

А.Л. Пухальский<sup>1</sup>, Г.В. Шмарина<sup>1</sup>, В.А. Алёшкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Российская Федерация

## Иммунологические нарушения и когнитивный дефицит при стрессе и физиологическом старении. Часть II: новые подходы к профилактике и лечению когнитивных расстройств

30

При длительном стрессе и при физиологическом старении возникают сходные иммунологические и гормональные нарушения: гиперактивация и последующее истощение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, иммунологические нарушения (накопление регуляторных T-клеток, Treg, и T<sub>H17</sub>-лимфоцитов), снижение продукции дегидроэпандростерона в головном мозге и надпочечниках. Поскольку основные механизмы контроля реакции воспаления (быстрый — гормоны стресса и медленный — Treg) перестают нормально работать, содержание провоспалительных цитокинов в циркуляции может оказаться достаточным, чтобы преодолеть гематоэнцефалический барьер, проницаемость которого существенно возрастает при стрессе и физиологическом старении. В результате циркулирующие в крови цитокины могут проникать в мозг, где начинают выполнять «неиммунологические» функции. Ослабление барьерной функции гематоэнцефалического барьера и развивающаяся нейровоспалительная реакция способствуют массовой миграции дендритных клеток и лимфоцитов из периваскулярного пространства в паренхиму мозга. Вторжение «чуждых» для центральной нервной системы медиаторов и иммунных клеток вызывает развитие когнитивных расстройств как у человека, так и у экспериментальных животных. Предложенная нами концепция развития когнитивного дефицита при стрессе и физиологическом старении позволяет определить главные цели терапии: 1) нормализация численности Treg; 2) компенсация истощения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; 3) компенсация недостаточности дегидроэпандростерона; 4) восстановление целостности гематоэнцефалического барьера.

**Ключевые слова:** стресс, когнитивный дефицит, глюкокортикоиды, дегидроэпандростерон, алкилирующие препараты.  
(Вестник РАМН. 2014; 7–8: 30–37)

При длительном стрессе и физиологическом старении возникают сходные когнитивные и психологические нарушения (затруднение речи, нарушение сна, расстройства памяти и внимания, перепады настроения,

депрессия, беспокойство, трудности обучения). Развитие перечисленных выше неблагоприятных изменений определяет такие факторы, как: 1) истощение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) оси; 2) им-

A.L. Pukhalsky<sup>1</sup>, G.V. Shmarina<sup>1</sup>, V.A. Alioshkin<sup>2</sup>

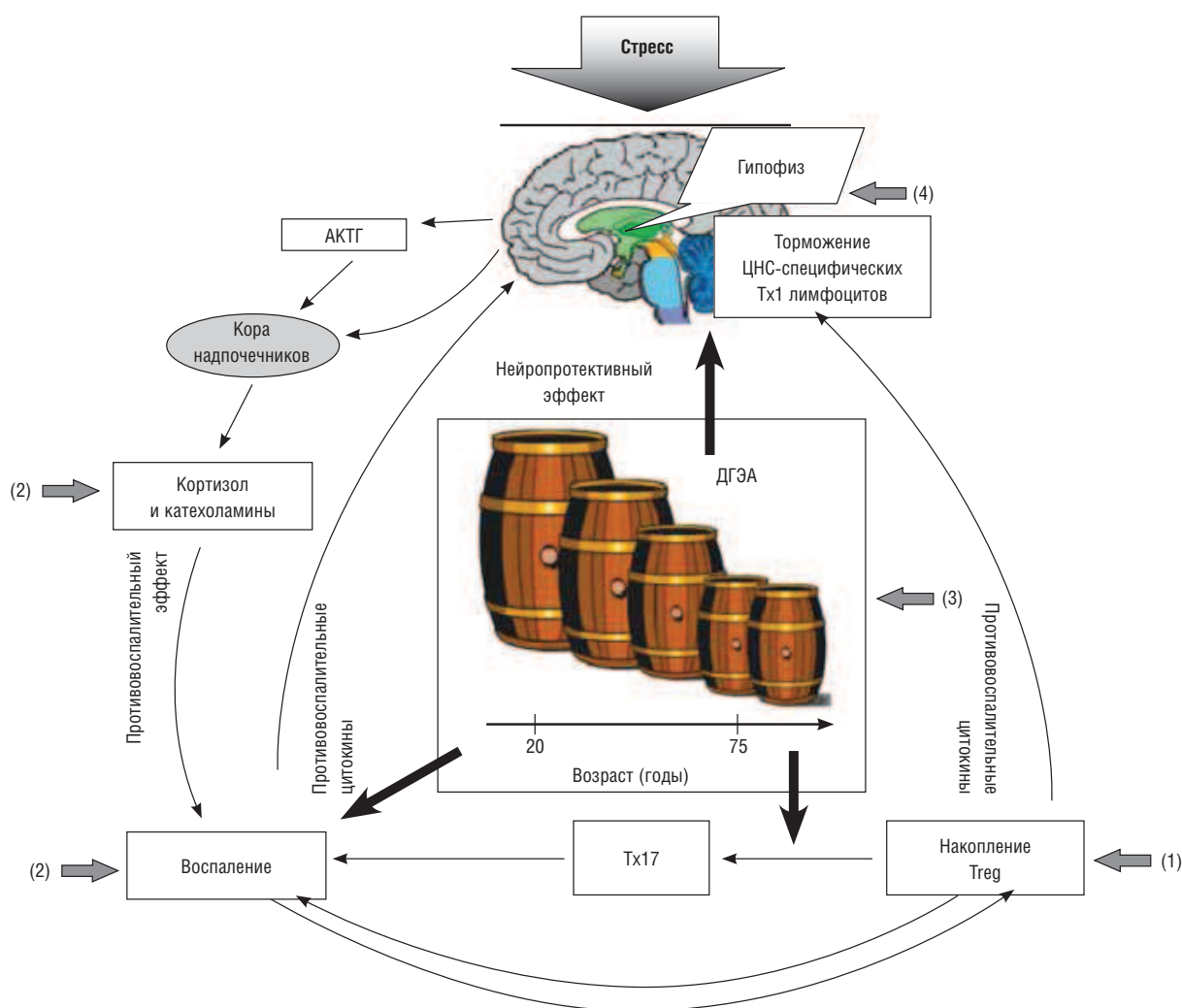
<sup>1</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

