

ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА У ЧЕЛОВЕКА

Артеменков А.А.

ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет», г. Череповец, Вологодская обл., Россия

Резюме. В обзоре анализируются данные литературы по вопросу дисрегуляции иммунного ответа при старении организма. Показано, что нарушение врожденного и адаптивного иммунного ответа у лиц пожилого и старческого возраста в условиях распространения новой коронавирусной инфекции является отягощающим фактором течения заболевания и выздоровления. Прослежены нейро-иммуно-эндокринные изменения, возникающие в органах иммунной системы, иммунокомпетентных клетках, молекулах и рецепторных образованиях, участвующих в реализации иммунного ответа организма. Достаточно подробно анализируется дисбаланс оси мозг-кишечник-микробиота, в котором существенную роль отводят изменениям, происходящим в гипоталамо-надпочечниковой системе с участием биогенных нейромедиаторов и нейромодуляторов. Указывается на то, что микробиота кишечника может быть причастна к процессам нейродегенерации за счет токсического действия на мозг через нейро-иммуно-эндокринные и метаболические пути. Представлены данные, говорящие о том, что адреналин, норадреналин, дофамин и серотонин участвуют в дисрегуляции иммунного ответа, что делает этот процесс сходным с изменениями, возникающими в ходе общего адаптационного синдрома и стресс-реакции организма. С другой стороны, в обзоре отмечено, что хронический стресс при старении не только изменяет активность макрофагов, лимфоцитов и дендритных клеток, но и повышает уровень провоспалительных цитокинов в крови, таким образом влияя на проницаемость гематоэнцефалического барьера головного мозга. В статье подчеркивается, что при старении в организме постепенно формируется нейроэндокринный сенсорный путь дисрегуляции иммунного ответа. В этой связи отмечается, что в дисфункции иммунной системы задействованы афферентные нервные окончания и нейроны вагуса, адренергические и пептидергические нервы, влияющие на процессы, происходящие не только в тимусе, но и в головном мозге. Однако очевидно, что формирующийся в высших отделах нервной системы патодинамический «дезадаптирующий контур» также задействован в дисрегуляторных иммунных ответах при старении. Таким образом, в работе сделан вывод о том, что сигнальные сети регуляторных систем организма (нервной, иммунной и эндокринной) тесно взаимосвязаны, на протяжении всей жизни, но при старении и проникновении в организм антигенов это взаимодействие легко нарушается на разных уровнях организации живой материи, и это приводит к дисрегуляции.

Ключевые слова: иммуностарение, стресс, кишечная микробиота, нейроиммуноэндокринные взаимосвязи, иммунный ответ, дисрегуляция

Адрес для переписки:

Артеменков Алексей Александрович
ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет»
162600, Россия, Вологодская обл., г. Череповец,
ул. Луначарского, 5.
Тел.: 8 (8202) 51-81-25.
E-mail: basis@live.ru

Address for correspondence:

Artemenkov Alexey A.
Cherepovets State University
162600, Russian Federation, Vologda Region, Cherepovets,
Lunacharsky str., 5.
Phone: 7 (8202) 51-81-25.
E-mail: basis@live.ru

Образец цитирования:

А.А. Артеменков «Возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа у человека» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1005-1016.
doi: 10.15789/1563-0625-ADO-2192
© Артеменков А.А., 2021

For citation:

A.A. Artemenkov "Age-dependent dysregulation of the immune response in humans", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2021, Vol. 23, no. 5, pp. 1005-1016. doi: 10.15789/1563-0625-ADO-2192
DOI: 10.15789/1563-0625-ADO-2192

AGE-DEPENDENT DISREGULATION OF THE IMMUNE RESPONSE IN HUMANS

Artemenkov A.A.

Cherepovets State University, Cherepovets, Vologda Region, Russian Federation

Abstract. The review article analyzes literature data on the issues of immune response dysregulation during aging. It has been shown that impairment of innate and adaptive immune response in elderly and senile people under the conditions of spreading the new coronavirus infection is an aggravating factor in the course of the disease and recovery. Neuro-immuno-endocrine changes occurring in the organs of immune system, immunocompetent cells, molecules and receptor formations involved into the arising immune response have been traced. The imbalance of the brain-intestine-microbiota axis is considered in sufficient details, where a significant role is attributed to the changes occurring in hypothalamic-adrenal system under participation of biogenic neurotransmitters and neuromodulators. It is shown that intestinal microbiota may be involved into the neurodegeneration events, due to toxic effects on the brain *via* the neuro-immuno-endocrine and metabolic pathways. The data are presented, which show that adrenaline, norepinephrine, dopamine and serotonin are involved in the immune response dysregulation, thus making this process similar to the changes that occur during the general adaptation syndrome and stress response of the body. On the other hand, the review notes that chronic stress during aging not only alters the activity of macrophages, lymphocytes and dendritic cells, but also increases the level of proinflammatory cytokines in blood, thereby affecting permeability of the blood-brain barrier. The article emphasizes that with body aging, a neuroendocrine sensory pathway of immune response dysregulation is gradually formed. In this regard, it is noted that the afferent nerve endings and neurons of the vagus, adrenergic and peptidergic nerves are involved into dysfunction of immune system by affecting the processes occurring not only in thymus, but also in the brain. However, it is obvious that the pathodynamic “dysadapting circuit” formed in the higher compartments of nervous system is also involved in dysregulatory immune responses during aging. Hence, the work concludes that the signaling networks of the body’s regulatory systems (nervous, immune and endocrine) are closely interconnected throughout the lifetime, but with aging and penetration of antigens into the body, this interaction is easily disrupted at different levels of organization of living matter, thus leading to dysregulation.

