

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕССЕДЖИ ПЕРИФЕРИИ – ЦИТОКИНЫ И ГОРМОНЫ СТРЕССА – В КОНТЕКСТЕ ФЕНОТИПОВ КОГНИТИВНОГО СТАРЕНИЯ: ЗДОРОВАЯ СТАРОСТЬ/ДЕПРЕССИЯ/ДЕМЕНЦИЯ

Бурмистрова А.Л., Казо М.Е., Алексеева А.С., Филиппова Ю.Ю.

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Резюме. Данные последних лет свидетельствуют о быстром нарастании в мире стареющих популяций и увеличении среди них фенотипов когнитивной недостаточности – депрессий старости и деменций. Поиск подходов к сепарации таких фенотипов чрезвычайно актуален. Современные исследования презентуют убедительные доказательства ключевой роли иммунной системы (ее периферического компартмента) и системы гормонов стресса (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпато-адреномедуллярной системы) в физиологическом здоровье мозга. Поэтому одним из эффективных путей дифференциации депрессии и ранних стадий деменции в пожилом и старческом возрасте может стать оценка комплексных взаимодействий иммунной и нейроэндокринной систем. Цель – индикация молекулярных месседжей периферии – цитокинов и гормонов стресса, в контексте фенотипов когнитивной недостаточности: здоровая старость/депрессия старения/деменция. Обследовано 80 людей старческого возраста, включенных в группы: «Здоровая старость», «Деменция», «Депрессия». Уровень цитокинов: IL-6, IL-1 β , TNF α , IFN γ , IL-10, и гормонов стресса: кортизола, адренкортикотропного гормона, дофамина, норадреналина, адреналина, определяли в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Различия между группами определяли в тесте Краскела–Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями по Коноверу–Инману. Для дифференциальной диагностики групп пожилых людей с разной степенью когнитивных нарушений использовали линейный канонический дискриминантный анализ, проведенный на рангах. В результате работы установлено, что фенотипы когнитивной недостаточности – депрессия старости и деменция – отличаются от фенотипа здоровая старость высокими периферическими уровнями цитокина TNF α и низкими – IL-1 β . Различия между депрессией лиц старческого возраста и деменцией включали: низкий уровень цитокина IL-10 при депрессии (ниже, чем в группе «Здоровая старость») и высокий – IL-6 при деменции (по сравнению с группой «Здоровая старость»). Оценка гормонов гипоталамо-гипофизарной и симпато-адреномедуллярной осей продемонстрировала гипотетическую гипоталамо-гипофизарной оси, независимо от фенотипов когнитивной недостаточности, при активации симпато-адреномедуллярной: высокий уровень дофамина при депрессии старости и деменции, и высокий уровень адреналина при деменции по сравнению с фенотипом депрессии старости и здоровым старением. Такие значимые отличия в уровнях молекулярных месседжей – цитокинов и гормонов стресса – среди групп персон старческого возраста позволили с помощью линейного ка-

Адрес для переписки:

Казо Марина Евгеньевна
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»
454001, Россия, г. Челябинск,
ул. Братьев Кашириных, 129.
Тел.: 8 (919) 402-11-20.
E-mail: kholodilina@yandex.ru

Address for correspondence:

Cazaux Marina E.
Chelyabinsk State University
454001, Russian Federation, Chelyabinsk,
Bratiev Kashirinykh str., 129.
Phone: 7 (919) 402-11-20.
E-mail: kholodilina@yandex.ru

Образец цитирования:

А.Л. Бурмистрова, М.Е. Казо, А.С. Алексеева, Ю.Ю. Филиппова «Молекулярные месседжи периферии – цитокины и гормоны стресса – в контексте фенотипов когнитивного старения: здоровая старость/депрессия/деменция» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 4. С. 461-468. doi: 10.46235/1028-7221-1061-РММ
© Бурмистрова А.Л. и соавт., 2021

For citation:

A.L. Burmistrova, M.E. Cazaux, A.S. Alekseeva, Yu. Yu. Filippova “Peripheral molecular messages – cytokines and stress hormones – in the context of cognitive aging phenotypes: healthy ageing/depression/dementia”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 4, pp. 461-468. doi: 10.46235/1028-7221-1061-РММ
DOI: 10.46235/1028-7221-1061-РММ

нонического дискриминантного анализа с диагностической эффективностью 87,5% провести дифференциацию когнитивных фенотипов старения: здоровая старость, депрессия старости, деменция.

