

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 I: патогенез и факторы риска

14

В обзоре рассматриваются иммунологические механизмы развития когнитивного дефицита при стрессе и физиологическом старении, а также предлагаются новые подходы к терапии подобных состояний. У млекопитающих сложный комплекс адаптационных механизмов представлен в виде триады, образованной центральной нервной, иммунной и эндокринной системой, которые постоянно обмениваются сигналами в виде нервных импульсов и растворимых медиаторов. Головной мозг, защищенный гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) от проникновения потенциально опасных клеток и растворимых факторов, самостоятельно продуцирует цитокины, которые вместе с другими нейромедиаторами регулируют процессы обучения и формирования памяти, а также нейрогенез у взрослых особей. Стресс любого происхождения сопровождается ростом концентрации цитокинов в крови и повышением проницаемости ГЭБ. 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 центральной нервной системе 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, обуславливают необратимое изменение проницаемости ГЭБ, нарушают нейрогенез у взрослых особей в зубчатой извилине гиппокампа. Подобные неблагоприятные изменения протекают в головном мозге пожилых людей при нормальном физиологическом старении. Более того, длительном стрессе и при физиологическом старении возникают сходные иммунологические и гормональные нарушения, прежде всего гиперактивация и последующее истощение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, накопление избыточного количества регуляторных T клеток, снижение продукции дегидроэпиандростерона.

**Ключевые слова:** стресс, когнитивный дефицит, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, глюкокортикоиды, цитокины, регуляторные T клетки, дегидроэпиандростерон, воспаление.

(Вестник РАМН. 2014; 5–6: 14–22)

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 I): Pathogenesis and Risk Factors

The concept of stressful cognitive dysfunction, which is under consideration in this review, allows picking out several therapeutic targets. The brain, immune and endocrine systems being the principal adaptive systems in the body permanently share information both in the form of neural impulses and soluble mediators. The CNS differs from other organs due to several peculiarities that affect local immune surveillance. The brain cells secluded from the blood flow by a specialized blood-brain-barrier (BBB) can endogenously express pro- and anti-inflammatory cytokines without the intervention of the immune system. In normal brain the cytokine signaling rather contributes to exclusive brain function (e.g. long-term potentiation, synaptic plasticity, adult neurogenesis) than serves as immune communicator. The stress of different origin increases the serum cytokine levels and disrupts BBB. As a result peripheral cytokines penetrate into the brain where they begin to perform new functions. Mass intrusion of biologically active peptides having a lot of specific targets alters the brain work that we can observe both in humans and in animal experiments. In addition owing to BBB disruption dendritic cells and T cells also penetrate into the brain where they take up a perivascular position. The changes observed in stressed subject may accumulate during repeated episodes of stress forming a picture typical of the aging brain. Moreover long-term stress as well as physiological aging result in hormonal and immunological disturbances including hypothalamic-pituitary-adrenal axis depletion, regulatory T-cell accumulation and dehydroepiandrosterone decrease.

**Key words:** stress, cognitive dysfunction, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids, cytokines, dehydroepiandrosterone, regulatory T-cells, dehydroepiandrosterone, inflammation.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 5–6: 14–22)

*Каждый эпизод стресса оставляет неизгладимый след, и организм платит за выход из критической ситуации тем, что становится немного более старым.*

Ганс Селье

### Введение

Способность быстро приспосабливаться к изменяющимся условиям окружающей среды является одним из основополагающих свойств живых организмов: от вирусов и бактерий до человеческого сообщества. Эволюция жизни на Земле сопровождается постоянным совершенствованием адаптационных систем, при этом древние механизмы адаптации не исчезают, а оказываются включенными в качестве составной части в сложный комплекс адаптационных механизмов, который у млекопитающих представлен в виде триады центральной нервной, иммунной и эндокринной систем. Реакция воспаления — древнейший механизм, помогающий позвоночным сохранять свою индивидуальность в окружающем мире — играет в этом комплексе одну из ключевых ролей. Разнообразные процессы, объединяемые термином «воспаление», направлены как на борьбу с внешней агрессией (паразиты, инфекционные агенты), так и на элиминацию собственных клеток, обладающих избыточным тканеповреждающим потенциалом или склонных к неконтролируемому росту. Организм надежно защищен от неблагоприятного влияния окружающей среды до тех пор, пока деятельность отдельных компонентов комплексной системы адаптации достаточно хорошо сбалансирована. Этот баланс можно уподобить трем линиям обороны. Первая линия обеспечивается гормонами стресса (кортизол и катехоламины), которые, подобно силам быстрого реагирования, могут почти мгновенно ответить на воздействие стрессоров. Вторая линия состоит из регуляторных Т-клеток (T<sub>regs</sub>), и, наконец, последняя (третья) линия представлена макрофагами-супрессорами — филогенетически наиболее древним механизмом защиты от стресса. Приматы и человек располагают дополнительным адаптационным резервом, роль которого играет дегидроэпиандростерон (ДГЭА). Этот гормон, подобно подушке безопасности, защищает организм от нежелательных последствий реакции воспаления (рис. 1).

Сравнение особенностей продукции ДГЭА у представителей разных видов может пролить свет на роль этого гормона в реализации адаптационных возможностей организма, включая вклад иммунной системы в механизмы адаптации. Известно, что в пренатальном периоде надпочечники всех изученных млекопитающих (включая грызунов и человека) активно продуцируют ДГЭА. После рождения синтез гормона в надпочечниках практически прекращается и продолжается только в головном мозге. Однако у приматов и человека в период начала полового созревания синтез ДГЭА в надпочечниках возобновляется и продолжается с разной интенсивностью всю оставшуюся жизнь [1, 2]. Продукция ДГЭА в количественном отношении превосходит таковую всех остальных гормонов надпочечников. Так, по данным, полученным в Эндокринологическом научном центре (Москва), средний уровень ДГЭА в сыворотке крови молодых мужчин составляет 3500 нМ/л, тогда как суммарное содержание всех остальных стероидных гормонов лишь немногим превышает 400 нМ/л [3]. Трудно переоценить значение ДГЭА для поддержания гомеостаза человеческого организма. Образующийся из ДГЭА андростендион является ключевым предшественником в синтезе тестостерона.

В то же время при участии соответствующих ферментных систем андростендион и тестостерон легко превращаются в наиболее активный эстроген — 17-β-эстрадиол. Помимо той роли, которую ДГЭА играет в синтезе половых гормонов, он может оказывать и прямые эффекты, реализуемые через соответствующий рецепторный аппарат. Наиболее важным здесь представляется воздействие ДГЭА на функции головного мозга и иммунной системы. ДГЭА способен регулировать синтез таких цитокинов, как интерлейкин (IL) 2, IL 1β, интерферон гамма (IFN γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и IL 6, причем не только в периферическом компартменте, но и в головном мозге [4]. Эти свойства ДГЭА позволяют рассматривать его как мощный иммуномодулятор, который повышает защитный потенциал иммунной системы и улучшает когнитивные функции головного мозга. Хорошо известно, что содержание ДГЭА в крови человека с возрастом прогрессивно снижается. После 75 лет, когда содержание ДГЭА снижено более чем на 50% по сравнению с его концентрацией у двадцатилетних мужчин, количество гормона в крови стабилизируется [5, 6]. Приведенные результаты хорошо укладываются в концепцию, согласно которой старение есть постепенное истощение адаптационных систем [7, 8].