Keywords: immune aging, stress, intestinal microbiota, neuroimmunoendocrine relationships, immune response, dysregulation

Введение

Возникшая в Китае пандемия COVID-19 «высветила» одну из важнейших проблем медицинской иммунологии, которую можно обозначить как возрастную дисрегуляцию иммунного ответа. Действительно, анализ распространенности коронавирусной инфекции по всему миру наглядно показывает, что доля инфицированных и переболевших новой коронавирусной инфекцией людей пожилого и старческого возраста значительно больше, чем лиц юношеского и зрелого возраста. В связи с этим можно предположить, что в организме человека имеются какие-то скрытые механизмы иммунитета, работа которых детерминирована возрастом. Причем эти механизмы существенно влияют на иммунную систему человека и дают ему возможность лучше активировать иммунную защиту в более раннем возрасте, чем в более позднем. Следовательно, есть основание полагать, что физиологическая дисрегуляция иммунной системы является возрастным нарушением способности регуляторных

систем организма человека поддерживать клеточно-гуморальный гомеостаз и, таким образом, снижать надежность физиологических систем при старении. В таких условиях стареющая иммунная система не способна функционировать полноценно и поддерживать врожденный и адаптивный иммунитет. Иными словами, при старении организма в условиях полиморбидности иммунная система способна переходить в состояние дезадаптации [14]. Очевидно и то, что одним из проявлений возраст-ассоциированной патологии является воспалительное старение, при котором в организме отмечается повышенное содержание воспалительных медиаторов и чрезмерная стимуляция иммунной системы экзогенными и эндогенными сигналами патогенности (вирусами, микробиотой желудочно-кишечного тракта) [3]. В связи с этим проблему дисрегуляции иммунного ответа при старении следует рассмотреть с двух сторон. Во-первых, со стороны естественного биологического угасания функций организма, поскольку мы здесь имеем дело

с инволюцией тимуса и формированием «болезней старости», опосредованных деятельностью кишечной флоры, ослабляющей защитные иммунные процессы. Во-вторых, с нейроэндокринными нарушениями, возникающими в организме на этой почве под влиянием многочисленных дезадаптирующих факторов среды, ослабляющих адаптивный иммунный ответ.

Целью данного обзора является анализ и обобщение литературных и собственных данных по вопросу старения иммунной системы и формирования нейроэндокринного сигнального пути дисрегуляции иммунного ответа.

Иммуностарение

Как известно, старение человека – это закономерный генетически детерминированный онтогенетический процесс угасания функций организма, характеризующийся физической и физиологической слабостью, которая сильно влияет на иммунную систему и приводит к ее дисфункции. В настоящее время наиболее распространена такая концепция иммуностарения, которая отражает связанные с возрастом структурные перестройки врожденных и адаптивных иммунных функций. Такого рода изменения иммунологического статуса организма чаще всего связаны с хроническим воспалением, более высокой частотой возникновения инфекций и возникновением хронических заболеваний [19, 30]. В то же время при старении выявляются возрастные изменения и в самих иммунных клетках и молекулах врожденного и адаптивного иммунитета и, как следствие, отмечается нарушение способности к взаимодействию их друг с другом. На основании этого уже можно говорить о возрастной дисрегуляции иммунитета и гемопоэза, развивающегося на фоне инволюции тимуса, ограничивающего выработку в организме Т-клеток и распределение типов Т-лимфоцитов в периферической крови человека [37]. Но наряду с внутренними изменениями врожденных и адаптивных иммунных функций при старении в организме возникают морфологические нарушения в стромальном микроокружении первичных и вторичных лимфоидных органов, что также играет важную роль в возрастной иммунной дисфункции, проявляющейся в снижении способности бороться с инфекцией, снижении иммунной реакции на вакцинацию, повышении заболеваемости раком, возникновении высокой распространенности аутоиммунитета и хронического воспаления [16]. Таким образом, очевидно, что старение иммунной системы проявляется на нескольких уровнях, включающих снижение выработки В- и Т-клеток в костном мозге и тимусе, и снижении функции зрелых лимфоцитов во вторичных лимфоидных тканях. В результате этого

пожилые люди не реагируют на иммунный вызов так активно, как молодые [36]. Иными словами данная концепция иммуностарения отражает возрастные изменения иммунных ответов (клеточных и серологических), влияющих на процесс генерации специфических ответов на антигены. Этим же объясняется наличие хронического воспаления слабой степени в патогенезе многих возрастных заболеваний, таких как атеросклероз, болезнь Альцгеймера, остеопороз и сахарный диабет.

Однако у некоторых людей преклонного возраста мы все же наблюдаем факт того, что дисфункция иммунной системы каким-то образом смягчается, вероятно, за счет генетических или экологических факторов, что позволяет избежать серьезных проблем со здоровьем [21]. Кроме того, сейчас имеются убедительные данные того, что у людей, регулярно занимающихся физическими упражнениями в картине крови наблюдается меньшее количество истощенных (стареющих) Т-клеток и повышенная их пролиферативная способность, низкий уровень воспалительных цитокинов, повышенная фагоцитарная активность нейтрофилов, сниженная воспалительная реакция на бактериальные инфекции и повышение цитотоксической активности НК-клеток. Все это указывает на то, что обычные физические упражнения способны регулировать иммунную систему и отсрочивать наступление иммунного старения [48]. Более того, состояние после физических упражнений можно использовать в качестве модели временной иммуносупрессии, возникающей после физического стресса. На данной модели можно изучать взаимодействие между нервной, эндокринной и иммунной системами, поскольку механизмы, лежащие в основе иммунных изменений, вызванных физическими упражнениями, непосредственно связаны с нейроэндокринными изменениями продукции катехоламинов, кортизола, бета-эндорфинов, стероидов и соматотропина [43]. А. Damiot и соавт. показали, что снижение физической активности во время социального дистанцирования при пандемии COVID-19 ведет к дисфункции иммунной системы у пожилых людей, а, напротив, регулярная физическая активность может стимулировать иммунитет [24]. В то же время известно, что игнорирование занятий физическими упражнениями, особенно в пожилом и старческом возрасте, часто приводит к саркопении – синдрому потери мышечной массы, приводящему к физической слабости и дряхлости. Но пока неясно, является ли дряхлость, саркопения и иммунное старение отдельными процессами или они возникают одновременно и тесно связаны с клеточными механизмами врожденного иммунитета и,

в частности, с дисфункцией нейтрофилов и воспалением. Тем не менее есть данные о том, что снижение миграции нейтрофилов и нарушение регуляции фосфоинозитид-3-киназного пути в нейтрофилах патогенетически способствует развитию саркопении и физической слабости [53]. Итак, возрастные дефекты врожденной иммунной системы непосредственно связаны с активацией нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток и нарушением путей передачи сигнала, включая Toll-подобные рецепторы (TLR). Поэтому иммунное старение в системе врожденного иммунитета следует рассматривать как нарушение регуляции, а не исключительно как нарушение функции [47].