## Immune Dysfunction and Cognitive Deficit in Stress and Physiological Aging. Part II: New Approaches to Cognitive Disorder Prevention and Treatment

Long-term stress as well as physiological aging result in similar immunological and hormonal disturbances including hypothalamic-pituitary-adrenal axis depletion, aberrant immune response (regulatory T-cells, Tregs, and T<sub>H17</sub>-lymphocyte accumulation) and decreased dehydroepiandrosterone synthesis both in the brain and in the adrenal glands. Since the main mechanisms of inflammation control, «prompt» (stress hormones) and «delayed» (Tregs), are broken, serum cytokine levels increase and become sufficient for blood-brain-barrier disruption. As a result peripheral cytokines penetrate into the brain where they begin to perform new functions. Structural and functional alterations of blood-brain-barrier as well as stress- (or age-) induced neuroinflammation promote influx of bone marrow derived dendritic cells and lymphocyte effectors into the brain parenchyma. Thereafter, mass intrusion of pro-inflammatory mediators and immune cells having a lot of specific targets alters the brain work that we can observe both in humans and in animal experiments. The concept of stressful cognitive dysfunction, which is under consideration in this review, allows picking out several therapeutic targets: 1) reduction of excessive Treg accumulation; 2) supporting hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory reaction attenuation; 3) recovery of dehydroepiandrosterone level; 4) improvement of blood-brain-barrier function.

**Key words:** stress, cognitive dysfunction, glucocorticoids, dehydroepiandrosterone, alkylating drugs.  
(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 7–8: 30–37)



**Рис. 1.** Развитие когнитивных нарушений при стрессе и физиологическом старении.

*Примечание.* Черными стрелками обозначены возможные мишени для дегидроэпиандростерона (ДГЭА), серые стрелки указывают на основные мишени при профилактике и терапии когнитивных расстройств. АКТГ — адренокортикотропный гормон.

мунологические нарушения (накопление регуляторных Т-клеток, Treg, и T<sub>H17</sub>-лимфоцитов); 3) снижение продукции дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в головном мозге и надпочечниках; 4) ослабление барьерной функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Многочисленные эпизоды стресса и/или антигенной стимуляции, переживаемые на протяжении жизненного пути, постепенно истощают ГН-ось, что проявляется снижением выброса кортизола в ответ на стрессорное воздействие [1, 2]. В этих условиях Treg становятся главным инструментом, с помощью которого организм может защитить себя от нежелательных последствий общей и/или местной реакции воспаления (рис. 1). При этом каждый новый провоспалительный стимул способствует росту их численности [3]. Повышенное число активных Treg может стать причиной стойкой иммуносупрессии. При этом существенно снижается активность Т-эффекторов, в т.ч. аутоиммунных ЦНС-специфических Т-лимфоцитов, которые поддерживают гомеостаз активно функционирующих нейронов и регулируют нейрогенез взрослых в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа [4, 5]. Дефицит ДГЭА, вызванный длитель-

ным стрессом и/или физиологическим старением [6–8], не только снижает адаптивные возможности организма, но и вызывает развитие aberrantной реакции воспаления. Так, важным последствием дефицита ДГЭА является снижение продукции интерлейкина (ИЛ) 2 — основного фактора выживания и дифференцировки Treg [7–9]. Хорошо известно, что как естественные, так и индуцибельные Treg регулярно претерпевают гомеостатические деления. В условиях дефицита ИЛ 2 и избытка трансформирующего фактора роста β<sub>1</sub> обладающие свойством «пластичности» Treg начинают экспрессировать RORγt — основной нуклеарный фактор T<sub>H17</sub>-лимфоцитов. Таким образом, Treg теряют свою супрессорную активность и приобретают провоспалительный фенотип T<sub>H17</sub>-клеток. Накопление таких клеток на фоне истощения ГН-оси может привести к развитию аутоиммунных и воспалительных расстройств [10–12].

Поскольку основные механизмы контроля реакции воспаления (быстрый — гормоны стресса и медленный — Treg) перестают нормально работать, содержание провоспалительных цитокинов в циркуляции может оказаться достаточным, чтобы преодолеть ГЭБ, проницаемость ко-

того существенно возрастает при стрессе и физиологическом старении [13, 14]. В результате циркулирующие в крови цитокины могут проникать в мозг, где начинают выполнять «неиммунологические» функции. Ослабление барьерной функции ГЭБ и развивающаяся нейровоспалительная реакция способствуют массовой миграции дендритных клеток и лимфоцитов из периваскулярного пространства в паренхиму мозга. Вторжение «чуждых» для центральной нервной системы медиаторов и иммунных клеток вызывает развитие когнитивных расстройств как у человека, так и у экспериментальных животных. Повторные эпизоды стресса способствуют накоплению в головном мозге иммунных клеток, вызывают необратимое изменение проницаемости ГЭБ, нарушают нейрогенез у взрослых в зубчатой извилине гиппокампа [15].