Ключевые слова: цитокины, гормоны стресса, здоровое старение, деменция, старческая депрессия, дифференциальная диагностика

PERIPHERAL MOLECULAR MESSAGES – CYTOKINES AND STRESS HORMONES – IN THE CONTEXT OF COGNITIVE AGING PHENOTYPES: HEALTHY AGEING/DEPRESSION/DEMENTIA

Burmistrova A.L., Cazaux M.E., Alekseeva A.S., Filippova Yu.Yu.

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Over last years, the world's aging populations are rising rapidly, and the phenotypes of cognitive insufficiency, such as old age, depression and dementia, are increasing. Search for approaches to discrimination between such phenotypes is extremely relevant. Current studies present compelling evidence of the key role of immune system (its peripheral compartment), and the stress response system in physiological brain health. Therefore, assessment of complex interactions between immune and neuroendocrine systems may be an effective way to differentiate between depression and early stages of dementia in elderly people. Our purpose was to reveal peripheral molecular messages, e.g., cytokines and stress hormones, in the context of cognitive impairment phenotypes: healthy old age/old age depression/dementia. Eighty elderly people were included into groups as follows: "Healthy ageing", "Dementia", "Depression". Levels of certain cytokines: IL-6, IL-1 β , TNF α , IFN γ , IL-10, and stress hormones (cortisol, ACTH, dopamine, noradrenaline, and adrenaline) were determined in blood plasma by ELISA. The intergroup differences were evaluated by the Kruskal-Wallis test with Conover-Inman post-hoc pairwise comparisons. For differential diagnostics between the groups of elderly people with varying grades of cognitive impairment, we used linear canonical discriminant analysis performed on the ranks. It has been shown that cognitive insufficiency phenotypes—old age depression and dementia—differ from the healthy ageing phenotype with their high peripheral levels of TNF α cytokine and low levels of IL-1 β . The differences between depression in elderly and dementia included lower level of IL-10 in depression (lower than in "Healthy ageing"), and high IL-6 in dementia (compared to "Healthy ageing"). Evaluation of the hypothalamic-pituitary and sympatho-adreno-medullary axes hormones showed hyporesponsiveness of hypothalamic-pituitary axis, regardless of cognitive insufficiency phenotypes, along with activation of sympatho-adreno-medullary axis, i.e., high dopamine level in old age depression with dementia, and high adrenaline level in dementia, than in depression of elderly phenotype and healthy ageing. Such significant differences in the levels of molecular messages, i.e., cytokines and stress hormones among the old age person groups, enabled diagnostic efficacy of 87.5% to differentiate cognitive phenotypes of aging: healthy ageing, old age depression, and dementia.

Keywords: cytokines, stress hormones, healthy aging, dementia, senile depression, differential diagnostics

Введение

Старение — это неизбежный пошаговый процесс, для которого характерно снижение/потеря физиологического резерва на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях, в том числе когнитивных способностей, даже в отсутствие диагностируемых патологий [11, 13]. В свете данных о быстром нарастании стареющих популяций во всем мире и ускоренном превалировании депрессий старости и деменций, на фоне

увеличения персон, демонстрирующих здоровое долгожительство, понимание причин возраст-ассоциированной когнитивной недостаточности и факторов, сдерживающих ее развитие, выступают приоритетной задачей [5, 10].

В настоящее время широко обсуждается роль иммунной и нейроэндокринной систем (их периферических и центральных компартментов) в когнитивной функции старости — недостаточность/гомеостаз. Это неудивительно, т.к. им-

мунная и нейроэндокринная системы демонстрируют принцип коллегиальности на основе интеграции их клеточных и молекулярных механизмов, в частности сигнальных молекул общего пользования, что позволяет периферической иммунной системе активировать функции мозга, участвуя в его моделировании и скульптурировании, а мозгу – исполнять иммунорегуляторную роль [6, 15].