Предполагается, что немаловажную роль в дисфункции иммунной системы при старении играет тимус — первичный лимфоидный орган, необходимый для созревания и развития Т-лимфоцитов, которые в организме управляют адаптивными иммунными ответами. Но мы знаем, что продукция Т-клеток в тимусе также регулируется во времени из-за его возрастной инволюции. Тем не менее ключевые точки созревания и отбора Т-клеток находятся в корковых и мозговых областях этого органа для распознавания различных патогенов [51]. И все же можно констатировать, что тимус является не единственным органом иммунной системы, участвующим в Т-клеточном ответе на антиген при старении. Из других органов иммунной системы, изменяющихся при старении, следует отметить красный костный мозг, играющий ключевую роль в поддержании иммунологической памяти. Однако влияние старения на выработку эффекторных Т-клеток памяти и плазматических клеток в костном мозге человека до сих пор подробно не изучалось. Но благодаря исследованиям мы теперь можем точно сказать, что экспрессия молекул, участвующих в поддержании иммунологической памяти изменяется с возрастом [40]. В то же время мы видим, что содержание интерлейкина 15 (IL-15), защищающего CD4⁺ и CD28-старееющие Т-клетки, увеличивается, а количество IL-7 — уменьшается. Не исключено, что IL-6, который может действовать синергически с IL-15 также сверхэкспрессируется, тогда как интерферон γ (IFN γ), фактор некроза опухоли (TNF) и активные формы кислорода (ROS) существенно накапливаются в костном мозге в пожилом возрасте. Иными словами, экспрессия IL-15 и IL-6 стимулируется IFN γ и коррелирует с уровнем ROS в мононуклеарных клетках костного мозга. Отсюда следует, что с возрастом воспаление и окислительный стресс являются основным фактором, определяющим выживание иммунных клеток в костном мозге.

И, наконец, нам следует упомянуть о феномене иммунного истощения, который развивается во время иммунного ответа при хронических инфекциях, аутоиммунных и опухолевых заболеваниях и приводит к формированию антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов с особыми свойствами. У таких Т-лимфоцитов в целом снижена продукция цитокинов и пролиферативная активность, а также на их поверхности увеличена экспрессия ингибиторных рецепторов. В итоге у этих клеток изменяется цитотоксическая функция, в частности по-другому происходит образование пула клеток памяти. В итоге Т-лимфоциты с такими свойствами получили название «истощенных» [15].

Таким образом, можно с уверенностью сказать, что иммунное старение — это серия возрастных изменений, происходящих в организме человека и негативно влияющих на иммунную систему, со временем приводящих к повышенной ее уязвимости перед инфекционными заболеваниями. Причем эти изменения влияют на основные компоненты иммунитета, включая клетки адаптивной иммунной системы и молекулы, которые определяют поддержание и функционирование иммунной системы и лимфоидных органов, участвующих в инициировании иммунных ответов [38].

Дисбаланс оси «мозг — кишечник — микробиота»

Рассмотрев некоторые аспекты иммуностарения, перейдем к вопросу о непосредственном влиянии на этот процесс микрофлоры кишечника. Заметим, что еще знаменитый русский биолог, патолог и иммунолог И.И. Мечников в работе «этюды о природе человека» указывал на то, что кишечная флора может наносить серьезные повреждения здоровью, поскольку продукты ее жизнедеятельности (фенол, индол, скатол) способны вызывать хронические отравления. Будучи глубоко убежденным в этом, И.И. Мечников на этот счет пишет следующее: «Предположение мое о роли кишечной флоры в обусловливании старости уже больше не есть гипотеза, как прежде, а научно установленный факт» [6]. Действительно, сейчас имеется много работ, подтверждающих слова Мечникова. Так, в работе рассматривается двунаправленная связь между микробиотой кишечника и головным мозгом человека — так называемая ось (MGB) [44]. В данную ось вовлечены различные афферентные и эфферентные пути, инфекционные агенты, кишечные нейротрансмиттеры, нейромодуляторы, сенсорные волокна блуждающего нерва, цитокины. Все эти связи передают информацию в ЦНС о состоянии кишечника, а ось «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» регулирует высвобожде-

ние нейрпептидов, влияющих на состав микробиоты кишечника.

В этой связи примечательно, что в последнее время в русскоязычной литературе большое внимание уделяется исследованию связей между микробиотой кишечника и иммунной системой ввиду их совместной эволюции и системного взаимодействия на протяжении всей жизни. Такая совместная ассоциация и нейросетевые связи играют важную роль в модуляции иммунитета. Не исключено, что микробиота кишечника представляет собой ключевой элемент, способный влиять на функции антигена и вызывать защитный иммунный ответ [10]. Однако некоторые авторы указывают на то, что наряду с защитными эффектами микробиота кишечника синтезирует не только полезные для организма биологически активные вещества, но и высвобождает нейротоксины, нейромедиаторы, липополисахариды, амилоиды, оказывающие нейрорхимическое действие на мозг через нейроэндокринные, иммунные и метаболические пути, которые могут негативно влиять на ЦНС и играть значительную роль в индукции нейродегенеративных заболеваний [12]. Следовательно, нарушения вдоль оси «мозг — кишечник — микробиота» могут вносить значительный вклад в патогенез нейродегенеративных расстройств, в том числе болезни Альцгеймера, характеризующейся прогрессирующим снижением когнитивных функций из-за образования бляшек бета-амилоида (Аβ). Можно констатировать, что в настоящее время большое количество работ подтверждает ключевую роль дисбактериоза кишечника в развитии нейродегенерации, поскольку изменение микробиоты кишечника и развитие дисбактериоза вызывает повышение проницаемости кишечного барьера и активацию иммунной системы, ведущую к системному воспалению, которое в свою очередь нарушает деятельность гематоэнцефалического барьера и, в конечном итоге, ведет к нейродегенерации [33]. Действительно, одна из систем, которая начинает тесно взаимодействовать с микробиотой кишечника, — это нейроэндокринная система организма, которая контролирует различные процессы в организме через ось «гипоталамус — гипофиз — надпочечники» (НРА). Это взаимодействие имеет решающее значение, поскольку различные нарушения оси МГВ «микробиота — кишечник — мозг» связаны с нарушением регуляции оси НРА «гипоталамус — гипофиз — надпочечники». Следовательно, можно полагать, что в организме существует двунаправленная связь между микробиотой кишечника и регуляторной системой «гипоталамус — гипофиз — надпочечники». Причем эта двусторонняя связь тесно взаимодействует с другими физиоло-

гическими системами, такими как иммунная, вегетативная, кишечный и гематоэнцефалические барьеры [28, 54].

Таким образом, видно, что микробиота кишечника оказывает влияние на иммунную регуляцию и аутоиммунитет, поскольку ее специфические компоненты и метаболиты участвуют в производстве провоспалительных цитокинов и последующем образовании клеток Th17 и регуляторных Т-клеток (Treg), и, таким образом, способствует подавлению иммунитета [31]. Обобщенная схема организации этого процесса представлена на рисунке 1 (см. 2-ю стр. обложки).