Предложенная нами концепция развития когнитивного дефицита при стрессе и физиологическом старении позволяет определить главные цели терапии: 1) нормализация численности Treg; 2) компенсация истощения ГГН-оси; 3) компенсация недостаточности ДГЭА; 4) восстановление целостности ГЭБ (см. рис. 1). Клинические и экспериментальные исследования подтверждают эффективность предложенных нами подходов, хотя в некоторых случаях мы располагаем только косвенными доказательствами.

32

### Избирательная элиминация Treg

Treg играют важную роль в патогенезе многих заболеваний, в особенности болезней, характерных для лиц пожилого возраста. В старости уровень CD4+CD25+Treg значимо повышается [16]. Имеется много данных, касающихся роли Treg в подавлении противоопухолевого иммунитета и развитии рака [17]. Накопление Treg было также показано у больных неспецифическим язвенным колитом, тяжелой бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, ревматоидным артритом и некоторыми другими заболеваниями, включая функционально-соматические расстройства с нарушением когнитивных функций [18–22]. Список таких заболеваний можно было бы существенно расширить, если бы не пластичность этой клеточной субпопуляции, позволяющая Treg трансформироваться в T<sub>H17</sub>-клетки, что во многих случаях мешает обнаружить повышение содержания Treg.

Были предложены различные методы избирательной элиминации Treg, среди которых наиболее обещающим является использование алкилирующих соединений. Алкилирующие препараты (АЛП), относящиеся к семейству азотистых ипритов, чаще всего применяют в качестве цитостатических агентов и иммунодепрессантов. Эти эффекты главным образом связаны со способностью АЛП осуществлять сшивки внутри и между нитями ДНК [23] и в более высоких концентрациях индуцировать их разрывы [24]. Хотя ДНК отнюдь не является единственной мишенью для алкилирования, повреждение других клеточных компонентов, таких как РНК и белки, не оказывает никакого влияния на реализацию цитостатического эффекта, если препарат используется в дозе, достаточной для повреждения ДНК. Однако при постепенном снижении дозы препарата число внутриклеточных мишеней также уменьшается. Исследования, проведенные *in vitro*, на модели митогениндуцированной пролиферации лимфоцитов показали, что по мере снижения концентрации АЛП сценарий может существенно меняться. Так, если концентрация препарата достаточно высока

(100 мкг/мл или выше), клетка погибает в течение нескольких часов в результате энергетической катастрофы, связанной с необратимыми повреждениями ДНК [23, 24]. Если концентрация АЛП варьирует в пределах 30–100 мкг/мл, многие сайты ДНК также подвергаются алкилированию, однако поврежденные сегменты восстанавливаются в результате процессов репарации. Тем не менее клетка в конечном итоге все равно погибает вследствие индукции программы апоптоза. При воздействии АЛП в умеренных дозах (1–10 мкг/мл) клетка остается живой, однако в результате нарушения продукции ИЛ 2 становится резистентной к митогенным стимулам [25]. Ультранизкие концентрации АЛП (0,3 мкг/мл или ниже) селективно ингибируют Treg за счет нарушения проведения сигнала рецептором для ИЛ 2 (IL-2R) [26]. Среди множества субпопуляций Т лимфоцитов только Treg постоянно экспрессируют высокоаффинный IL-2R, поскольку ИЛ 2 является для них не только фактором роста, но и фактором выживания. IL-2R — не единственный рецептор, функция которого может быть заблокирована с помощью АЛП. Аналогичный эффект АЛП показан еще по крайней мере для двух поверхностных клеточных рецепторов: TNFR II (рецептор для фактора некроза опухоли II типа) и Fas-рецептора [27].

Для исследования новых подходов к восстановительной терапии при истощении адаптационных систем нами была разработана лабораторная модель накопления Treg у мышей в результате одновременного введения дексаметазона и ИЛ 2 (Дм / ИЛ 2) [27]. Разработанная модель имитирует изменения, которые происходят в иммунной системе в результате длительного воздействия стрессорных агентов и/или хронического воспаления. Установлено, что у мышей, получавших Дм / ИЛ 2, и в селезенке, и в мезентериальных лимфатических узлах происходит быстрое накопление Т-клеток с фенотипом CD4+CD25+High (Treg). При этом максимальное накопление Treg наблюдали на 5-е сут введения Дм / ИЛ 2. На рис. 2 представлена схема эксперимента, в результате которого был получен ответ на принципиальный вопрос: возможно ли предотвратить развитие когнитивного дефицита путем элиминации Treg. Мышам линии BALB/c за 9 нед до индукции накопления Treg еженедельно вводили циклофосфамид (Цф) в дозе 15 мг/кг с целью селективной элиминации Treg (подобный эффект нецитотоксических доз алкилирующих агентов известен из литературы [28, 29], а также был показан нами ранее в серии прямых экспериментов [26]). Когнитивные функции животных оценивали с помощью теста Морриса (оценка способности к обучению на основе гиппокампозависимого ориентирования в пространстве — поиск скрытой под водой платформы). Как видно на рис. 3, интактные лабораторные животные обучились нахождению платформы за 1 сут. На 4-е сут обучения задача усложнилась: платформу переместили с привычного места на противоположный конец бассейна. В новых условиях меньшему числу мышей удалось успешно справиться с задачей. Сравнение способности мышей обнаруживать скрытую под водой платформу показало выраженные различия между интактными животными и животными, получавшими Дм / ИЛ 2 ( $p < 0,001$ ). Результаты, полученные в группе мышей, подвергшихся премедикации Цф перед введением Дм / ИЛ 2, были существенно лучше, чем у животных, которым элиминация Treg не проводилась ( $p < 0,05$ ), и значимо не отличались от результатов интактных животных.