Совершенно очевидно, что жизнь есть стресс, и интеграция иммунной и нейроэндокринной систем включена в ответы на стрессоры, которыми наполнена наша жизнь. Даже при эмоциональном возбуждении или слабой стресс-реакции интеграция «иммунная система – мозг» проходит при участии активированных стресс-событиями посредников: гипоталамо-гипофизарной оси (ГГН-оси) и симпатно-адреномедулярной оси (САМ-оси) на периферии и моноаминергических нейротрансмиттерных систем в мозге, которые модулируют эффекты иммунных процессов на функцию памяти и нервной пластичности [12, 15]. Однако процесс старения вносит коррективы в гомеостаз обеих систем, что находит отражение в двух базовых феноменах.

Один – переключение способности организма от острого стресс-ответа к хронически активированному у человека, чаще психологическому специализированному (без участия стрессора), результатом которого является увеличенный риск возраст-ассоциированной когнитивной недостаточности. А стресс-ответ, путями схожими для старения, изменяет организм, что приводит к повышению старения и оба события (феномена) одновременно бросают вызов иммунной системе [12].

Второй – реконструкция врожденного и адаптивного иммунных ответов на двойной пресс – старение и хронический стресс-ответ:

1. Снижается функциональная активность клеток врожденной иммунной системы (нейтрофилов, макрофагов, естественных киллеров), что находит отражение в супрессии скавенджер машины и, в результате, приводит к нарастанию дедбриса в среде окружения всех тканей, в том числе мозга, на фоне расширения воспалительного потенциала стареющих клеток, презентующих старение-ассоциированный секреторный фенотип и секретирующих сотни факторов, включая провоспалительные цитокины [2, 3, 8].

2. Набирает темпы рекомбинация адаптивного иммунного ответа в условиях инволюции тимуса и старения мозга: снижение количества активированных аутоиммунных Т-клеток, нарушение их свойств хоминга к специфическим анатомическим нишам, куда они поступают для осуществления коммуникации: центральная нервная система/пе-

риферия и сети информационных цитокинов [3]. Кроме того, исключение Т-клеточного рецептора из специфического связывания с антигенами, на фоне конверсии Т-лимфоцитов ($CD8^+ \alpha\beta$) во врожденно-подобные Т-клетки, приобретающие и экспрессирующие множество различных клеточных рецепторов естественных киллеров [13]. В результате возникают ошибки (цитокиновых и Т-клеточных ансамблей) в бесконечных переговорах между иммунной и центральной нервной системами, направленных на создание нового биологического баланса в условиях старения.

Таким образом, процесс старения иммунной и нейроэндокринной систем приводит к дезинтеграции клеточных и молекулярных механизмов и дезорганизации принципов их коллегиальности, что находит отражение в снижении, деградации когнитивных способностей, даже в отсутствие диагностируемых возраст-ассоциированных патологий [5].

Цель – провести индикацию молекулярных месседжей периферии – цитокинов и гормонов стресса, в контексте фенотипов когнитивной недостаточности: здоровая старость / депрессия старения / деменция.

Материалы и методы

Обследовано 80 людей старческого возраста ($79,0 \pm 5,0$ лет). На основании различий в степени выраженности когнитивных нарушений все участники исследования были разделены на три группы. В группу «Деменция» вошли персоны с выраженной когнитивной недостаточностью (преимущественно проявляющейся сосудистой деменцией) – 23 человека. В группу «Депрессия» отобраны лица с симптомами старческой депрессии (плохое настроение; снижение интереса к жизни, энергии и концентрации, плохой сон и аппетит; озабоченность проблемами со здоровьем) – 17 человек. В группу «Здоровая старость» включены 40 человек с отсутствием выраженных клинических проявлений когнитивных нарушений. Обследованные были сопоставимы по полу, возрасту и возраст-ассоциированным заболеваниям. Критериями исключения из исследования были: онкологические заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, врожденные нарушения центральной нервной системы. Работа одобрена этическим комитетом Челябинского государственного университета (протокол № 1 от 16.05.2016).

Уровень IL-6, IL-1 β , TNF α , IFN γ , IL-10 (АО «Вектор Бест», г. Новосибирск) и кортизола (ООО «Хема», Москва), адренокортикотропного гормона (АКТГ, Biomerica, Германия), дофамина, норадреналина, адреналина (IBL International,

Германия), определяли в плазме крови методом ИФА.