К тому же нейротрансмиттеры, такие как адреналин, норадреналин, серотонин и дофамин в организме человека не только регулируют моторику кишечника и усвоение питательных веществ, но и способны влиять на иммунную систему и микробиоту желудочно-кишечного тракта. Т.е. данные биогенные амины являются модуляторами, регулирующими ось МГВ за счет двусторонней связи (микробиота — кишечник — мозг) [35, 55].

Стресс и нейроиммуноэндокринные взаимосвязи

Участие нейротрансмиттеров в дисрегуляции иммунного ответа еще раз показывает, что при старении в организме развиваются морфофункциональные изменения сходные с теми, что наблюдаются при стрессе. Поэтому гуморальные защитные системы организма при старении и стрессе включаются в ответную реакцию практически одновременно и регулируются одними и теми же нервно-гуморальными факторами. Одной из групп геропротекторов, регулирующих экспрессию генов и синтез соответствующих белков в организме, являются короткие пептиды (цитогены). В связи с этим считается, что их использование может способствовать нормализации функций единой нейрогуморальной системы у лиц пожилого и старческого возраста [5]. Можно также думать, что при стрессе и физиологическом старении возникают иммунологические нарушения, способствующие развитию когнитивного дефицита в организме. Эти нарушения непосредственно связаны с работой сложного комплекса адаптационных механизмов, включающего образования ЦНС, иммунной и эндокринной систем, которые постоянно обмениваются сигналами в виде нервных импульсов и медиаторов. В свою очередь, головной мозг самостоятельно продуцирует цитокины, которые вместе с другими нейромедиаторами регулируют когнитивные функции. Стресс сопровождается ростом концентрации цитокинов в крови и увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера и, соответственно, проникновением цитокинов и миграции дендритных клеток и лимфоцитов в

паренхиму мозга. Подобные неблагоприятные изменения протекают в головном мозге пожилых людей даже при нормальном физиологическом старении. Поэтому при длительном стрессе и старении организма иммунологические и гуморальные нарушения приводят к гиперактивации и последующему истощению гипоталамо-гипофизано-надпочечниковой оси [9].

Может сложиться впечатление, что иммунная реакция и реакция на стресс эквивалентны и что антигены представляют собой не что иное, как определенные типы стрессоров. С этой позиции считается, что центральным механизмом воспалительной реакции и реакции на стресс является деятельность макрофагов, причем стойкость воспалительных стимулов с течением времени представляет собой биологический фон, благоприятствующий восприимчивости возрастных заболеваний [29]. Как видно из вышесказанного, острые и хронические стрессы действительно могут влиять на иммунную систему за счет секреции гормонов, уровень которых также изменяется с возрастом. Пожилые люди не равны по своей реакции на стрессы от внешних и внутренних факторов по сравнению лицами юношеского возраста. И это, в свою очередь, может повлиять на способность пожилых людей формировать эффективный иммунный ответ [52]. Итак, с одной стороны, мы видим, что старение серьезно ослабляет иммунную систему человека ввиду возникновения множественных изменений во врожденных и адаптивных защитных системах организма, связанных с провоспалительной средой. С другой стороны, острые и хронические стрессы отрицательно влияют на иммунную систему за счет секреции гормонов, содержание которых в крови существенно изменяется с возрастом. Поэтому есть основания полагать, что данные нарушения приводят к изменению реактивности организма пожилых людей и к тому, что они становятся не равны в своих реакциях на стрессоры по сравнению с молодыми людьми, а это, в свою очередь, снижает способность формировать эффективный иммунный ответ [27].

Можно считать уже доказанным, что мозг влияет на иммунную систему через психологический стресс, который подавляет многие функции организма и иммунной системы [50]. Очевидно и то, что развитие депрессии при старении связано с реакцией организма на длительный стресс. А депрессивные состояния, как известно, отрицательно сказываются на работе нервной, эндокринной и иммунной систем. Изменения в этих системах приводят к нарушению нейрогенеза, процессов синаптического ремоделирования и воспалительной активации иммунной системы. А это, в свою очередь, влечет за собой увеличе-

ние концентрации в крови кортизола и провоспалительных цитокинов и увеличению аллостатической нагрузки на организм. Стрессовое увеличение аллостатической нагрузки и снижение концентрации нейротрофического фактора головного мозга в конечном счете приводит к нейродегенерации и необратимым когнитивным нарушениям [39].

Отсюда следует, что психоэмоциональный стресс способен вызвать нарушение регуляции иммунитета и усиление нейровоспалительных сигналов за счет многократной активации нейроэндокринной и вегетативной систем, что способствует развитию тревоги и депрессии. В основе развития тревоги и депрессии лежит вызванная стрессом активация микроглии и передача моноцитов в мозг. Активация нейронов и микроглии мозга усиливает симпатические эффекты на иммунную систему и повышает способность миелидных клеток-предшественников красного костного мозга мигрировать по всему телу, включая различные участки ЦНС [45]. Эти факты указывают на то, что иммунные клетки играют непосредственную роль в стресс-реакции, поскольку хронический стресс способствует делению митохондрий в CD4⁺T-клетках, вызывая повышенный синтез ксантина, который действует на мозг и вызывает тревожное состояние [32]. Несколько иные эффекты вызывает окислительный и воспалительный стресс, связанный у пожилых людей с функцией иммунных клеток, активность которых зависит от окислительно-восстановительного процессов, протекающих в этих клетках [17].

Таким образом, резюмируя вышеизложенное можно сказать, что адаптивный ответ организма на психические и физические воздействия среды включает модуляцию трех регуляторных систем: нервной, эндокринной и иммунной. А прочная связь между этими системами необходима для поддержания иммунного гомеостатического баланса, а также для обеспечения здоровья и выживания человека [22].

