575–583. <https://doi.org/10.1002/jnr.20764> (In English)
- Fujioka, M., Okano, H., Ogawa, K. (2014) Inflammatory and immune responses in the cochlea: Potential therapeutic targets for sensorineural hearing loss. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 5, article 287. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00287> (In English)
- Haroon, E., Woolwine, B. J., Chen, X. et al. (2014) IFN- $\alpha$ -induced cortical and subcortical glutamate changes assessed by magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology*, vol. 39, no. 7, pp. 1777–1785. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.25> (In English)
- Highstein, S. M., Holstein, G. R., Mann, M. A., Rabbit, R. D. (2014) Evidence that protons act as neurotransmitters at vestibular hair cell-calyx afferent synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 111, no. 14, pp. 5421–5426. <https://doi.org/10.1073/pnas.1319561111> (In English)
- Highstein, S. M., Mann, M. A., Holstein, G. R., Rabbit, R. D. (2015) The quantal component of synaptic transmission from sensory hair cells to the vestibular calyx. *Journal of Neurophysiology*, vol. 113, no. 10, pp. 3827–3835. <https://doi.org/10.1152/jn.00055.2015> (In English)
- Holt, J. C., Chatlani, S., Lysakowski, A., Goldberg, J. M. (2007) Quantal and nonquantal transmission in calyx-bearing fibers of the turtle posterior crista. *Journal of Neurophysiology*, vol. 98, no. 3, pp. 1083–1101. <https://doi.org/10.1152/jn.00332.2007> (In English)
- Hosseini, S., Michaelsen-Preusse, K., Grigoryan, G. et al. (2020) Type I interferon receptor signaling in astrocytes regulates hippocampal synaptic plasticity and cognitive function of the healthy CNS. *Cell Reports*, vol. 31, no. 7, article 107666. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107666> (In English)
- González-Garrido, A., Vega, R., Mercado, F. et al. (2015) Acid-Sensing ion channels expression, identity and role in the excitability of the cochlear afferent neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 9, article 483. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00483> (In English)
- Jiang, M., Taghizadeh, F., Steyger, P. S. (2017) Potential mechanisms underlying inflammation-enhanced aminoglycoside-induced cochleotoxicity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 11, article 362. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00362> (In English)
- Landegger, L. D., Vasilijic, S., Fujita, T. et al. (2019) Cytokine levels in inner ear fluid of young and aged mice as molecular biomarkers of noise-induced hearing loss. *Frontiers in Neurology*, vol. 10, article 977. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00977> (In English)

- Lassaletta, L., Calvino, M., Morales-Puebla, J. M. et al. (2019) Biomarkers in vestibular schwannoma-associated hearing loss. *Frontiers in Neurology*, vol. 10, article 978. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00978> (In English)
- Liu, C. C., Gao, Y. J., Luo, H. et al. (2016) Interferon alpha inhibits spinal cord synaptic and nociceptive transmission via neuronal-glia interactions. *Scientific Reports*, vol. 6, article 34356. <https://doi.org/10.1038/srep34356> (In English)
- Liu, W., Kämpfe Nordström, C., Danckwardt-Lillieström, N. et al. (2019) Human inner ear immune activity: A super-resolution immunohistochemistry study. *Frontiers in Neurology*, vol. 10, article 728. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00728> (In English)
- Loseva, E. V., Loginova, N. A., Akmaev, I. G. (2008) Rol' interferona-alfa v regulyatsii funktsij nervnoj sistemy [The role of interferon-alpha in regulation of nervous system functions]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, vol. 39, no. 2, pp. 32–46. (In Russian)
- Mendes-Corrêa, M. C. J., Bittar, R. S. M., Salmito, N., Oitictca, J. (2011) Pegylated interferon/ribavirin-associated sudden hearing loss in a patient with chronic hepatitis C in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, vol. 15, no. 1, pp. 87–89. [https://doi.org/10.1016/s1413-8670\(11\)70147-7](https://doi.org/10.1016/s1413-8670(11)70147-7) (In English)
- Miller, A. H., Haroon, E., Raison, C. L., Felger, J. C. (2013) Cytokine targets in the brain: Impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depression and Anxiety*, vol. 30, no. 4, pp. 297–306. <https://doi.org/10.1002/da.22084> (In English)
- Moser, T., Brandt, A., Lysakowski, A. (2006) Hair cell ribbon synapses. *Cell and Tissue Research*, vol. 326, no. 2, pp. 347–359. <https://doi.org/10.1007/s00441-006-0276-3> (In English)
- Nouvian, R., Beutner, D., Parsons, T. D., Moser, T. (2006) Structure and function of the hair cell ribbon synapse. *The Journal of Membrane Biology*, vol. 209, no. 2–3, pp. 153–165. <https://doi.org/10.1007/s00232-005-0854-4> (In English)