Статистическую обработку данных проводили в пакете PAST (version 3.20). Для сравнения выборок применяли метод Краскела–Уоллиса с попарными сравнениями по Коноверу–Инману. Для дифференциальной диагностики персон старческого возраста использовали линейный канонический дискриминантный анализ, проведенный на рангах (получены преобразованием Бокса–Кокса) прямой пошаговой техникой. Во всех случаях статистически значимыми считали эффекты при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные последних 30 лет свидетельствуют о быстром нарастании во всем мире стареющих популяций и ускорении превалирования среди них фенотипов когнитивной недостаточности – депрессий старости и деменций, на фоне увеличения пожилых персон, демонстрирующих высоко гетерогенный фенотип здоровья, ранжируемый от слабости у одних к высоко функциональному и жизненно-независимому у других [13]. Такая дихотомия процессов биологического старения требует развернутых программ исследований, способных приблизить к пониманию целого ряда вопросов и путей их решения, в том числе идентификации когнитивных изменений, ассоциированных со старением, траекторий их развития и факторов, сдерживающих их.

Кроме того, широко дискутируется вопрос о таких фенотипах когнитивной недостаточности, как депрессия старости / деменция: является ли депрессия предстадией деменции либо самостоятельным заболеванием, увеличивающим риск деменции, либо депрессия, как коморбид деменции, и являются ли оба фенотипа ко-патологиями иммунной и нейроэндокринной систем. В плане данной дискуссии становится важным поиск путей сегрегации этих двух фенотипов [1, 10].

В данной работе проведена оценка возможности использования молекулярных месседжей периферии – цитокинов и гормонов стресса, для индикации фенотипов когнитивного старения – здоровая старость / депрессия старости / деменция (табл. 1, 2).

Показано: фенотипы когнитивной недостаточности – депрессия старости и деменция, отличаются от фенотипа здоровая старость по показателям цитокинов: TNF α – высокий уровень в циркуляции, IL-1 β – низкий (табл. 1). Оценка эффектов этих двух цитокинов на сознание несет много противоречий: в отношении TNF α – от негативного влияния на память, до влияния эффектов на нее [7, 14, 15], в то же время большинство авторов сходится во мнении, что TNF α

выступает строгим прогностическим маркером «синдрома слабости» у персон старческого возраста [7, 15]. Низкие физиологические уровни IL-1 β в гиппокампе играют важную роль в обучении и памяти, но его подъем приводит к негативным эффектам [15].

Основные различия между депрессией старых и деменцией включали: очень низкий уровень цитокина IL-10 при депрессии (ниже, чем у группы «Здоровая старость») и высокий уровень IL-6 – «цитокина для геронтологов» при деменции (по сравнению с группой «Здоровая старость») (табл. 1). Известно, что высокий уровень в циркуляции IL-6 выступает возраст-ассоциированным маркером недостаточности памяти, оказывающим негативные эффекты на обучение [7, 15]. Однако авторы подчеркивают дуалистическую роль в контексте подъема его уровня в циркуляции, т.к. он обладает про- и противовоспалительными эффектами. Интересно, что IL-6, а не TNF α увеличивается уже в среднем возрасте человека, тогда как оба цитокина демонстрируют высокие уровни у восьмидесятилетних [7], что не противоречит нашим данным.

Считаем, что наши результаты согласуются с данным мнением, а именно: повышенные в циркуляции уровни TNF α отражают степень выраженности воспаления, которая при депрессии поддержана чрезвычайно низким уровнем IL-10, а низкие уровни IL-1 β – снижение когнитивных свойств. Высокие уровни IL-6 (при деменции) выступают маркером старения, а высота подъема его в циркуляции презентует степень его негативного влияния на возраст-ассоциированные когнитивные способности.

Оценка гормонов ГН-оси и САМ-оси продемонстрировала гипоттечаемость ГН-оси, независимо от фенотипов когнитивной недостаточности, при активации САМ-оси, что определено двумя параметрами.