Нейроэндокринный сенсорный путь дисрегуляции иммунного ответа

В настоящее время фундаментальные исследования в области нейроиммунофизиологии в целях сохранения здоровья человека направлены, прежде всего, на изучение путей обмена информацией между нервной и иммунной системами. Эти перспективные работы могут способствовать установлению нейроэндокринных сенсорных путей дисрегуляции иммунного ответа в организме человека при старении, а также — при инфекционной и соматической патологии. Имеющиеся в исследованиях данные говорят о том, что в ответ на поступление антигенов организм инициирует продукцию цитокинов, рецепторы которых рас-

положены на периферических нейронах и нервных окончаниях вагуса. Иными словами, афферентные нервные окончания и нейроны вагуса могут отвечать на действие цитокинов и, таким образом, эти сигналы передаются в нейроны центральной нервной системы. Т.е. информация о поступлении в организм антигенов и воспалении поступает в головной мозг по афферентным вегетативным путям. В связи с этим выдвинута гипотеза о передаче информации от иммунной системы в высшие отделы ЦНС по вегетативным нервам [4]. Действительно, фрагменты патогенов, цитокинов и других иммунных молекул с участием сенсорных нейронов генерируют иммунорегуляторные ответы через эфферентную передачу сигналов вегетативных нейронов. Функциональная организация данного нейронного контроля основана на принципах рефлекторной регуляции с участием блуждающего и других нервов и реализуется на моделях воспалительных и аутоиммунных заболеваний, характеризующихся дисрегуляцией периферического иммунитета и воспалением [42]. В других исследованиях указывается на то, что взаимодействие нейроэндокринной системы и тимуса осуществляется через нейроэндокринно-иммунные адаптивные системы организма [13]. Так или иначе, присутствие адренергических и пептидергических нервов в тимусе создает условия для воздействия продуцируемых ими нейропептидов. Последние активируют рецепторы на тимотических клетках и таким образом влияют на процессы, происходящие в тимусе (в том числе на созревание Т-лимфоцитов, продукцию цитокинов, гормонов и пептидов). В свою очередь, продуцируемые тимусом пептиды и контролируемые ими цитокины проникают в мозг и воздействуют на его нейроны, что создает основу для поддержания гомеостаза в ответ на любую инфекцию. Но при старении организма, а также при некоторых заболеваниях (инфекционных, аутоиммунных, нейродегенеративных) возникают нарушения процессов взаимодействия в тимусе и ЦНС за счет изменения сигнальных реакций. В связи с этим, взаимодействие нервной и иммунной системы при старении и сопутствующих ему заболеваниях вызывает большой интерес, поскольку многие аспекты этого процесса остаются неясными. Это связано не только со сложностью процесса старения, но и со взаимной зависимостью и взаимной причинностью изменений и заболеваний нервной и иммунной систем. Старение мозга приводит к изменениям в иммунной системе, а старение иммунной системы (старение Т-клеток и инволюция тимуса) в свою очередь негативно сказывается на нервной системе, когнитивных функциях и способствует развитию нейродегенерации [34].

Судя по имеющимся данным, существуют сходные черты иммунологических и нейропатологических процессов при нейродегенеративных заболеваниях. Именно хроническое воспаление, формирующееся в организме с участием клеточных и гуморальных компонентов врожденного и адаптивного иммунного ответа, является основным триггерным процессом развития нейродегенерации [7]. Таким образом, признается тесная функциональная связь между центральной нервной системой и иммунной системой, поскольку определенные компоненты периферической иммунной системы и определенные типы иммунных ответов влияют на модуляцию и прогрессирование болезни Альцгеймера у стареющих людей [20]. Появляется все больше доказательств того, что периферические иммунные клетки участвуют в регуляции нейрогенеза гиппокампа. Итак, очевидно, что микроглиальные и нейрональные нарушения при болезни Альцгеймера опосредуются нарушением передачи сигнала хемокинового лиганда через его рецептор (CX3CL1/CX3CR1), а изменение этого сигнального пути связано с нейрогенезом гиппокампа [25]. Следовательно, мозг и иммунная система постоянно взаимодействуют как при нормальном, так и патологическом функционировании. Иначе говоря, старение человека, обычно сопровождающееся воспалением слабой степени, как в иммунной, так и в центральной нервной системе, способствует развитию нейродегенеративных процессов в мозге стареющего человека [26]. Именно поэтому у пожилых людей часто наблюдается нарушение регуляции иммунитета и снижение когнитивных функций мозга. Это, в свою очередь, происходит потому, что старение повышает чувствительность микроглии к сигналам, вызванных иммунными процессами. В стареющем мозге микроглия реагирует на сигналы иммунной системы, производя большое количество провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-1 β (IL-1 β). Поскольку IL-1 β играет центральную роль в воспалительной реакции организма и является ключевым медиатором и модулятором множества биологических функций, то его нерегулируемая продукция несомненно влияет на гиппокамповые системы памяти и процессы синаптической пластичности [41]. И это обстоятельство, по-видимому, существенно влияет на пуринергическую сигнальную систему и нарушает процессы регенерации периферической крови при старении организма. Ведь экспериментальные данные показывают, что аденозинтрифосфат (АТФ) и его производные могут оказывать выраженное влияние на функциональные свойства лейкоцитов посредством ауто- и паракринной регуляции [11].

В конечном итоге мы должны признать, что нейровоспаление – это, прежде всего, реакция ЦНС на нарушенный гомеостаз. Но все же основными реактивными компонентами ЦНС являются клетки микроглии и инфильтрирующие миелиодные клетки, астроциты, олигодендроциты, цитокины и их сигнальные пути, которые участвуют в нарушении иммунной регуляции, связанной с воспалением [46]. Таким образом, ЦНС, в которой циркулирует большое количество переносимых кровью иммунных клеток, оказывается уязвимой для дисрегуляторных сетей цитокинов [18]. Итак, на хронические воспалительные заболевания влияет нарушение регуляции цитокинов, которое вызывает спонтанную инвазию фагоцитов и иммунопатологию ЦНС. Этот повреждающий фактор, стимулирующий колонию гранулоцитов-макрофагов, имеет решающее значение для патогенной дисфункции Т-клеток в доклинических моделях формирования аутоиммунитета. Причем фагоциты, мигрирующие в ЦНС, при этом генерируют активные формы кислорода и вторгаются в другие органы [49].

Но, с нашей точки зрения, дело здесь не может ограничиться нарушением регуляции цитокинов, влияниями макроглии и пуринергическими эффектами на иммунные процессы в организме при старении. Нами показано, что этиопатогенетическим пусковым механизмом нарушения регуляторных процессов в организме человека являются дезадаптирующие факторы среды, которые могут оказывать влияния по двум направлениям: 1) воздействием через рецепторы на гипоталамические нейроны, и в дальнейшем, через гормоны гипофиза (АКТГ и ГТГ), изменять деятельность надпочечников и половых желез; 2) воздействием на холинергические, гамкергические, серотонинергические, дофаминергические, адренергические нейроны головного мозга с высвобождением медиаторов [1]. Кроме того, измененная регуляция функций организма при старении может осуществляться через формирующийся в ЦНС патодинамический «дезадаптирующий контур», в который входят нейроны моторной, сенсорной и ассоциативных зон коры, так как они оказывают сильное влияние на многочисленные висцеральные функции [2]. Таким образом, сформированный в коре больших полушарий и подкорковых образованиях головного мозга патодинамический «дезадаптирующий контур» по нисходящим нервным путям влияет на гипоталамо-гипофизарную систему, а через нее – на гуморальную систему и иммунный ответ организма.