АЛП в нецитотоксических дозах уже с успехом применяли для лечения тяжелого стероидрезистентного язвенного колита [30] и тяжелых случаев стероидзависимой

бронхиальной астмы [31]. При этом были использованы 2 различных протокола введения АЛП. В первом случае была использована пульс-терапия Цф, тогда как во втором применялся короткий курс ингаляций мелфаланом в ультранизких дозах. Цф применяли в виде однократного внутривенного вливания в дозе 10 мг/кг. Интервал между вливаниями составлял 1 мес; курс лечения состоял из 5 таких вливаний [30]. Следует отметить, что Цф, в отличие от других АЛП, подвергается в организме метаболической активации, которая осуществляется главным образом в печени в результате микросомального окисления исходного соединения. Другой АЛП, мелфалан, не нуждающийся в метаболической активации, был использован для лечения больных бронхиальной астмой по следующей схеме: ежедневные ингаляции препарата в дозе 0,1 мг в течение 5 сут [31]. Кроме того, авторы располагают собственным ограниченным, но достаточно успешным опытом лечения мелфаланом больных, страдающих синдромом хронической усталости (данные не опубликованы). Назначение мелфалана этим пациентам было основано на мнении, согласно которому развитие синдрома хронической усталости прямо связано с избыточным накоплением Treg [3]. Препарат назначался *per os* в дозе 10 мг в виде однократного приема. Каждому пациенту было назначено 5 таких приемов с интервалом 1 мес. После такого курса лечения улучшение состояния наблюдалось по меньшей мере в течение 18 мес и касалось главным образом таких симптомов заболевания, как чувство постоянной усталости, головные боли, нарушение сна, дисфория, психодепрессия, ослабление памяти, проблемы с восприятием новой информации.

Проблеме уменьшения числа Treg с целью восстановления противоопухолевого иммунитета посвящено множество экспериментальных и клинических исследований. Как правило, процедура элиминации Treg предшествует противоопухолевой вакцинации [17, 28, 29, 32–34]. Помимо Цф были предложены и другие методы элиминации

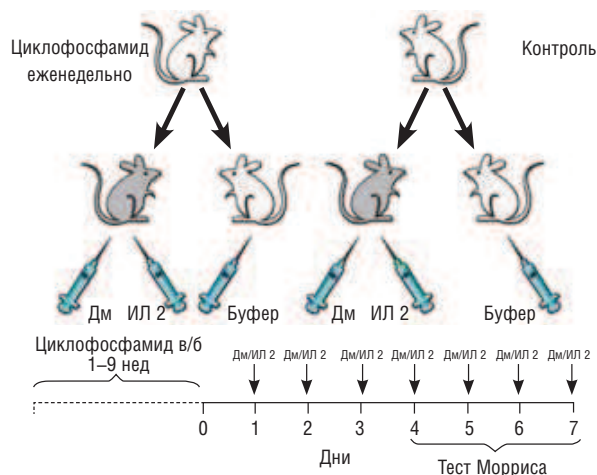


Рис. 2. Схема эксперимента.

*Примечание.* Мыши линии BALB/c были разделены на 2 группы: 1) группа животных, еженедельно получавших забуференный физраствор; 2) группа животных, которым еженедельно вводили циклофосфамид по 15 мг/кг в течение 9 нед. Далее половине мышей из каждой группы вводили Дм и ИЛ 2, оставшаяся часть лабораторных животных получала забуференный физраствор. Дм — дексаметазон, ИЛ 2 — интерлейкин 2.

Treg: введение анти-CD25-моноклональных антител и использование конъюгата ИЛ 2 с дифтерийным токсином (DAV389IL-2) [28, 32–34]. Однако в большинстве последних работ отдается предпочтение использованию Цф. Это объясняется, в частности, тем, что Цф, помимо элиминации избытка Treg, восстанавливает гомеостаз дендритных клеток. Способность перепрограммировать миелопоэз является важной отличительной особенностью Цф и, вероятно, других представителей этого семейства лекарственных препаратов. Вмешательство Цф в про-

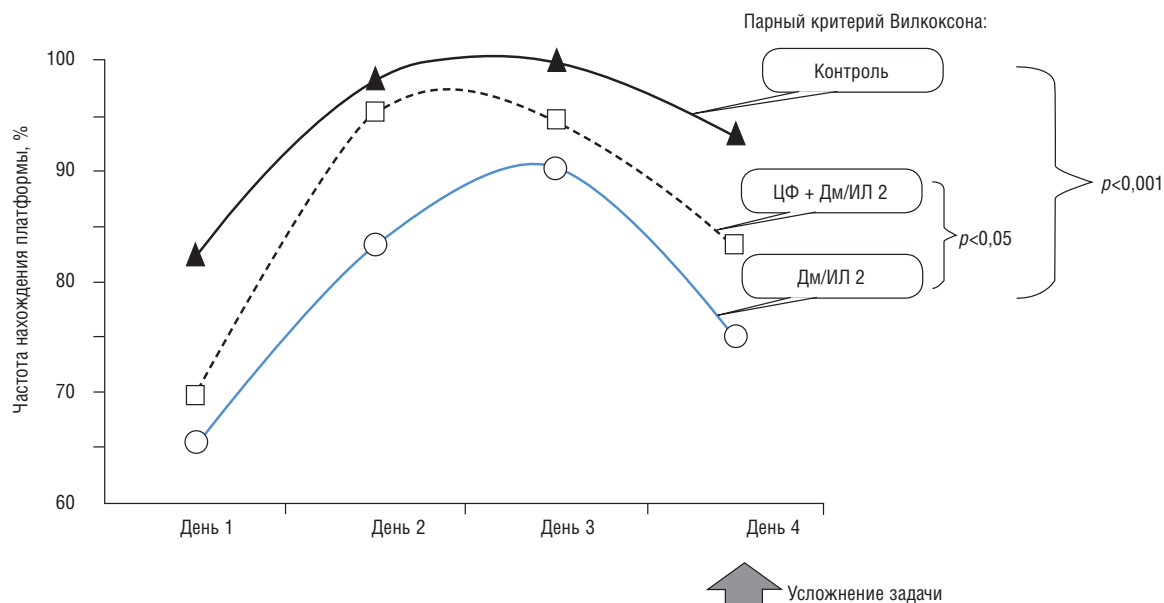


Рис. 3. Развитие когнитивного дефицита у мышей, получавших Дм / ИЛ 2.