1. Высокий уровень дофамина при депрессии старости и деменции (табл. 1). Известно, что дофамин способен индуцировать селективную секрецию Т-лимфоцитами либо TNF α , либо IL-10, в зависимости от специфических дофаминовых рецепторов на клетках. Феномен двойного действия определяется уровнем активности Т-лимфоцитов – дофамин активирует отдыхающие клетки, но супрессирует преактивированные другими молекулами лимфоциты [6, 9].

2. Более высокий уровень адреналина при деменции по сравнению с фенотипом депрессия старости и здоровым старением (табл. 1). Высказано предположение, что адреналин может играть роль в регуляции врожденных провоспалительных цитокинов так же, как и в адаптивных Т-хелпер ответах, а возможно, способен выпол-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ И ГОРМОНОВ СТРЕССА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЛЮДЕЙ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ДЕМЕНЦИЕЙ, ДЕПРЕССИЕЙ И ПРИ ЗДОРОВОМ СТАРЕНИИ

TABLE 1. LEVELS OF SOME CYTOKINES AND STRESS HORMONES IN THE PLASMA OF OLD AGE PERSONS WITH VARYING GRADES OF COGNITIVE IMPAIRMENT

Показатели Indicators	Здоровая старость Healthy ageing (n = 40)	Депрессия Depression (n = 17)	Деменция Dementia (n = 23)
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	6,14 (4,29-10,17)	6,70 (4,05-10,61)	9,35 (5,25-13,32)*
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/ml	6,83 (4,35-10,74)	3,66 (2,91-4,63)*	4,14 (2,94-6,08)*
TNFα, пг/мл TNFα, pg/ml	2,0 (1,44-2,81)	3,75 (2,46-5,16)*	3,10 (1,79-5,28)*
IFNγ, пг/мл IFNγ, pg/ml	18,11 (16,56-19,59)	10,07 (8,98-20,08)	14,36 (10,78-19,64)
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	5,68 (3,95-6,49)	0,32 (0,14-3,18)*	3,39 (1,23-6,53)**
Дофамин, пг/мл Dopamine, pg/ml	74,33 (57,44-129,60)	115,8 (107,0-129,5)*	137,5 (85,90-290,20)*
Адреналин, пг/мл Adrenaline, pg/ml	4,52 (1,94-8,45)	2,68 (2,17-8,09)	9,11 (6,16-14,52)* **
Норадреналин, пг/мл Noradrenaline, pg/ml	18,66 (6,33-34,35)	7,16 (4,74-21,59)*	6,29 (5,22-20,50)*
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nMol/L	582,0 (436,0-710,0)	500,0 (328,0-620,0)	515,0 (410,0-775,0)
АКТГ, пг/мл ACTH, pg/ml	14,48 (5,38-58,04)	14,03 (9,32-61,07)	9,27 (4,34-15,50)

Примечание. Данные представлены в виде медианы и 25-75 квартилей. * – значимые различия между группами «Депрессия», «Деменция» и группой «Здоровая старость» ($p \leq 0,05$), ** – значимые различия между группами «Депрессия» и «Деменция» ($p \leq 0,05$).

Note. Data are presented as median values and interquartile range. *, statistically significant differences between groups of "Depression"/"Dementia" and "Healthy ageing" ($p \leq 0.05$); **, statistically significant differences between groups of "Depression" and "Dementia" ($p \leq 0.05$).

нять компенсаторную функцию в ходе стресса, модулируя активность цитокинов совместно с кортизолом [4].

Для выявления комплексов показателей, которые могли быть использованы в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений у персон старческого возраста, был проведен канонический дискриминантный анализ (табл. 2).

В результате анализа выделено 2 статистически значимые ($p < 0,001$) канонические оси. В первую ось с положительной нагрузкой вошли показатели гормонов стресса: кортизол и дофамин, и отрицательной – IL-10 и адреналин. Во

вторую ось с положительной нагрузкой вошли показатели IL-1β, IL-10 и норадреналина, с отрицательной – IL-6, адреналина и дофамина. В целом полученная факторная структура позволила с высокой диагностической эффективностью провести дифференциацию трех исследуемых групп (число правильно классифицированных случаев – 87,5%). Характерной особенностью людей старческого возраста группы «Здоровая старость» стали высокие уровни IL-1β, IL-10 и норадреналина (вторая каноническая ось), для персон группы «Деменция» – высокие значения IL-6 и адреналина (вторая каноническая ось), а