Резюмируя вышесказанное, можно полагать, что механизмы старения проявляют свое неблагоприятное

действие на организм на различных уровнях: молекулярном, клеточном, тканевом и системном. Первичные молекулярные повреждения при старении вызывают клеточный ответ, направленный на компенсацию возникших нарушений, однако сами механизмы восстановления и поддержания иммунного гомеостаза постепенно выходят из строя. Когда количество «ошибок» в регуляторных сетях достигает критического порога, то на системном уровне происходит фазовый переход из состояния здоровья в состояние болезни [8]. Таким образом, очевидно, что роль иммунной системы заключается в защите организма от антигенов. И эта функция развивалась и формировалась в процессе эволюции, поэтому иммунная система несомненно способствует увеличению продолжительности жизни и долголетию. Старение – это постепенное и медленное истощение, вызванное аутоиммунитетом, управляемое вилочковой железой, регулируемое ЦНС и эпифизом. Учитывая тот факт, что вилочковая железа может быть стимулятором старения, ремоделирование иммунной системы, наблюдаемое у пожилых людей и долгожителей, вероятно, не является причиной старения, а является его следствием, что помогает сохранять иммунитет в течение всей жизни [23].

Заключение

Таким образом, возраст-зависимая дисрегуляция иммунного ответа имеет, так сказать, глубокие корни и связана она со спецификой самого процесса биологического старения. Поскольку сам процесс онтогенетического старения человека связан с нарушением в организме структуры и функции, то иммуностарение можно рассматривать как частный случай биологического старения, который сводится к закономерным изменениям, происходящим в иммунной системе. По нашему мнению, этот процесс, так же как и старение организма, происходит на разных уровнях организации организма. На системном уровне нарушается нейро-эндокринно-иммунное взаимодействие между нервной, иммунной и эндокринной системами, что нарушает их согласованную работу. На органном уровне, который образуют органы иммунной системы (тимус, красный костный мозг и лимфоидные органы) происходит ограничение выработки ими иммунокомпетентных В- и Т-клеток. На клеточном уровне появляются дефекты в самих иммунокомпетентных клетках (В- и Т-лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках). На рецепторном уровне происходит нарушение путей передачи сигнала в Toll-подобных рецепторах в результате их блокирования (ингибирование) лигандами. С изменениями, про-

исходящими на этом уровне, связан «эффект иммунного истощения», в ходе которого формируются Т-лимфоциты, обладающие сниженной продукцией цитокинов и низкой пролиферативной активностью. И так как на поверхности этих клеток увеличена экспрессия ингибиторных рецепторов, то отсюда на молекулярном уровне возникают эффекты иммунных клеток, которые связаны со способностью индуцирования выработки молекул, участвующих во врожденном и адаптивном иммунитете. Заметим, что «ключевыми» молекулами в этом процессе являются интерфероны и цитокины.

Тем не менее в последнее время иммуноустойчивость все больше стали связывать с кишечными нейротрансмиттерами, нейромодуляторами и токсинами, которые активно синтезируются кишечной флорой, особенно при дисбактериозе. Считается, что развивающаяся в системе «мозг – кишечник – микробиота» дисфункция обычно реализуется через ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и ее молекулами-посредниками являются адреналин, норадреналин, серотонин и дофамин. Участие данных нейротрансмиттеров в дисрегуляции иммунного ответа еще раз нам показывает, что при старении в организме возникают изменения сходные с теми, что формируются в ходе стресс-реакции организма. Отсюда следует, что индуцированные стрессом нарушения иммунного ответа связаны с работой общих адаптационных механизмов, включающих структурные образования ЦНС, органы эндокринной и иммунной систем. Также не исключено, что нейроэндокринные и иммунные нарушения вызывают гиперактивацию оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и последующее истощение ее деятельности. Этот дисрегуляторный процесс

усугубляет воспалительная реакция, связанная с деятельностью макрофагов. Т.е., с одной стороны, мы в действительности видим, что старение ослабляет иммунную систему, а с другой – острые и хронические стрессы негативно влияют на иммунную систему через гормоны и нейромедиаторы. Иначе говоря, мозг влияет на иммунную систему через стресс-реакцию и увеличенный уровень кортизола и провоспалительных цитокинов в крови. В этой связи можно с большой уверенностью сказать, что в организме в процессе старения и воздействия неблагоприятных факторов внешней среды в условиях полиморбидности формируется нейроэндокринный сенсорный путь дисрегуляции иммунного ответа. Этот факт подтверждается тем, что сенсорные нейроны могут регулировать иммунные ответы через эфферентную передачу сигнала с вегетативных нервов. Также считается доказанным, что присутствие адренергических и пептидергических нервов в тимусе создает условия для активации рецепторов, находящихся на тимотических клетках, и для передачи сигнала для изменения их метаболической активности. Таким образом, можно сделать вывод, что возраст-зависимая дисфункция иммунного ответа происходит в сигнальных сетях двух осей «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и «мозг – кишечник – микробиота» под влиянием сформированного в коре и подкорковых образованиях головного мозга патодинамического «дезатирующего контура». В этот контур включены гамкергические, серотонинергические, дофаминергические и адренергические нейроны мозга, пептиды и гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, кишечник и его микробиота, способные изменять клеточный и гуморальный иммунный ответ.

Список литературы / References

1. Артеменков А.А. Дезадаптивные нарушения регуляции функций при старении // Успехи геронтологии. 2018. Т. 31, № 5. С. 696-706. [Artemenkov A.A. Maladaptive dysregulation of functions during aging. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*, 2018, Vol. 31, no. 5, pp. 696-706. (In Russ.)]
2. Артеменков А.А. Дезадаптивный нейропатологический синдром старения кровеносных сосудов // Российский кардиологический журнал. 2019. № 24 (9). С. 33-40. [Artemenkov A.A. Maladaptive neuropathological syndrome of aging of blood vessels. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2019, no. 24 (9), pp. 33-40. (In Russ.)]
3. Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 419-432. [Artemieva O.V., Gankovskaya L.V. Inflammatory aging as the basis of age-associated pathology. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 419-432. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-IAT-1938.
4. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 405-418. [Korneva E.A. Ways of interaction of the nervous and immune systems: history and modernity, clinical application. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 405-418. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PON-1974.
5. Кузник Б.И., Чалисова Н.И., Цыбиков Н.Н., Линькова Н.С., Давыдов С.О. Стресс, старение и единая гуморальная защитная система. Эпигенетические механизмы регуляции // Успехи физиологических наук,

2020. Т. 51, № 3. С. 51-68. [Kuznik B.I., Chalisova N.I., Tsybikov N.N., Linkova N.S., Davydov S.O. Stress, aging and a unified humoral defense system. Epigenetic mechanisms of regulation. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences*, 2020, Vol. 51, no. 3, pp. 51-68. (In Russ.)]