В данной работе мы рассматриваем иммунологические механизмы развития когнитивного дефицита при стрессе и физиологическом старении, а также предлагаем новые подходы к терапии подобных состояний.

### Развитие когнитивных нарушений при стрессе

Основные системы адаптации (нервная, эндокринная и иммунная) функционируют в тесном взаимодействии друг с другом, для чего им необходимо постоянно обмениваться сигналами. Основную роль в реализации такого взаимодействия играют 2 сигнальных каскада: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось и симпатическая нервная система (рис. 2). В рамках активации этих сигнальных путей происходит включение механизмов обратной связи, направленных на защиту организма от избыточной активности факторов воспаления, таких как цитокины, протеолитические ферменты, свободные радикалы и другие продукты, обладающие тканеповреждающим потенциалом. Важную роль в реализации этих

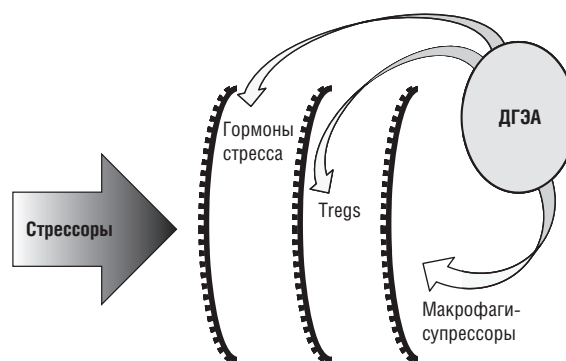


Рис. 1. Комплексная система адаптации у человека.

*Примечание.* Гормоны стресса (кортизол и катехоламины), подобно «силам быстрого реагирования», мгновенно отвечают на воздействие стрессоров. ДГЭА играет роль «резерва Генерального штаба».

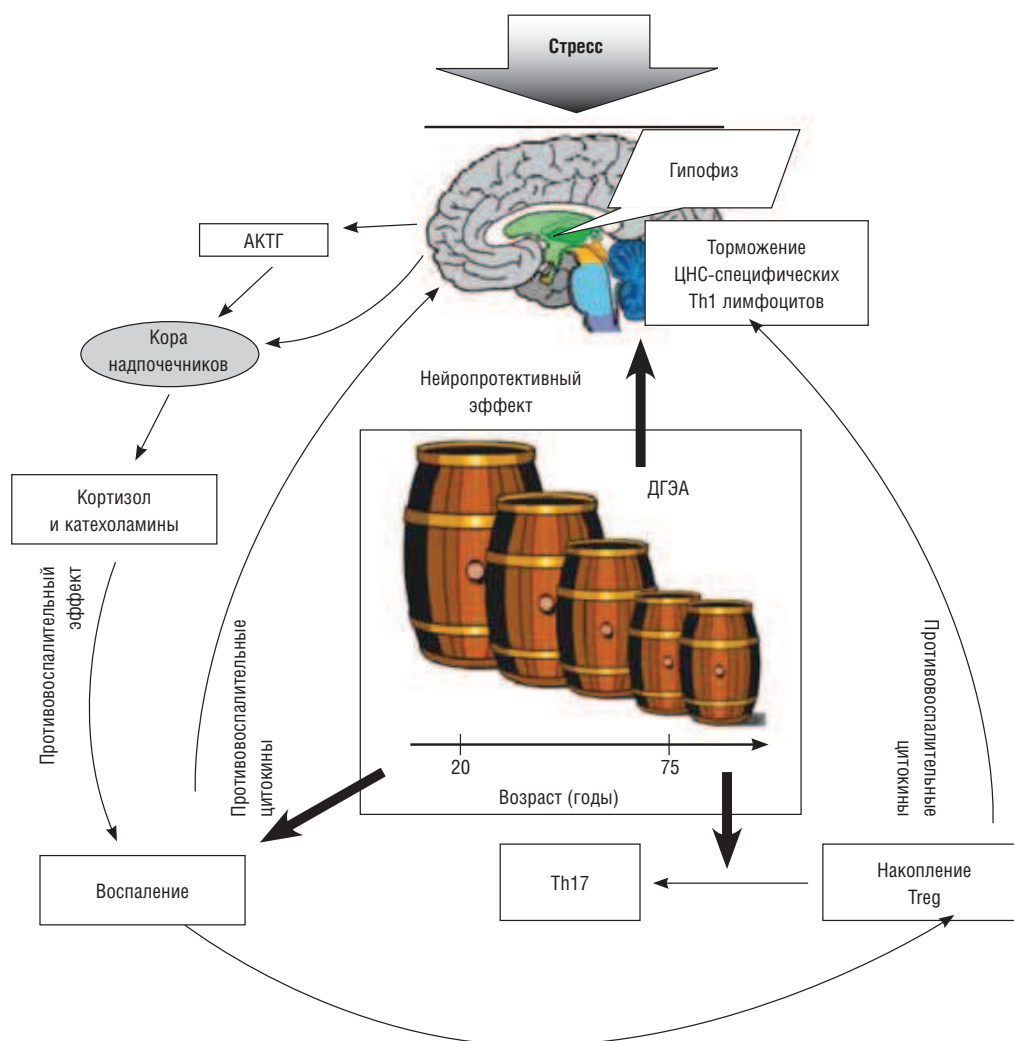


Рис. 2. Развитие когнитивных нарушений при стрессе.

*Примечание.* Под влиянием стресса происходит активация ГГН-оси и симпатической нервной системы, что сопровождается мобилизацией в кровотоке глюкокортикоидов и катехоламинов. Гормоны стресса, в свою очередь, оказывают влияние на иммунновоспалительные процессы. В норме противовоспалительные механизмы способны контролировать последствия антигенной стимуляции, и мозг, защищенный ГЭБ, не получает сигналов от провоспалительных цитокинов, циркулирующих на периферии. Многочисленные эпизоды стресса и/или антигенной стимуляции, переживаемые на протяжении жизненного пути, постепенно истощают ГГН-ось, что проявляется снижением выброса кортизола в ответ на стрессорное воздействие. В этих условиях  $T_{regs}$  становятся главным инструментом, с помощью которого организм может защитить себя от нежелательных последствий общей и/или местной реакции воспаления, и каждый новый провоспалительный стимул способствует росту их численности. Повышенное число активных  $T_{regs}$  может стать причиной стойкой иммуносупрессии. При этом существенно снижается активность  $Th_1$ -эффекторов, в т.ч. аутоиммунных ЦНС-специфических Т лимфоцитов, которые играют важную роль в поддержании нейрогенеза взрослого возраста в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа. Антистрессорное действие ДГЭА и его метаболитов особенно важно при истощении одного или нескольких механизмов адаптации. Стрелками обозначены возможные мишени для ДГЭА.