- Panchenko, L. F., Alyab'eva, T. N., Malinovskaya, V. V., Balashov, A. M. (1987) Vzaimodejstvie al'fa-interferona s opiatnymi retseptorami v mozge krysa [Alpha interferon interaction with opiate receptors in the rat brain]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i meditsiny*, vol. 104, no. 7, pp. 87–89. (In Russian)
- Qin, Z.-F., Hou, D.-Y., Fang, Y.-Q. et al. (2012) Interferon-Alpha enhances excitatory transmission in substantia gelatinosa neurons of rat spinal cord. *Neuroimmunomodulation*, vol. 19, no. 4, pp. 235–240. <https://doi.org/10.1159/000335167> (In English)
- Rai, V., Wood, M. B., Feng, H. et al. (2020) The immune response after noise damage in the cochlea is characterized by a heterogeneous mix of adaptive and innate immune cells. *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, article 15167. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72181-6> (In English)
- Raison, C. L., Dantzer, R., Kelley, K. W. et al. (2010) CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- $\alpha$ : Relationship to CNS immune responses and depression. *Molecular Psychiatry*, vol. 15, no. 4, pp. 393–403. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.116> (In English)
- Raj, P. A., Dentino, A. R. (2002) Current status of defensins and their role in innate and adaptive immunity. *FEMS Microbiology Letters*, vol. 206, no. 1, pp. 9–18. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2002.tb10979.x> (In English)
- Reeves, K. C., Shah, N., Muñoz, B., Atwood, B. K. (2022) Opioid receptor-mediated regulation of neurotransmission in the brain. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 15, article 919773. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.919773> (In English)
- Ryzhova, I. V., Nozdrachev, A. D., Tobias, T. V., Vershinina, E. A. (2018) Soluble guanylate cyclase as the key enzyme in the modulating effect of NO on metabotropic glutamate receptors. *Acta Naturae*, vol. 10, no. 2, pp. 71–78. PMID: 30116618. (In English)
- Ryzhova, I. V., Tobias, T. V., Andrianov, Yu. N., Nozdrachev, A. D. (2013) Rol' opiatnykh retseptorov v mekhanizme nejromoduliruyushchego vliyaniya endogennoho antibiotika defensina v vestibulyarnom epitelii lyagushki [The role of opiate receptors in the mechanism of neuromodulation of endogenous antibiotic defensine in the frog vestibular epithelium]. *Meditsinskij akademicheskij zhurnal — Medical Academic Journal*, vol. 13, no. 3, pp. 97–105. (In Russian)
- Ryzhova, I. V., Tobias, T. V., Nozdrachev, A. D. (2020) Antagonists D1 and D2 of dopamine receptors determine different mechanisms of neuroprotective action in the frog vestibular. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, vol. 492, no. 1, pp. 139–141. <https://doi.org/10.1134/S1607672920030084> (In English)
- Sadeghi, S. G., Pyott, S. J., Yu, Z., Glowatzki, E. (2014) Glutamatergic signaling at the vestibular hair cell calyx synapse. *Journal of Neuroscience*, vol. 34, no. 44, pp. 14536–14550. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0369-13.2014> (In English)
- Sharifian, M. R., Kamandi, S., Sima, H. R. et al. (2013) INF- $\alpha$  and ototoxicity. *BioMed Research International*, vol. 2013, article 295327. <https://doi.org/10.1155/2013/295327> (In English)
- Shi, X. (2016) Pathophysiology of the cochlear intrastrial fluid-blood barrier (review). *Hearing Research*, vol. 338, pp. 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.01.010> (In English)
- Svrakic, M., Pathak, S., Goldofsky, E. et al. (2012) Diagnostic and prognostic utility of measuring tumor necrosis factor in the peripheral circulation of patients with immune-mediated sensorineural hearing loss. *Archives of Otolaryngology — Head & Neck Surgery*, vol. 138, no. 11, pp. 1052–1058. <https://doi.org/10.1001/2013.jamaoto.76> (In English)

- Zhang, W., Dai, M., Fridberger, A. et al. (2012) Perivascular-resident macrophage-like melanocytes in the inner ear are essential for the integrity of the intrastrial fluid-blood barrier. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 109, no. 26, pp. 10388–10393. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205210109> (In English)
- Zhang, J., Chen, S., Hou, Z. et al. (2015) Lipopolysaccharide-induced middle ear inflammation disrupts the cochlear intra-strial fluid-blood barrier through down-regulation of tight junction proteins. *PloS One*, vol. 10, no. 3, article e0122572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122572> (In English)
- Zou, J., Pyykkö, I., Sutinen, P., Toppila, E. (2005) Vibration induced hearing loss in guinea pig cochlea: Expression of TNF- $\alpha$  and VEGF. *Hearing Research*, vol. 202, no. 1–2, pp. 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2004.10.008> (In English)