6. Мечников И.И. Записки старого биолога. О том, как нужно жить и когда умирать. М.: Родина, 2020. 512 с. [Mechnikov I.I. Notes of an old biologist. How to live and when to die]. Moscow: Rodina, 2020. 512 p.

7. Нижегородова Д.Б., Левковская А.Н., Зафранская М.М. Иммунологические механизмы нейровоспаления и нейродегенерации // Иммунология, аллергология, инфектология, 2018. № 4. С. 27-42. [Nizhegorodova D.B., Levkovskaya A.N., Zafranskaya M.M. Immunological mechanisms of neuroinflammation and neurodegeneration. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya = Immunology, Allergology, Infectology*, 2018, no. 4, pp. 27-42. (In Russ.)]

8. Прошкина Е.Н., Соловьев И.А., Шапошников М.В., Москалев А.А. Ключевые молекулярные механизмы старения, биомаркеры и потенциальные интервенции // Молекулярная биология, 2020. Т. 54, № 6. С. 883-921. [Proshkina E.N., Soloviev I.A., Shaposhnikov M.V., Moskaev A.A. Key molecular mechanisms of aging, biomarkers and potential interventions. *Molekuljarnaya biologiya = Molecular Biology*, 2020, Vol. 54, no. 6, pp. 883-921. (In Russ.)]

9. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Алешкин В.А. Иммунологические нарушения и когнитивный дефицит при стрессе и физиологическом старении. Часть I: патогенез и факторы риска // Вестник РАМН, 2014. № 5-6. С. 14-22. [Pukhalsky A.L., Shmarina G.V., Alyoshkin V.A. Immunological impairments and cognitive deficits during stress and physiological aging. Part I: pathogenesis and risk factors. *Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2014, no. 5-6, pp. 14-22. (In Russ.)]

10. Романчук Н.П. Здоровая микробиота и натуральное функциональное питание: гуморальный и клеточный иммунитет // Бюллетень науки и практики, 2020. Т. 6, № 9. С. 127-166. [Romanchuk N.P. Healthy microbiota and natural functional nutrition: humoral and cellular immunity. *Byulleten nauki i praktiki = Bulletin of Science and Practice*, 2020, Vol. 6, no. 9, pp. 127-166. (In Russ.)]

11. Сладкова Е.А., Шамрай Е.А., Тищенко А.Ю., Скоркина М.Ю. Функциональная характеристика периферической крови людей зрелого возраста при активации пуринергической сигнальной системы // Журнал медико-биологических исследований, 2019. Т. 7, № 3. С. 272-279. [Sladkova E.A., Shamrai E.A., Tishchenko A.Yu., Skorikina M.Yu. Functional characteristics of peripheral blood of people of mature age upon activation of the purinergic signaling system. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Biomedical Research*, 2019, Vol. 7, no. 3, pp. 272-279. (In Russ.)]

12. Соболев К.В. Роль микробиоты в нейродегенеративных заболеваниях // Онтогенез, 2018. Т. 49, № 6. С. 333-352. [Sobol K.V. The role of microbiota in neurodegenerative diseases. *Ontogenez = Ontogenesis*, 2018, Vol. 49, no. 6, pp. 333-352. (In Russ.)]

13. Торховская Т.И., Белова О.В., Зимина И.В., Крючкова А.В., Москвина С.Н., Быстрова О.В., Арон В.Я., Сергиенко В.И. Нейропептиды, цитокины и тимотические пептиды как эффекторы взаимодействия тимуса и нейроэндокринной системы // Вестник РАМН, 2015. Т. 70, № 6. С. 727-733. [Tikhovskaya T.I., Belova O.V., Zimina I.V., Kryuchkova A.V., Moskvina S.N., Bystrova O.V., Arion V.Ya., Sergienko V.I. Neuropeptides, cytokines and thymotic peptides as effectors of interaction between the thymus and the neuroendocrine system. *Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2015, Vol. 70, no. 6, pp. 727-733. (In Russ.)]

14. Ширинский В.С., Ширинский И.С. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление – вызов современной медицине // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 4. С. 609-624. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.S. Polymorbidity, aging of the immune system and systemic sluggish inflammation – a challenge to modern medicine. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 4, pp. 609-624. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-РАО-2042.

15. Южанинова С.В., Сайдакова Е.В. Феномен иммунного истощения // Успехи современной биологии, 2017. Т. 137, № 1. С. 70-83. [Yuzhaninova S.V., Saidakova E.V. The phenomenon of immune exhaustion. *Uspekhi sovremennoj biologii = Advances in Modern Biology*, 2017, Vol. 137, no. 1, pp. 70-83. (In Russ.)]

16. Akha A.A.S. Aging and the immune system: An overview. *J. Immunol. Methods*, 2018, Vol. 463, pp. 21-26.

17. Alonso-Fernández P., de la Fuente M. Role of the immune system in aging and longevity. *Curr. Aging Sci.*, 2011, Vol. 4, no. 2, pp. 78-100.

18. Becher B., Spath S., Goverman J. Cytokine networks in neuroinflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, Vol. 17, no. 1, pp. 49-59.

19. Bowen L., Nath A., Smith B. CNS immune reconstitution inflammatory syndrome. *Handb. Clin. Neurol.*, 2018, Vol. 152, pp. 167-176.

20. Cao W., Zheng H. Peripheral immune system in aging and Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.*, 2018, Vol. 13, no. 1, 51. doi: 10.1186/s13024-018-0284-2.

21. Castelo-Branco C., Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol. Endocrinol.*, 2014, Vol. 30, no. 1, pp. 16-22. doi: 10.3109/09513590.2013.852531.

22. Cruces J., Venero C., Pereda-Pérez I., de la Fuente M. The effect of psychological stress and social isolation on neuroimmunoendocrine communication. *Curr. Pharm. Des.*, 2014, Vol. 20, no. 29, pp. 4608-4628.

23. Csaba G. Immunity and longevity. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 2019, Vol. 66, no. 1, pp. 1-17.

24. Damiot A., Pinto A.J., Turner J.E., Gualano B. Immunological implications of physical inactivity among older adults during the COVID-19 pandemic. *Gerontology*, 2020, Vol. 66, no. 5, pp. 431-438.