АКТГ — адренокортикотропный гормон.

механизмов играют глюкокортикоиды и катехоламины, которые способны тормозить образование провоспалительных и индуцировать высвобождение противовоспалительных цитокинов [9]. У здорового человека легкий стресс стимулирует как активность иммунной системы, так и когнитивные функции. Так, катехоламины, которые первыми мобилизуются в момент стрессорного воздействия, активируют клетки иммунной системы (моноциты, нейтрофилы, лимфоциты), которые немедленно выходят в кровотока. В дальнейшем адреналин и кортизол

стимулируют миграцию моноцитов и лимфоцитов в органы и ткани, где эти клетки могут понадобиться, в то время как агрессивные нейтрофилы остаются в циркуляции и их число продолжает нарастать [10]. Головной мозг (его субарахноидальное пространство), так же как и другие жизненно важные органы (легкие и бронхи, печень, почки, кишечник), является местом хоминга иммунных клеток, которые участвуют в регуляции когнитивных функций, гомеостаза и нейрогенеза [11–14]. Одновременно умеренное стрессорное воздействие стимулирует

продукцию провоспалительных цитокинов. При этом повышенные уровни IL 1 $\beta$ , 6 и TNF  $\alpha$  могут быть обнаружены не только в кровотоке, но и в различных органах и тканях [15]. Так, при стрессе в тканях головного мозга стимулируется секреция норадреналина, который, действуя через  $\beta$ -адренорецепторы, стимулирует выброс IL 1 $\beta$  из внутриклеточных депо, а также активирует быструю продукцию этого цитокина *de novo*. Кроме того, умеренные количества кортизола, которые мобилизуются при «легком» стрессорном воздействии, стимулируют образование медиаторов воспаления (TNF  $\alpha$ , IL 6 и COX-2) в коре и гиппокампе [16], а также улучшают мозговое кровоснабжение и утилизацию глюкозы, повышают синаптическую пластичность, облегчают запоминание и обучение за счет стимуляции гиппокампазависимых и переднеобных когнитивных процессов [15–17]. Следует отметить, что в ответ на стрессорное воздействие в головном мозге активируются и противовоспалительные механизмы, которые обеспечивают защиту от чрезмерной воспалительной реакции [18, 19]. Во взрослом организме при повреждении мозга в клетках центральной нервной системы (ЦНС) — астроцитах, микроглиальных клетках, нейронах — мгновенно активируется синтез трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF  $\beta_1$ ) [20]. TGF  $\beta_1$  снижает продукцию медиаторов воспаления — TNF  $\alpha$ , простагландинов, оксида азота и эйкозаноидов. Также этот цитокин стимулирует фагоцитоз апоптотических клеток и переводит нейровоспалительную реакцию в стадию разрешения. Глиальные клетки секретируют еще один противовоспалительный цитокин — IL 4, который снижает интенсивность синтеза IL 1 $\beta$  и экспрессию IL 1R1 клетками ЦНС, а также является нейротрофическим фактором [21]. Таким образом, нейровоспалительная реакция является неотъемлемой частью нормального когнитивного процесса.

Повышенное содержание глюкокортикоидов индуцирует экспрессию особого рецептора на поверхности  $T_{reg}$  — глюкокортикоидиндуцированного рецептора для TNF (glucocorticoid-induced TNF receptor, GITR). В условиях вызванной стрессом иммуностимуляции в тканях в избытке присутствует TNF  $\alpha$ . Кроме того,  $T_{regs}$  постоянно получают стимулы от Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR), CD28 и антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса. В результате эти клетки вступают в пролиферацию и временно теряют свою функциональную активность [22], позволяя таким образом активироваться эффекторному звену иммунной системы. Со временем количество факторов роста снижается,  $T_{regs}$  прекращают пролиферировать, их функциональная активность восстанавливается. Градиентное нарастание числа активных  $T_{reg}$  приводит к торможению воспалительной реакции. В норме оба механизма контроля воспалительной реакции — мобилизация гормонов стресса (немедленный) и супрессорная активность  $T_{reg}$  (отсроченный) — хорошо сбалансированы и обеспечивают оптимальное равновесие между про- и провоспалительными компонентами иммунного ответа. Однако тяжелое стрессорное воздействие или многочисленные повторные эпизоды стресса, особенно в сочетании с антигенной нагрузкой, приводят к гиперактивации ГГН-оси и нарушают согласованную работу адаптационных систем. Так, при хроническом психогенном стрессе ГГН-ось постоянно находится в активированном состоянии, что сопровождается повышенной продукцией кортизола. Длительная гиперкортизолемиа и, как следствие, хроническая нейровоспалительная реакция в головном мозге снижают чувствительность глюкокортикоидных рецепторов нейронов гипофиза и гипоталамуса [15, 23,

24]. В свою очередь, нарастающая стероидрезистентность нарушает механизм обратной связи между активностью ГГН-оси и концентрацией кортизола в кровотоке, что приводит к неограниченной продукции кортикотропин-рилизинг и аденокортикотропного гормона [25]. Хроническая активация ГГН-оси может сопровождаться нарушением чувствительности клеток коры надпочечников к аденокортикотропному гормону, а также снижением продукции ДГЭА, который по своим биологическим эффектам рассматривается как антигормон по отношению к действию кортизола на различные системы организма (прежде всего на иммунную систему и мозг) [1, 26]. Согласно данным многочисленных исследований, физиологические изменения, наблюдаемые при старении (гиперкортизолемиа, развитие стероидрезистентности, «слепой» ответ на аденокортикотропный гормон, снижение содержания ДГЭА), полностью соответствуют гормональным нарушениям при хроническом стрессе [24, 27, 28]. Таким образом, пожилые люди более чувствительны к любым стрессорным воздействиям.