*Примечание.* Оценку способности к обучению на основе гиппокампзависимого ориентирования в пространстве проводили с помощью теста Морриса. Мыши линии BALB/c искали скрытую под водой платформу (1,5 см от поверхности воды); тренировки проводили 4 раза в день. Значения *p* рассчитывали с помощью парного критерия Вилкоксона. Дм — дексаметазон, Цф — циклофосфамид, ИЛ 2 — интерлейкин 2.

цессы дифференцировки дендритных клеток приводит к появлению их зрелых форм, инфильтрирующих опухоль, которые секретируют большие количества ИЛ 12 и практически не секретируют ИЛ 10. Иными словами, имеет место переход от противовоспалительного фенотипа к провоспалительному [29, 35].

Таким образом, АЛП обладают рядом характеристик, благодаря которым они могут быть использованы в лечении заболеваний, связанных с избыточным накоплением Treg. Наилучший результат достигается при использовании препарата в форме пульс-терапии: ряд однократных введений с месячным интервалом между ними. Важно отметить, что период полувыведения для большинства АЛП составляет от 3 до 12 ч, тогда как такие препараты, как анти-CD25-моноклональные антитела, могут персистировать в организме неопределенно долгое время (по крайней мере, несколько недель или более). В связи с этим концепция пульс-терапии АЛП может быть сформулирована в виде идиомы: «ударь и убеги».

### Поддержание истощенной ГГН-оси и восстановление контроля воспалительной реакции

34

С целью поддержания истощенной ГГН-оси может быть рекомендована заместительная терапия в форме альтернирующего курса преднизолона (0,1–0,3 мг/кг через день). Подобная схема десятки лет успешно применяется при лечении больных муковисцидозом. Пациенты могут использовать низкие дозы стероидов много лет, не рискуя получить разнообразные осложнения, развивающиеся при длительном лечении терапевтическими дозами.

Кроме того, пациентам с признаками истощения ГГН-оси могут быть показаны макролидные антибиотики. Четырнадцатичленные макролиды (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин) обладают выраженными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Так, многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что четырнадцатичленные макролиды тормозят активность нейтрофилов, снижают продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ 1, 6, 8, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) и стимулируют  $T_{H1}$ -тип иммунного ответа [36]. Можно ожидать, что длительное лечение низкими дозами кларитромицина (250 мг через день) частично восполнит дефицит кортизола и обеспечит восстановление контроля воспалительной реакции.

### Заместительная терапия дегидроэпиандростероном

Концентрация ДГЭА в крови человека зависит не только от возраста (с возрастом концентрация гормона прогрессивно снижается), но и, при наличии хронического патологического процесса, от степени истощения адаптационных систем. Так, в условиях перманентного стресса (или часто повторяющихся эпизодов стресса) уровень ДГЭА может оказаться существенно ниже возрастной нормы. Показано, что содержание ДГЭА в плазме крови больных системной красной волчанкой было существенно ниже возрастной нормы. Эти изменения не были связаны с длительным лечением глюкокортикоидами, т.к. значительное снижение уровня ДГЭА было обнаружено у вновь диагностированных больных [9]. Позднее были проведены мультицентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования [37, 38], показавшие двукратное снижение частоты обострений у больных систем-

ной красной волчанкой, длительно получавших большие дозы ДГЭА. Положительный клинический эффект может быть связан с нормализацией продукции ИЛ 2 и восстановлением числа Treg у пациентов, получавших ДГЭА [9]. Низкий уровень ДГЭА-сульфата был зарегистрирован у больных атопическим дерматитом и бронхиальной астмой. У последних концентрация гормона была обратно пропорциональна дозе ингаляционных стероидов [39, 40]. На мышинной модели бронхиальной астмы было показано, что ДГЭА купирует эозинофильную воспалительную реакцию в бронхах экспериментальных животных, а также существенно снижает концентрацию IgE, ИЛ 5 и 6 в их плазме [41]. В опытах *in vitro* ДГЭА тормозил продукцию ИЛ 5 и 10 мононуклеарами больных бронхиальной астмой и здоровых добровольцев. В экспериментах участвовали молодые мужчины (средний возраст 23 года), при этом ДГЭА в плазме больных был значимо ниже [42]. В настоящее время получены данные о положительном влиянии ДГЭА на течение трудноконтролируемой стероидрезистентной бронхиальной астмы. Так, шестинедельные ингаляции ДГЭА сульфата не только существенно снижали частоту и тяжесть приступов болезни, но и позволили снизить дозу ингаляционных стероидов у больных тяжелой бронхиальной астмой [43]. Действительно, ДГЭА обладает т.н. стероидсберегающим действием за счет ингибирования транскрипционного фактора AP-1, активация которого может быть одной из причин резистентности к глюкокортикоидам [44]. Стероидсберегающее действие ДГЭА было также обнаружено у больных системной красной волчанкой, получавших гормон по 200 мг/день *per os* в течение 12 мес в мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании [38]. Положительный клинический эффект ДГЭА при тяжелой стероидрезистентной бронхиальной астме может быть также связан со способностью этого гормона ингибировать нейтрофильное воспаление и снижать продукцию фактора некроза опухоли  $\alpha$  [45]. Предприняты попытки использовать для ингаляций синтетические аналоги ДГЭА сульфата, например т.н. натуралон, который прошел стадию IIa клинических испытаний [46].