25. de Miranda A.S., Zhang C.-J., Katsumoto A., Teixeira A.L. Hippocampal adult neurogenesis: does the immune system matter? *J. Neurol. Sci.*, 2017, Vol. 372, pp. 482-495.
26. di Benedetto S., Müller L., Wenger E., Düzel S., Pawelec G. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2017, Vol. 75, pp. 114-128.
27. Fali T., Vallet H., Sauce D. Impact of stress on aged immune system compartments: overview from fundamental to clinical data. *Exp. Gerontol.*, 2018, Vol. 105, pp. 19-26.
28. Farzi A., Fröhlich E.E., Holzer P. Gut microbiota and the neuroendocrine system. *Neurotherapeutics*, 2018, Vol. 15, no. 1, pp. 5-22.
29. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S., Olivieri F., de Luca M., Ottaviani E., Benedictis G. De Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2000, Vol. 908, pp. 244-254.
30. Fuentes E., Fuentes M., Alarcón M., Palomo I. Immune system dysfunction in the elderly. *An. Acad. Bras. Ciênc.*, 2017, Vol. 89, no. 1, pp. 285-299.
31. Haase S., Haghikia A., Wilck N., Müller D.N., Linker R.A. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology*, 2018, Vol. 154, no. 2, pp. 230-238.
32. Hang S., Huh J. The immune-mind connection. *Cell.*, 2019, Vol. 179, no. 4, pp. 803-805.
33. Kowalski K., Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in alzheimer's disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2019, Vol. 25, no. 1, pp. 48-60.
34. Liang Z., Zhao Y., Ruan L., Zhu L., Jin K., Zhuge Q., Su D.-M., Zhao Y. Impact of aging immune system on neurodegeneration and potential immunotherapies. *Prog. Neurobiol.*, 2017, Vol. 157, pp. 2-28.
35. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P., Nguyen D., Patel K., O'Connor G., Grati M., Mittal J., Yan D., Eshraghi A.A., Deo S.K., Daunert S., Liu X.Z. Neurotransmitters: the critical modulators regulating gut-brain axis. *J. Cell. Physiol.*, 2017, Vol. 232, no. 9, pp. 2359-2372.
36. Montecino-Rodriguez E., Berent-Maoz B., Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J. Clin. Invest.*, 2013, Vol. 123, no. 3, pp. 958-965.
37. Müller L., di Benedetto S., Pawelec G. The immune system and its dysregulation with Aging. *Subcell. Biochem.*, 2019, Vol. 91, pp. 21-43.
38. Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat. Immunol.*, 2018, Vol. 19, no. 1, pp. 10-19.
39. Oglodek E., Szota A., Just M., Moś D., Araszkiwicz A. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression. *Pharmacol. Rep.*, 2014, Vol. 66, no. 5, pp. 776-781.
40. Pangrazzi L., Meryk A., Naismith E., Koziel R., Lair J., Krismer M., Trieb K., Grubeck-Loebenstein B. "Inflamm-aging" influences immune cell survival factors in human bone marrow. *Eur. J. Immunol.*, 2017, Vol. 47, no. 3, pp. 481-492.
41. Patterson S. L Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: interactions of microglia, IL-1 β , BDNF and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2015, Vol. 96, (Pt A), pp. 11-18.
42. Pavlov V.A., Chavan S.S., Tracey K.J. Molecular and functional neuroscience in immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 36, pp. 783-812.
43. Pedersen B.K., Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev.*, 2000, Vol. 80, no. 3, pp. 1055-1081.
44. Petra A.I., Panagiotidou S., Hatziagelaki E., Stewart J.M., Conti P., Theoharides T.C. Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther.*, 2015, Vol. 37, no. 5, pp. 984-995.
45. Ramirez K., Fornaguera-Trías J., Sheridan J.F. Stress-induced microglia activation and monocyte trafficking to the brain underlie the development of anxiety and depression. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 2017, Vol. 31, pp. 155-172.
46. Ransohoff R.M., Schafer D., Vincent A., Blachère N.E., Bar-Or A. Neuroinflammation: ways in which the immune system affects the brain. *Neurotherapeutics*, 2015, Vol. 12, no. 4, pp. 896-909.
47. Shaw A.C., Joshi S., Greenwood H., Panda A., Lord J. M Aging of the innate immune system. *Curr. Opin. Immunol.*, 2010, Vol. 22, no. 4, pp. 507-513.
48. Simpson R.J., Lowder T.W., Spielmann G., Bigley A.B., LaVoy E.C., Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res. Rev.*, 2012, Vol. 11, no. 3, pp. 404-420.
49. Spath S., Komuczki J., Hermann M., Pelczar P., Mair F., Schreiner B., Becher B. Invasion and immunopathology in the central nervous system. *Immunity*, 2017, Vol. 46, no. 2, pp. 245-260.
50. Straub R.H., Cutolo M. Psychoneuroimmunology-developments in stress research. *Wien. Med. Wochenschr.*, 2018, Vol. 168, no. 3-4, pp. 76-84.
51. Thapa P., Farber D.L. The role of the thymus in the immune response. *Thorac. Surg. Clin.*, 2019, Vol. 29, no. 2, pp. 123-131.
52. Vallet H., Fali T., Sauce D. Aging of the immune system: from fundamental to clinical data. *Rev. Med. Interne*, 2019, Vol. 40, no. 2, pp. 105-111.
53. Wilson D., Jackson T., Sapey E., Lord J.M. Frailty and sarcopenia: the potential role of an aged immune system. *Ageing Res. Rev.*, 2017, Vol. 36, pp. 1-10.

54. Yirmiya K., Djalovski A., Motsan S., Zagoory-Sharon O., Feldman R. Stress and immune biomarkers interact with parenting behavior to shape anxiety symptoms in trauma-exposed youth. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, Vol. 98, pp. 153-160.

55. Zapatera B., Prados A., Gómez-Martínez S., Marcos A. Immunonutrition: methodology and applications. *Nutr. Hosp.*, 2015, Vol. 31, Suppl. 3, pp. 145-154.

Автор:

Артеменков А.А. — к.б.н., доцент, член-корр. РАН, факультет биологии и здоровья человека, ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет», г. Череповец, Вологодская обл., Россия

Author:

Artemenkov A.A., PhD (Biology), Associate Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Natural Sciences, Faculty of Biology and Human Health, Cherepovets State University, Cherepovets, Vologda Region, Russian Federation

Поступила 23.01.2021

Отправлена на доработку 20.04.2021

Принята к печати 21.04.2021

Received 23.01.2021

Revision received 20.04.2021

Accepted 21.04.2021