Длительная гиперактивность ГГН-оси неизбежно заканчивается истощением, которое характеризуется снижением выброса кортизола в ответ на стресс [29, 30]. Таким образом, кортизол, концентрация которого в крови находится ниже критических значений, перестает эффективно контролировать воспаление. Это означает, что при любом, даже небольшом внешнем воздействии активируется повышенное число лимфоидных и нелимфоидных клеток (Т лимфоциты, макрофаги, эпителиальные и эндотелиальные клетки), синтезирующих медиаторы воспаления. В этой ситуации  $T_{regs}$  становятся главным инструментом, с помощью которого организм может защитить себя от нежелательных последствий общей и/или местной реакции воспаления. Такой способ регуляции воспалительной реакции, будучи более медленным и грубым, не способен осуществлять «тонкую» настройку иммунной системы. В результате каждый новый вызов в виде воздействия на организм неблагоприятных средовых факторов приводит к дальнейшему накоплению  $T_{regs}$ , что в свою очередь может стать причиной развития стойкой иммуносупрессии. Появление большого числа активных  $T_{reg}$  приводит к изменению характера дифференцировки лимфоцитов  $Th_0$ , значительная часть которых превращается в лимфоциты  $Th_3$  и/или  $T_1$ . Продуктами этих клеток являются такие цитокины, как TGF  $\beta_1$  и IL 10 [31], причем последний обладает способностью ингибировать  $Th_1$  лимфоциты, включая аутоиммунные лимфоциты головного мозга. В настоящее время известно, что аутоиммунные  $Th_1$  (по крайней мере в центральной нервной системе) контролируют процессы регенерации и локальную реакцию микроглии, а также играют важную роль в обеспечении метаболизма нейронов [32]. Низкая активность аутоиммунных  $Th_1$  лимфоцитов в головном мозге может сопровождаться когнитивными и психологическими расстройствами (затруднением речи, нарушением сна, расстройствами памяти и внимания, перепадами настроения, депрессией, беспокойством, трудностями обучения), анатомическим субстратом для которых являются многочисленные микроочаги нейродегенерации в гипоталамусе. Кроме того, при недостаточной активности аутоиммунных  $Th_1$  клеток в головном мозге существенно снижается способность организма противостоять психогенному стрессу [33].

Таким образом, разнообразные функционально-соматические расстройства, в т.ч. синдром хронической усталости, можно рассматривать как отдаленные последствия длительного стресса, вызывающего 2 типа нарушений

адаптационных систем организма: истощение ГН-оси и накопление  $T_{regs}$  [34]. Широкое распространение подобных расстройств — та цена, которую население развитых стран вынуждено платить за технический прогресс. Дисфории, депрессия, нарушение пищевого поведения способствуют развитию метаболического синдрома, включающего висцеральное ожирение, повышенное кровяное давление, инсулинорезистентность. Все перечисленные неблагоприятные изменения происходят и при нормальном физиологическом старении.

### Старую собаку невозможно научить новым трюкам\*

Головной мозг отличается от других органов и тканей т.н. иммунопривилегированностью, которая обеспечивается наличием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). ГЭБ выполняет функцию высокоселективного фильтра, защищающего нервную ткань от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных факторов иммунной системы. Кроме того, в ЦНС слабо развита лимфодренажная система, что существенно затрудняет доставку антигенного материала, как растворимого, так и транспортируемого дендритными клетками, в регионарные лимфатические узлы. Более того, клетки ЦНС не экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II, клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов. Таким образом, в норме ЦНС является малопривлекательным и труднодоступным местом хоминга для Т лимфоцитов [35]. Следует отметить, что иммунопривилегированность ЦНС связана с дефицитом исключительно адаптивного иммунитета. Неспецифическая иммунная защита головного мозга обеспечивается густой сетью микроглиальных клеток (фагоциты костномозгового происхождения), которые постоянно «сканируют» свое микроокружение и всегда готовы подать сигнал тревоги при обнаружении потенциально опасных факторов [35]. Кроме того, и нейроны, и глиальные клетки способны синтезировать как про-, так и провоспалительные цитокины и их рецепторы для своих внутренних нужд без участия клеток иммунной системы. В здоровом мозге цитокины выполняют неиммунологические функции: регулируют клеточные механизмы памяти и обучения, изменяя длительность потенциацию и синаптическую пластичность [16, 19–21]. Также цитокины контролируют нейрогенез взрослого возраста, гибель и выживаемость нейронов, поддерживают гомеостаз головного мозга. Таким образом, цитокиновая сеть головного мозга работает автономно, независимо от иммунной системы. Исследования спонтанно образующихся нейронных цепей в эксплантатах и клеточных культурах показали, что глиальные клетки (микроглия и астроциты), окружающие возбужденные нейроны, не экспрессируют молекулы МНС, хотя оба типа клеток располагают необходимым белоксинтезирующим аппаратом и экспрессируют МНС-молекулы в случае отсутствия нейронов [35, 36]. Механизмы, посредством которых нейроны подавляют экспрессию молекул МНС в окружающих глиальных клетках, остаются невыясненными. Можно предполагать, что торможение глиальных клеток осуществляется нейротрофинами [37]. Таким образом, в здоровом мозге большая часть глиальных клеток находится в покоящемся неактивном состоянии. Однако из

этого правила есть исключения. В здоровом мозге существуют 2 анатомически разобщенные области, в которых стволовые клетки могут пролиферировать и дифференцироваться в нейроны, в дальнейшем мигрирующие согласно своему назначению. Это субвентрикулярная зона бокового желудочка, откуда вновь образованные нейроны мигрируют в обонятельную луковицу, и субгранулярная зона (часть зубчатой извилины гиппокампа), где, согласно современным данным, может дифференцироваться до 700 нейронов в сутки [38]. Зоны роста и дифференцировки нервных стволовых клеток представляются опасными в отношении новообразований и находятся под неусыпным контролем иммунной системы [14, 16, 19]. Так, нервные стволовые клетки в субвентрикулярной зоне постоянно контактируют с активированными макрофагами желудка. Помимо этого, эндимотициты, составляющие 20–50% всех клеток субвентрикулярной зоны, осуществляют постоянный мониторинг состава спинномозговой жидкости и реагируют на «вызовы» окружающей среды продукцией факторов, регулирующих активность нервных стволовых клеток [19]. В то же время нервные стволовые клетки субгранулярной зоны гиппокампа постоянно окружены паренхимальными микроглиальными клетками, активность которых зависит состояния адаптивного иммунитета, в т.ч. от аутоиммунных ЦНС-специфических Т лимфоцитов [11–13]. Недавние исследования показали, что снижение нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа у взрослых мышей с нарушенной экспрессией CD4 частично связано с низкой продукцией мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), источником которого могут быть аутоиммунные ЦНС-специфические Т клетки [39]. Однако, хотя миграция Т клеток в ЦНС осуществляется непрерывно, в норме в здоровом головном мозге может быть обнаружено очень небольшое число Т лимфоцитов. И еще меньшее число МБП (myelin basic protein)-специфических Т лимфоцитов покидает тимус и циркулирует на периферии [40]. Таким образом, маловероятно, что в нормальных физиологических условиях такое ничтожно малое число аутоиммунных Т клеток может являться основным источником BDNF в ЦНС. Кроме того, периферическая активация специфических аутоиммунных Т лимфоцитов (например, в экспериментальной модели антигениндуцированного артрита коленного сустава или при введении лабораторным животным стафилококкового энтеротоксина) сопровождалась транзиторным повышением пролиферации клеток-предшественников в гиппокампе и активацией нейрогенеза без признаков инфильтрации здоровых тканей мозга CD4+ лимфоцитами. Напротив, стимуляция врожденного иммунитета путем введения липополисахарида вызывала торможение нейрогенеза [12, 13]. Эти данные, а также результаты сравнения иммунного статуса здоровых добровольцев и больных с синдромом Дауна, пациентов с болезнью Альцгеймера и лиц, страдающих аутизмом, свидетельствуют о роли, которую играет иммунная система в поддержании нейрогенеза у взрослых на нормальном физиологическом уровне и, следовательно, в обеспечении процессов обучения и формирования памяти [41, 42]. Уникальные исследования, проведенные на двух оппозитных линиях мышей BALB/c и C57BL/6, демонстрируют, что развитие когнитивных расстройств в условиях стресса зависит от типа иммунологической реакции на стрессорное воздействие [43]. Так, в условиях стресса у мышей линии BALB/c (но не C57BL/6) по-