Проведено несколько клинических исследований, показавших положительное терапевтическое действие ДГЭА при лечении депрессивных состояний [6]. Выраженный эффект ДГЭА отмечен как в открытом исследовании на ограниченном числе пациентов [47], так и в последующих двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [48, 49]. Дозы ДГЭА варьировали между 90 и 450 мг гормона в сут. Монотерапия ДГЭА (90 мг/сут в течение первых 3 нед и 450 мг/сут в течение следующих 3 нед) оказывала выраженное антидепрессивное действие у больных как с субсиндромальной, так и с клинической формой депрессии [48].

Несмотря на многообещающие результаты клинических испытаний, ни одна фармацевтическая компания в настоящее время не выпускает препараты ДГЭА как лекарственные формы. Общедоступно можно найти только ДГЭА как пищевую добавку. Использование ДГЭА или 5-андростенов, являющихся его метаболитами, в качестве лекарственных препаратов наталкивается на такую проблему, как отсутствие водорастворимой формы препаратов. Использование масляных растворов хотя и позволило продемонстрировать их выраженную биологическую активность, однако требует в целях обеспечения биодоступности применения очень высоких доз. Это не только существенно снижает рентабельность препарата, но и создает предпосылки для развития осложнений. В естественных условиях биодоступность ДГЭА обеспе-

чивается системой транспортных белков, искусственное моделирование которой сегодня не представляется возможным. Для решения указанной проблемы были созданы наноразмерно-структурные модификации природного гормона со средним размером частиц в диапазоне от 50 до 150 нм, а также получены наночастицы на основе совместных фаз ДГЭА и его метаболитов с водорастворимыми веществами. Наноструктурирование стероидных объектов методом криомодификации позволяет рассчитывать с высокой степенью вероятности на получение образцов, растворимость которых окажется достаточной для создания лекарственной формы [50, 51].

### Блокада рецепторов ангиотензина II

Помимо регуляции кровяного давления, ангиотензин II оказывает провоспалительное действие за счет стимуляции рецепторов 1-го типа (AT<sub>1</sub>-рецепторы). Лучше всего этот эффект был изучен на периферических артериях и сосудах мозга. Роль ангиотензина II в развитии церебральных нарушений остается слабоизученной. В то же время блокаторы AT<sub>1</sub>-рецепторов (олмесартан, кандесартан) восстанавливали целостность ГЭБ и улучшали когнитивные функции в экспериментах на животных и клинических исследованиях. Ингибиторы AT<sub>1</sub>-рецепторов устраняли ишемию мозга, индуцированную стрессом нервные расстройства, снижали нейровоспалительную реакцию в мозге, а также увеличивали продолжительность жизни лабораторных животных [52–54].

### Заключение

Благодаря исследованиям Ганса Селье, основоположника теории стресса, в настоящее время мы отчетливо понимаем, что адаптационные возможности млекопитающих обеспечиваются триадой, образованной центральной нервной, иммунной и эндокринной системой. Эти системы надежно защищают организм от воздействий стресса, химических и инфекционных агентов до тех пор, пока их деятельность достаточно хорошо сбалансирована, однако в результате повторных эпизодов стресса и гиперактивации ГН-оси равновесие нарушается. Постепенно наступает истощение адаптационных систем, последствиями которого являются когнитивный дефицит, аберрантная воспалительная реакция, депрессии, метаболические нарушения. Ту же природу имеет и физиологическое старение, что позволяет рассматривать старость как нарушение способности к адаптации. Итак, если признать, что жизнь — есть способность к адаптации, то потеря этой способности неизбежно ведет к смерти. Современная медицина не может полностью восстановить адаптационные возможности пожилых людей, но мишени, воздействие на которые позволяет замедлить процесс истощения адаптационных систем, известны уже сегодня. Это нормализация численности Treg; компенсация истощения ГН-оси; компенсация недостаточности ДГЭА; восстановление целостности ГЭБ.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, который необходимо обнаружить.