\* You can't teach an old dog new tricks — английская поговорка.

мимо серьезных проблем с обучением были обнаружены признаки выраженного оксидативного стресса и значительное снижение плотности нейронов в гиппокампе. Стимулированные лимфоциты, полученные от мышей этой линии, демонстрировали высокий уровень продукции IL 4, 10 и 6, но низкий уровень продукции IFN  $\gamma$ . У мышей линии C57BL/6 признаки когнитивного дефицита и неблагоприятные изменения в гиппокампе зарегистрированы не были. Стимулированные Т клетки резистентных к стрессу мышей в большом количестве продуцировали IFN  $\gamma$  и IL 2 и характеризовались низким уровнем продукции IL 4 и 10. Таким образом, развитие когнитивного дефицита у мышей линии BALB/c в условиях стрессорного воздействия сопровождалось иммунологическими изменениями: т.н. сдвигом в сторону Th<sub>2</sub>. В то же время относительно резистентные к стрессорным воздействиям мыши линии C57BL/6 не обнаруживали признаков когнитивного дефицита и демонстрировали иммунологическую реакцию типа Th<sub>1</sub> [43]. Сходным образом японские исследователи показали, что чем выше уровень социальной поддержки, которую оказывает компания своим сотрудникам, тем реже они испытывают психогенный стресс, и тем более выражены у них признаки иммунного ответа типа Th<sub>1</sub> [44].

Старение (как и хронический стресс) характеризуется относительно низкой экспрессией IL 2 и повышенной продукцией IL 10 и TGF  $\beta_1$ . Причинами преобладания иммунной реакции Th<sub>2</sub>-типа у лиц пожилого возраста являются возрастное снижение концентрации ДГЭА на фоне относительно высокой продукции кортизола и накопление избыточного числа T<sub>regs</sub> [1, 2, 5, 24]. Важным последствием дефицита ДГЭА является снижение продукции IL 2 — основного фактора выживания и дифференцировки T<sub>regs</sub> [2, 45]. Известно, что как естественные, так и индуцибельные T<sub>regs</sub> регулярно претерпевают гомеостатические деления. В условиях дефицита IL 2 и избытка TGF  $\beta_1$  обладающие свойством пластичности T<sub>regs</sub> начинают экспрессировать ROR $\gamma$ t — основной нуклеарный фактор Th<sub>17</sub> лимфоцитов. Таким образом, T<sub>regs</sub> теряют свою супрессорную активность и приобретают провоспалительный фенотип Th<sub>17</sub> клеток. Накопление таких клеток на фоне истощения ГГН-оси может привести к развитию аутоиммунных и воспалительных расстройств [46–49]. Поскольку основные механизмы контроля реакции воспаления (быстрый — гормоны стресса и медленный — T<sub>regs</sub>) перестают нормально работать, концентрация провоспалительных цитокинов в циркуляции может оказаться достаточной для того, чтобы преодолеть ГЭБ и проникнуть в головной мозг, где они, в частности, могут индуцировать продукцию индоламин-2,3-диоксигеназы. Этот фермент способен нарушить превращение триптофана в 5-гидрокситриптамин (серотонин), дефицит которого способствует развитию психодепрессивных состояний [50].

При физиологическом старении ГЭБ претерпевает структурные и функциональные изменения, в результате которых возрастает его проницаемость и происходит утечка потенциально опасных компонентов плазмы и лейкоцитарная инфильтрация паренхимы мозга [51–53]. Исследования, проведенные на химерах, показали, что с возрастом резко усиливается миграция дендритных клеток из костного мозга в головной [54]. Таким образом, анатомические и функциональные нарушения ЦНС, наблюдаемые при физиологическом старении, могут быть частично связаны с заселением тканей мозга дендритными клетками. Области нейрогенеза взрослого организма (субвентрикулярная зона бокового желудочка и субгранулярная зона зубчатой извилины гиппокампа) существен-

но отличаются от других областей ЦНС по интенсивности инфильтрации дендритными клетками. Так, при физиологическом старении процессы нейрогенеза взрослых в субвентрикулярной зоне бокового желудочка остаются на прежнем уровне активности, и число дендритных клеток в этой области также не претерпевает существенных изменений. Напротив, с возрастом число активированных дендритных клеток в гранулярном слое зубчатой извилины гиппокампа значительно снижается; параллельно происходит резкое падение активности нейрогенеза в этой области и, как следствие, существенное нарушение процессов формирования гиппокамповозависимой памяти. Эти данные *sensu stricto* подтверждают правильность английской поговорки «Старую собаку не выучить новым трюкам». Количественное определение дендритных клеток в ЦНС у состарившихся мышей позволило установить 2–5-кратное увеличение числа этих клеток в коре, мозолистом теле и мозжечке [54]. Активированные дендритные клетки рекрутируют эффекторные лимфоциты, в т.ч. ЦНС-специфические Т клетки, которые могут с большой скоростью мигрировать внутри паренхимы мозга. Рекрутированные лимфоциты формируют иммунологические синапсы с встречающимися на их пути дендритными клетками, экспрессирующими в большом количестве МНС II класса, и становятся активированными. Таким образом, состарившийся мозг перестает быть «государством в государстве», он теряет свое иммуноприлегированное положение и становится «заложенным» иммунной системы.

### Влияние генетических факторов на чувствительность к стрессорным воздействиям

Ни для кого не секрет, что разные люди неодинаково ведут себя в стрессовых ситуациях. Эти различия могут быть частично обусловлены генетическими факторами. Эксперименты на животных подтверждают это предположение. Наиболее убедительные результаты были получены при исследовании мышей линий BALB/c и C57BL/6. Эти инбредные линии лабораторных животных являются опозитными по многим важным признакам (табл.). В условиях экспериментального стресса у мышей линии BALB/c (но не C57BL/6) существенно снижалась способность к обучению, обнаруживались морфологические изменения и признаки оксидативного стресса в гиппокампе [43]. Многие исследователи предполагают, что реакция на стресс у лабораторных животных может быть обусловлена типом иммунного ответа. Так, у мышей линии BALB/c, как правило, преобладают иммунологические реакции Th<sub>2</sub>-типа с высокой продукцией антител. Напротив, у мышей линии C57BL/6 доминирующим является Th<sub>1</sub>-тип иммунного ответа. Однако, согласно нашему мнению, межлинейное разнообразие стрессорных реакций может быть обусловлено генетически детерминированными различиями в продукции цитокинов (в частности, IL 2) [55]. Хорошо известно, что экспрессия FoxP3 и супрессорная активность T<sub>regs</sub> существенным образом зависят от содержания IL 2 и других сходных по структуре цитокинов (IL 7, IL 15), принадлежащих к тому же семейству [49, 56, 57]. Кроме того, у мышей IL 2 ингибирует дифференцировку наивных Т клеток в Th<sub>17</sub> лимфоциты в условиях избытка IL 6 и TGF  $\beta$  путем активации нуклеарного фактора STAT-5 и стимуляции экспрессии FoxP3 [58]. Таким образом, у мышей линии BALB/c — высокие продуценты IL 2 — число T<sub>reg</sub> существенно выше [59]. Возможно, именно по этой причине уровень продукции

Таблица. Межлинейные различия мышей BALB/c и C57BL/6

Параметры	BALB/c	C57BL/6	Источник
Синтез белков теплового шока (hsp70)	Высокий	Низкий	[68]
Продукция IL 2	Высокая	Низкая	[55]
Скорость микросомального окисления алкилирующих агентов	Высокая	Низкая	[69]
Уровень IL 10	Высокий	Низкий	[60]
Уровень IFN $\gamma$	Низкий	Высокий	[43]
Активность и число T <sub>reg</sub>	Избыточные	Умеренные	[59]
Содержание ДГЭА в головном мозге	Низкое	Высокое	[62]
Содержание серотонина	Низкое	Высокое	[70]
Индукцированный стрессом когнитивный дефицит	Выраженный	Умеренный	[43]

IL 10 у мышей данной линии гораздо выше, чем у животных линии C57BL/6 [60]. Таким образом, в условиях стресса иммуносупрессорный фенотип мышей линии BALB/c способствует подавлению аутоиммунных ЦНС-специфических Th<sub>1</sub> клеток и провоцирует локальную нейродегенерацию [34, 61]. Более выраженный когнитивный дефицит, наблюдаемый у этих животных, может быть обусловлен сниженной по сравнению с мышами C57BL/6 продукцией ДГЭА в головном мозге [62]. Одним из основных эффектов ДГЭА в головном мозге является поддержка нейронов в нормальном функциональном состоянии [1]. Таким образом, мыши опозитных линий BALB/c и C57BL/6 могут служить моделями при исследовании механизмов, обуславливающих чувствительность или резистентность к стрессорным воздействиям.

Развитие обусловленного стрессом когнитивного дефицита у людей зависит от разных факторов, включая:

- интенсивность и продолжительность стрессорного воздействия;
- генетические особенности;
- возраст;
- прошлое индивидуума.

Возможно, у людей генетическая составляющая имеет большее значение, чем можно предполагать, исходя из результатов экспериментов на лабораторных животных. Помимо генов и генетически детерминированных факторов (содержание ДГЭА, число T<sub>regs</sub>), непосредственно влияющих на функции мозга, существуют генотипы, ассоциированные с определенным типом воспалительной реакции. Так, продукты генов *TNF- $\alpha$*  и *TNF- $\beta$* , расположенных внутри МНС III класса, обладают широким спектром провоспалительных и иммуномодулирующих свойств [63]. В частности, TNF  $\alpha$  стимулирует активность ГГН-оси в гипоталамусе, индуцирует синтез белков острой фазы в печени, а также повышает резистентность к инсулину различных органов и тканей. Этот цитокин стимулирует фагоцитарную функцию макрофагов и продукцию PGE<sub>2</sub> этими клетками. Кроме того, TNF  $\alpha$  является мощным хемоаттрактантом, который стимулирует прикрепление нейтрофилов к эндотелиальным клеткам. Эффекты TNF  $\beta$  и  $\alpha$  в основном схожи между собой, однако TNF  $\beta$  участвует в регуляции развития лимфоидных органов [64, 65]. Было проведено несколько исследований, в которых показано, что у здоровых людей полиморфизм генов TNF существенно влияет на внимание и быстроту принятия решений [66, 67].

Таким образом, если при ответе на стресс формируется «порочный круг» (см. рис. 2), то факторы, модифицирующие воспалительную реакцию, могут влиять на его различные звенья, в т.ч. и на головной мозг. Третий и четвертый факторы развития когнитивного дефицита (возраст и прошлое индивидуума) тесно связаны между собой.

И действительно, чем дольше живет человек, тем больше продолжительных и/или повторяющихся эпизодов стресса он переживает.

### Заключение

Одни и те же цитокины выполняют совершенно разные функции в головном мозге и на периферии. В периферическом компартменте отдельные цитокины являются частью обширной цитокиновой сети и могут либо усилить реакцию воспаления (провоспалительные цитокины), либо играть роль супрессоров (противовоспалительные цитокины). Головной мозг, защищенный ГЭБ от проникновения потенциально опасных клеток и растворимых факторов, самостоятельно продуцирует цитокины, которые вместе с другими нейромедиаторами регулируют процессы обучения и формирования памяти, а также нейрогенез у взрослых. Стресс любого происхождения сопровождается увеличением концентрации цитокинов в сыворотке крови и повышением проницаемости ГЭБ. В результате циркулирующие в крови цитокины могут проникать в мозг, где начинают выполнять иные, неиммунологические, функции. Вторжение чуждых ЦНС биологически активных пептидов, которые находят множество специфических мишеней в головном мозге, вызывает развитие когнитивных расстройств как у человека, так и у экспериментальных животных. Кроме того, ослабление барьерной функции ГЭБ и развивающаяся нейровоспалительная реакция способствуют массовой миграции дендритных клеток и лимфоцитов из периваскулярного пространства в паренхиму мозга. Повторные эпизоды стресса способствуют накоплению в головном мозге иммунных клеток, вызывают необратимое изменение проницаемости ГЭБ, нарушают нейрогенез взрослого возраста в зубчатой извилине гиппокампа. Подобные неблагоприятные изменения протекают в головном мозге пожилых людей при нормальном физиологическом старении. Более того, при длительном стрессе и физиологическом старении возникают гормональные нарушения (прежде всего гиперактивация и последующее истощение ГГН-оси), а также снижение уровня продукции ДГЭА. Предложенная нами концепция развития когнитивного дефицита при стрессе и физиологическом старении позволяет определить главные цели терапии:

- нормализация численности T<sub>regs</sub>;
- компенсация истощения ГГН-оси;
- компенсация недостаточности ДГЭА;
- восстановление целостности ГЭБ.