### ЛИТЕРАТУРА

- Bower J.E., Ganz P.A., Aziz N. Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosom. Med.* 2005; 67: 277–280.
- Gaab J., Baumann S., Budnoik A., Gmünder H., Hottinger N., Ehlert U. Reduced reactivity and enhanced negative feedback sensitivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in chronic whiplash-associated disorder. *Pain.* 2005; 119: 219–224.
- Pukhalsky A., Shmarina G., Alioshkin V. The Number of Regulatory T Cells: Pursuit of the Golden Mean; in: *Regulatory T Cells 2*. S.R. Hayashi (ed.). *Nova Science Publishers Inc.* 2010. P. 261–268. ISBN: 978-1-61761-554-2.
- Kipnis J., Schwartz M. Controlled autoimmunity in CNS maintenance and repair: naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T-Cells at the crossroads of health and disease. *Neuromol. Med.* 2005; 7: 197–206.
- Wolf S.A., Steiner B., Akpinarli A., Kammertoens T., Nassenstein C., Braun A., Blankenstein T., Kempermann G. CD4-positive T lymphocytes provide a neuroimmunological link in the control of adult hippocampal neurogenesis. *J. Immunol.* 2009; 182: 3979–3984.
- Maninger N., Wolokowitz O.M., Reus V.I., Epel E.S., Mellon S.H. Neurological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front. Neuroendocrinol.* 2009; 30: 65–91.
- Hazeldine J., Arlt W., Lord J.M. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010; 120: 127–136.
- Гончаров Н.П., Кацья Г.В. В кн.: Гормон здоровья и долголетия. М.: АДАМАНТЪ. 2012. 159 с.
- Suzuki T., Suzuki N., Engleman E.G., Mizushima Y, Sakane T. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin. Exp. Immunol.* 1995; 99: 251–255.
- Setoguchi R., Hori, S., Takahashi T., Sakaguchi S. Homeostatic maintenance of natural Foxp3+ CD25+ CD4+ regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 723–735.
- Darrasse-Jeze G., Deroubaix S., Mouquet H., Vitorica G.D., Eisenreich T., Yao K.H., Masilamani R.F., Dustin M.L., Rudensky A., Liu K., Nussenzweig M.C. Feedback control of regulatory T cell homeostasis by dendritic cells in vivo. *J. Exp. Med.* 2009; 206: 1853–1862.
- Tesar B.M., Du W., Shirali A.C., Walker W.E., Walker W.E., Shen H., Goldstein D.R. Aging augments IL-17 T-cell alloimmune responses. *Am. J. Transplant.* 2008; 9: 54–63.
- Morita T., Mizutani Y., Sawada M., Shimada A. Immunohistochemical and ultrastructural findings related to the blood-brain barrier in the blood vessels of the cerebral white matter in aged dogs. *J. Comp. Pathol.* 2005; 133: 14–22.
- Stichel C.C., Luebbert H. Inflammatory processes in the aging mouse brain: participation of dendritic cells and T-cells. *Neurobiol. Aging.* 2007; 28: 1507–1521.
- Kaunzner U.W., Miller M.M., Gottfried-Blackmore A., Gal-Toth J., Felger J.C., McEwen B.S., Bulloch K. Accumulation of resident and peripheral dendritic cells in the aging CNS. *Neurobiol. Aging.* 2012; 33: 681–693.
- Trzonkowski P., Szmit E., Mysliwska J., Mysliwski A. CD4+CD25+ T regulatory cells inhibit cytotoxic activity of CTL and NK cells on humans-impact of immunosenescence. *Clin. Immunol.* 2006; 119: 307–316.
- Ha T-Y. The Role of Regulatory T Cells in Cancer. *Immune Network.* 2009; 9: 209–235.