Новые подходы к профилактике и лечению когнитивных расстройств, возникающих при стрессе и физиологическом старении, будут подробно обсуждены во второй части обзора.

REFERENCES

1. Maninger N., Wolokowitz O.M., Reus V.I. et al. Neurological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front. Neuroendocrinol.* 2009; 30: 65–91.
2. Hazeldine J., Arlt W., Lord J.M. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010; 120: 127–136.
3. Goncharov N.P., Katsiya G.V. *V kn.: Gormon zdorov'ya i dolgoletiya* [In book Hormone of Health and Longevity]. Moscow, ADAMANT", 2012. 159 p.
4. Chen J., Johnson R.W. Dehydroepiandrosterone-sulfate did not mitigate sickness behavior in mice. *Physiol. Behav.* 2004; 82: 713–719.
5. Labrie F., Belanger A., Cusan L. et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 2396–2402.
6. Sulcova J., Hill M., Hampl R., Starka L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J. Endocrinol.* 1997; 154: 57–62.
7. Pukhalsky A., Shmarina G., Alioshkin V. The Number of Regulatory T Cells : Purs uit of the Golden Mean. In: Regulatory T Cells. R.S. Hayashi (ed.). *Nova Science Publishers Inc.* 2010. P. 261–268.
8. Pukhal'skii A.L., Shmarina G.V., Aleshkin V.A. *Vestnik RAMN – Annals of RAMS.* 2011; 8: 24–33.
9. Elenkov I.J., Iezzoni D.G., Daly A. et al. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation.* 2005; 12: 255–269.
10. Dhabhar F.S., Malarkey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-induced redistribution of immune cells — from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones — Curt Richter Award winner. *Psychoneuroendocrinology.* 2012; 37: 1345–1368.
11. Ziv Y., Ron N., Butovsky O. et al. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 268–275.
12. Wolf S.A., Steiner B., Akpinarli A. et al. CD4-positive T lymphocytes provide a neuroimmunological link in the control of adult hippocampal neurogenesis. *J. Immunol.* 2009; 182: 3979–3984.
13. Wolf S.A., Steiner B., Wengner A. et al. Adaptive peripheral immune response increases proliferation of neural precursor cells in the adult hippocampus. *FASEB J.* 2009; 23: 3121–3128.
14. Ron-Harel N., Cardon M., Schwartz M. Brain homeostasis is maintained by «danger» signals stimulating a supportive immune response within the brain's borders. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25: 1036–1043.
15. Sorrells S.F., Caso J.R., Munhoz C.D., Sapolsky R.M. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron.* 2009; 64: 33–39.
16. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25: 181–213.
17. Yuen E.Y., Liu W., Karatsoreos I.N. et al. Acute stress enhances glutamatergic transmission in prefrontal cortex and facilitates working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 14075–14079.
18. Garcia-Bueno B., Caso J.R., Leza J.C. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008; 32: 1136–1151.
19. Mathieu P., Battista D., Depino A. et al. The more you have, the less you get: the functional role of inflammation on neuronal differentiation of endogenous and transplanted neural stem cells in the adult brain. *J. Neurochem.* 2010; 112: 1368–1385.
20. Finch C.E., Laping N.J., Morgan T.E. et al. TGF-beta 1 is an organizer of responses to neurodegeneration. *J. Cell Biochem.* 1993; 53: 314–322.
21. Nolan Y., Maher F.O., Martin D.S. et al. Role of interleukin-4 in regulation of age-related inflammatory changes in the hippocampus. *Biol. Chem.* 2005; 280: 9354–9362.
22. Negrini S., Fenoglio D., Balestra P. et al. Endocrine regulation of suppressor lymphocytes. Role of the glucocorticoids-induced TNF-like receptor. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1069: 377–385.
23. Wilkinson C.W., Petrie E.C., Murray S.R. et al. Human glucocorticoid feedback inhibition is reduced in older individuals: evening study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 545–550.
24. Heffner K.L. Neuroendocrine effects of stress on immunity in the elderly: implications for inflammatory disease. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2011; 31: 95–108.
25. Bornstein S.R., Engeland W.C., Ehrhart-Bornstein M., Herman J.P. Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends Endocrinol. Metab.* 2008; 19 (5): 175–180.
26. Butcher S.K., Lord J.M. Stress responses and innate immunity: aging as a contributory factor. *Aging Cell.* 2004; 3: 151–160.
27. Godbout J.P., Moreau M., Lestage J. et al. Aging exacerbates depressive-like behavior in mice in response to activation of the peripheral innate immune system. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33: 2341–2351.
28. Buchanan J.B., Sparkman N.L., Chen J., Johnson R.W. Cognitive and neuroinflammatory consequences of mild repeated stress are exacerbated in aged mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2008; 33: 755–765.
29. 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.
30. Gaab J., Baumann S., Budnoik A. et al. Reduced reactivity and enhanced negative feedback sensitivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in chronic whiplash-associated disorder. *Pain.* 2005; 119: 219–224.
31. Weiner H.L. Induction and mechanism of action of transforming growth factor-β-secreting Th3 regulatory cells. *Immunol. Rev.* 2001; 182: 207–214.
32. 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. *Neuromolecular. Med.* 2005; 7: 197–206.
33. Cohen H., Ziv Y., Cardon M. et al. Maladaptation to mental stress mitigated by the adaptive immune system via depletion of naturally occurring regulatory CD4+CD25+ cells. *J. Neurobiol.* 2006; 66: 552–563.
34. Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Alioshkin V.A., Sabelnikov A. HPA axis exhaustion and regulatory T cell accumulation in patients with a functional somatic syndrome: recent view on the problem of Gulf War veterans. *J. Neuroimmunol.* 2008; 196 (1–2): 133–138.
35. Wekerle H., Sun D.M. Fragile privileges: autoimmunity in brain and eye. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010; 31: 1141–1148.
36. Neumann H., Boucraut J., Hahnel C. et al. Neuronal control of MHC class II inducibility in rat astrocytes and microglia. *Eur. J. Neurosci.* 1996; 8: 2582–2590.
37. Neumann H., Misgeld T., Matsumuro K., Wekerle H. Neurotrophins inhibit major histocompatibility class II inducibility of microglia: involvement of the p75 neurotrophin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95: 5779–5784.
38. Spalding K.L., Bergmann O., Alkass K. et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell.* 2013; 153 (6): 1219–1227.
39. Ziv Y., Schwartz M. Immune-based regulation of adult neurogenesis: implications for learning and memory. *Brain Behav. Immun.* 2008; 22: 167–176.