18. Holmén N., Lundgren A., Lundin S. Functional CD4+CD25high regulatory T cells are enriched in the colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis and increase with disease activity. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12: 447–456.
19. Lee J.H., Yu H.H., Wang L.C., Yang Y.H., Lin Y.T., Chiang B.L. The levels of CD4+CD25+ regulatory T cells in paediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 148: 53–63.
20. Lane N., Robins R.A., Corne J., Fairclough L. Regulation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of regulatory T-cells and Th17 cells. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2010; 119: 75–86.
21. Han G.M., O'Neil-Andersen N.J., Zurier R.B., Lawrence D.A. CD4+CD25 high T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol.* 2008; 253: 92–101.
22. Schwartz M., Kipnis J. Therapeutic T cell-based vaccination for neurodegenerative disorders: the role of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; 1051: 701–708.
23. Balcome S., Park S., Quirk Dorr D.R., Hafner L., Phillips L., Tretyakova N. Adenine-containing DNA-DNA cross-links of antitumor nitrogen mustards. *Chem. Res. Toxicol.* 2004; 17: 950-962.
24. Shirai H., Poetsch A.R., Gunji A., Maeda D., Fujimori H., Fujihara H., Yoshida T., Ogino H., Masutani M. PARG dysfunction enhances DNA double strand break formation in S-phase after alkylation DNA damage and augments different cell death pathways. *Cell Death Dis.* 2013; 4: e656.
25. Kuppner M.C., Bleifuss E., Noessner E., Mocikat R., Hesler C., Mayerhofer C., Issels R.D. Differential effects of ifosfamide on dendritic cell-mediated stimulation of T cell interleukin-2 production, natural killer cell cytotoxicity and interferon-gamma production. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 153: 429–438.
26. Pukhalsky A., Toptygina A., Khaidukov S. Interleukin-2 receptor  $\beta$  chain as a possible target for low doses of mafosfamide. *Med. Inflamm.* 1995; 4: 175–180.
27. Pukhalsky A., Shmarina G., Alioshkin V. Cognitive disorders in mice: cytokine signaling pathways as therapeutic targets. *OMICS.* 2012; 16 (1–2): 71–77.
28. Matsushita N., Pilon-Thomas S.A., Martin L.M., Riker A.I. Comparative methodologies of regulatory T cell depletion in a murine melanoma model. *J. Immunol. Methods.* 2008; 333: 167–179.
29. Radojic V., Bezak K.B., Skarica M., Pletneva M.A., Yoshimura K., Schulick R.D., Luznik L. Cyclophosphamide resets dendritic cell homeostasis and enhances antitumor immunity through effects that extend beyond regulatory T cell elimination. *Cancer Immunol. Immunother.* 2010; 59: 137–148.
30. Stallmach A., Witting B.M., Moser C., Fischinger J., Duchmann R., Zeitz M. Safety and efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide in acute steroid refractory inflammatory bowel disease. *Gut.* 2003; 52: 377–382.
31. Соколов Е.И., Зыков К.А., Пухальский А.Л., Цыпленкова В.Г., Шевелев В.И. Ингаляция ультрамалых доз алкилирующих препаратов в лечении бронхиальной астмы. *Пульмонология.* 2002; 12 (3): 82–88.
32. Prasad S.J., Farrand K.J., Matthews S.A., Chang J.H., McHugh R.S., Ronchese F. Dendritic cells loaded with stressed tumor cells elicit long-lasting protective tumor immunity in mice depleted of CD4+CD25+regulatory T cells. *J. Immunol.* 2005; 174: 90–98.
33. Imai H., Saio M., Nonaka K. Depletion of CD4+CD25+ regulatory T cells enhances interleukin-2-induced antitumor immunity in a mouse model of colon adenocarcinoma. *Cancer Sci.* 2007; 98: 416–423.
34. Dannull J., Su Z., Rizzieri D., Yang B.K., Coleman D., Yancey D., Zhang A., Dahm P., Chao N., Gilboa E., Vieweg J. Enhancement of vaccine-mediated antitumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3623–3633.
35. Salem M.L., Al-Khami A.A., El-Naggar S.A., Díaz-Montero C.M., Chen Y., Cole D.J. Cyclophosphamide induces dynamic alterations in the host microenvironments resulting in a Flt3 ligand-dependent expansion of dendritic cells. *J. Immunol.* 2010; 184: 1737–1747.
36. Zarogoulidis P., Papanas N., Kioumis I., Chatzaki E., Maltezos E., Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68: 479–503.
37. Chang D.M., Lan J.L., Lin H.Y., Luo S.F. Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2924–2927.
38. Petri M.A., Mease P.J., Merrill J.T., Lahita R.G., Iannini M.J., Yocum D.E. et al. Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:2858–2868.
39. Kasperska-Zajac A., Brzoza Z., Rogala B. Serum concentration of dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone in women with severe atopic eczema/dermatitis syndrome. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007; 17: 160–163.
40. Kannisto S., Laatikainen A., Taivainen A., Savolainen K., Tukiainen H., Voutilainen R. Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration as an indicator of adrenocortical suppression during inhaled steroid therapy in adult asthmatic patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 150: 687–690.
41. Lin X.H., Choi I.S., Koh Y.A., Cui Y. Effects of combined bacille Calmette -Guerin and dehydroepiandrosterone treatment on established asthma in mice. *Exp. Lung Res.* 2009; 35: 250–261.
42. Choi I.S., Cui Y., Koh Y.A., Lee H.C., Cho Y.B., Won Y.H. Effects of dehydroepiandrosterone on Th2 cytokine production in peripheral blood mononuclear cells from asthmatics. *Korean J. Intern. Med.* 2008; 23: 176–181.
43. Wenzel S.E., Robinson C.B., Leonard J.M., Panettieri R.A., Jr. Nebulized dehydroepiandrosterone-3-sulfate improves asthma control in the moderate-to-severe asthma results of a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31: 461–471.
44. Dashtaki R., Whorton A.R., Murphy T.M., Chitano P., Reed W., Kennedy T.P. Dehydroepiandrosterone and analogs inhibit DNA binding of AP-1 and airway smooth muscle proliferation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 285: 876–883.
45. Koziol-White C.J., Goncharova E.A., Cao G., Johnson M., Krymskaya V.P., Panettieri R.A. Jr. DHEA-S inhibits human neutrophil and human airway smooth muscle migration. *Biochem. Biophys. Acta.* 2012; 1822: 1638-1642.
46. Shah S. European Respiratory Society. 14<sup>th</sup> Annual Congress. Drug highlights. *IDrugs. Glasgow, UK.* 2004. P. 914–916.
47. Wolkowitz O.M., Reus V.I., Roberts E., Manfredi F., Chan T., Raum W.J., Ormiston S., Johnson R., Canick J., Brizendine L., Weingartner H. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol. Psychiatry.* 1997; 41: 311–318.
48. Schmidt P.J., Daly R.C., Bloch M., Smith M.J., Danaeou M.A., St Clair L.S., Murphy J.H., Haq N., Rubinow D.R. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005; 62: 154–162.
49. Rabkin J.G., McElhiney M.C., Rabkin R., McGrath P.J. Placebo-controlled trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) for treatment of nonmajor depression in patients with HIV/AIDS. *Am. J. Psychiatry.* 2006; 163: 59–66.
50. Sergeev G.B., Komarov V.S. The synthesis via criomodification. *Mol. Cryst. Liquid Cryst.* 2006; 456: 107–115.

51. Утехина А.Ю., Сергеев Г.Б. Органические наночастицы. *Усп. химии*. 2011; 80 (3): 233–248.
52. Nakano D., Hitomi H., Mogi M., Shimada K., Kobori H., Horiuchi M., Sakamoto H., Matsumoto M., Kohno M., Nishiyama A. Blockade of AT1 receptors protects the Entblood-brain barrier and improves cognition in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24: 362–368.
53. Saavedra J.M., Sánchez-Lemus E., Benicky J. Blockade of brain angiotensin II AT1 receptors ameliorates stress, anxiety, brain inflammation and ischemia: Therapeutic implications. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36: 1–18.
54. Saavedra J.M. Angiotensin II AT(1) receptor blockers ameliorate inflammatory stress: a beneficial effect for the treatment of brain disorders. *Cell Mol. Neurobiol.* 2012; 32: 667–681.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Пухальский Александр Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела муковисцидоза МГНЦ

**Адрес:** 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

**Шмарина Галина Васильевна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела муковисцидоза МГНЦ

**Адрес:** 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, **тел.:** +7 (499) 612-81-24, **e-mail:** osugariver@yahoo.com

**Алёшкин Владимир Андрианович**, доктор биологических наук, профессор, директор МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского

**Адрес:** 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, **тел.:** +7 (495) 452-18-16, **e-mail:** info@gabrich.com