40. Pette M., Fujita K., Kitz B. et al. Myelin basic protein-specific T lymphocyte lines from MS patients and healthy individuals. *Neurology*. 1990; 40: 1770–1776.
41. Loewenbrueck K.F., Tigno-Aranjuez J.T., Boehm B.O. et al. Th1 responses to beta-amyloid in young humans convert to regulatory IL-10 responses in Down syndrome and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2010; 31: 1732–1742.
42. Derecki N.C., Privman E., Kipnis J. Rett syndrome and other autism spectrum disorders--brain diseases of immune malfunction? *Mol. Psychiatry*. 2010; 15: 355–363.
43. Palumbo M.L., Canzobre M.C., Pascuan C.G. et al. Stress induced cognitive deficit is differentially modulated in BALB/c and C57Bl/6 mice: correlation with Th1/Th2 balance after stress exposure. *Neuroimmunology*. 2010; 218: 12–20.
44. Miyazaki T., Ishikawa T., Nakata A. et al. Association between perceived social support and Th1 dominance. *Biol. Psychol.* 2005; 70: 30–37.
45. Suzuki T., Suzuki N., Engleman E.G. et al. 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.
46. 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.
47. Darrasse-Jeze G., Deroubaix S., Mouquet H. et al. Feedback control of regulatory T cell homeostasis by dendritic cells *in vivo*. *J. Exp. Med.* 2009; 206: 1853–1862.
48. Tesar B.M., Du W., Shirali A.C., Walker W.E. et al. Aging augments IL-17 T-cell alloimmune responses. *Am. J. Transplant.* 2008; 9: 54–63.
49. Wuest T.Y., Willette-Brown J., Durum S.K., Hurwitz A.A. The influence of IL-2 family cytokines on activation and function of naturally occurring regulatory T cells. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 84: 973–980.
50. Godbout J.P., Moreau M., Lestage J. Aging exacerbates depressive-like behavior in mice in response to activation of the peripheral innate immune system. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33: 2341–2351.
51. Mooradian A.D. Effect of aging on the blood-brain barrier. *Neurobiol. Aging*. 1988; 9: 31–39.
52. 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.
53. 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.
54. Kaunzner U.W., Miller M.M., Gottfried-Blackmore A. et al. Accumulation of resident and peripheral dendritic cells in the aging CNS. *Neurobiol. Aging*. 2012; 33: 681–693.
55. Pukhalsky A.L., Toptygina A.P. Genetic control of interleukin-2 production in inbred mice. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1989; 108 (9): 311–313.
56. Yates J., Rovis F., Mitchell P. et al. The maintenance human CD4+CD25+ regulatory T cell function: IL-2, IL-4, IL-7 and IL-15 preserve optimal suppressive potency *in vitro*. *Int. Immunol.* 2007; 19: 785–799.
57. Passerini L., Allan S.E., Battaglia M. et al. STAT5-signaling cytokines regulate the expression of FOXP3 in CD4+CD25+ regulatory T cells and CD4+. *Int. Immunol.* 2008; 20: 421–231.
58. Cohen A.C., Nadeau K.C., Tu W. et al. Cutting edge: decreased accumulation and regulatory function of CD4+ CD25(high) T cells in human STAT5b deficiency. *J. Immunol.* 2006; 177: 2770–2774.
59. Chen X., Oppenheim J.J., Howard O.M. BALB/c mice have more CD4+CD25+ T regulatory cells and show greater susceptibility to suppression of their CD4+CD25- responder T cells than C57BL/6 mice. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78: 114–121.
60. Roque S., Nobrega C., Appelberg R., Correia-Neves M. IL-10 underlies distinct susceptibility of BALB/c and C57BL/6 mice to *Mycobacterium avium* infection and influences efficacy of antibiotic therapy. *J. Immunol.* 2007; 178: 8028–8035.
61. Pukhalsky A., Shmarina G., Alioshkin V. The Number of Regulatory T Cells: Pursuit of the Golden Mean. In: *Regulatory T Cells*. Ren S. Hayashi (ed.). *New York: Nova Science Publishers Inc.* 2010. P. 261–268.
62. Tagawa N., Sugimoto Y., Yamada J., Kobayashi Y. Strain differences of neurosteroid levels in mouse brain. *Steroids*. 2006; 71: 776–784.
63. Xie T., Rowen L., Aguado B. et al. Analysis of the gene-dense major histocompatibility complex class III region and its comparison to mouse. *Genome Res.* 2003; 13: 2621–2636.
64. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 2001; 104: 487–501.
65. Elewaut D., Ware C.F. The unconventional role of LT alpha beta in T cell differentiation. *Trends Immunol* 2007; 28: 169–175.
66. Beste C., Baune B.T., Falkenstein M., Konrad C. Variations in the TNF- $\alpha$  gene (TNF- $\alpha$  -308G $\rightarrow$ A) affect attention and action selection mechanisms in a dissociated fashion. *J. Neurophysiol.* 2010; 104: 2523–2531.
67. Beste C., Gunturkun O., Baune B.T. et al. Double dissociated effects of the functional TNF- $\alpha$  -308G/A polymorphism on processes of cognitive control. *Neuropsychologia*. 2011; 49: 196–202.
68. Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Kapustin I.V. et al. Genetic heterogeneity of heat shock protein synthesis as a factor determining the resistance to stressors in mammalia. *Cell & Tissue Biol.* 2011; 5 (1): 22–28.
69. Pukhalsky A.L., Toptygina A.P., Viktorov V.V. Pharmacokinetics of alkylating metabolites of cyclophosphamide in different strains of mice. *Int. J. Immunopharmacol.* 1990; 12: 217–223.
70. Zhang X., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D. et al. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science*. 2004; 305: 217.

22

#### FOR CORRESPONDENCE

**Pukhal'skii Aleksandr Leonidovich**, PhD, professor, chief research scientist of the Department of Cystic Fibrosis of Research Centre of Medical Genetics (RCMG).

**Address:** 1, Moskvorech'e Street, Moscow, RF, 115478.

**Shmarina Galina Vasil'evna**, MD, leading research scientist of the Department of Cystic Fibrosis of Research Centre of Medical Genetics (RCMG).

**Address:** 1, Moskvorech'e Street, Moscow, RF, 115478; **tel.:** +7 (499) 612-81-24, **e-mail:** osugariver@yahoo.com

**Aleshkin Vladimir Andrianovich**, PhD, professor, Director of G.N.Gabricheskii Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology.

**Address:** 10, Admirala Makarova Street, Moscow, RF, 125212; **tel.:** +7 (495) 452-18-16, **e-mail:** info@gabrich.com