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ КАНОНИЧЕСКОГО ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ ГРУПП ПЕРСОН СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА «ДЕМЕНЦИЯ», «ДЕПРЕССИЯ», «ЗДОРОВАЯ СТАРОСТЬ»

TABLE 2. RESULTS OF CANONICAL DISCRIMINANT ANALYSIS TO DIFFERENTIATE OLD AGE PERSON GROUPS WITH VARYING GRADES OF COGNITIVE INSUFFICIENCY IN PERIPHERAL CYTOKINES AND STRESS HORMONES INDICATORS

Показатели Indicators	Факторная структура Factor structure		Уровень значимости p p value
	Ось 1 Axis 1	Ось 2 Axis 2	
IL-6	-0,066	-0,182	< 0,001
IL-1 β	-0,062	0,251	0,013
TNF α	0,115	-0,297	0,099
IFN γ	0,006	0,105	0,423
IL-10	-0,602	0,394	0,008
Дофамин Dopamine	0,221	-0,246	< 0,001
Адреналин Adrenaline	-0,127	-0,188	< 0,001
Норадреналин Noradrenaline	-0,013	0,231	0,027
Кортизол Cortisol	0,304	0,089	< 0,001
АКТГ ACTH	0,329	0,224	0,211
Собственное число Total equipment	1,642	1,015	–
Доля объясняемой дисперсии, % Fraction of total dispersion, %	61,81	38,19	–
Каноническая корреляция Canonical correlation	0,922	0,747	–
Статистическая значимость оси Statistically significant differences of axis	$c^2_{(20)} = 121,2$ p < 0,001	$c^2_{(9)} = 50,8$ p < 0,001	–

Примечание. Выделены статистически значимые p-значения, показатели вносят вклад в разделение групп (p ≤ 0,05).

Note. Statistically significant differences between groups are shown (p ≤ 0.05).

лица группы «Депрессия» занимали промежуточное положение с преобладанием гормонов стресса: кортизола и дофамина (первая каноническая ось).

Заключение

Не вызывает сомнения, что поиски подходов к сепарации таких фенотипов когнитивной не-

достаточности, как депрессия/деменция, чрезвычайно актуальны, и, возможно, как мы предполагаем, одним из эффективных путей является оценка комплексных взаимодействий иммунной и нейроэндокринной систем, каждая из которых вступает на путь реконструкции своих фенотипических/функциональных свойств в процессе старения, что приводит к моделированию колаборации между ними.

Список литературы / References

1. Byers A.L., Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat. Rev. Neurol.*, 2011, Vol. 7, no. 6, pp. 323-331.
2. Franceschi C., Garagnani P., Vitale G., Capri M., Salvioli S. Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2017, Vol. 28, no. 3, pp. 199-212.
3. Fulop T., Larbi A., Dupuis G., Le Page A., Frost E.H., Cohen A.A., Witkowski J.M., Franceschi C. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 8, 1960. doi: 10.3389/fimmu.2017.01960.
4. Gupta D., Morley J.E. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and aging. *Compr. Physiol.*, 2014, Vol. 4, no. 4, pp. 1495-1510.
5. Harada C.N., Natelson Love M.C., Triebel K.L. Normal cognitive aging. *Clin. Geriatr. Med.*, 2013, Vol. 29, no. 4, pp. 737-752.
6. Kipnis J., Gadani S., Derecki N.C. Pro-cognitive properties of T cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 9, pp. 663-669.
7. Krabbe K.S., Pedersen M., Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp. Gerontol.*, 2004, Vol. 39, no. 5, pp. 687-699.
8. McHugh D., Gil J. Senescence and aging: causes, consequences, and therapeutic avenues. *J. Cell Biol.*, 2018, Vol. 217, no. 1, pp. 65-77.
9. McKenna F., McLaughlin P.J., Lewis B.J., Sibbring G.C., Cummerson J.A., Bowen-Jones D., Moots R.J. Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study. *J. Neuroimmunol.*, 2002, Vol. 132, no. 1-2, pp. 34-40.
10. Plassman B.L., Langa K.M., McCammon R.J., Fisher G.G., Potter G.G., Burke J.R., Steffens D.C., Foster N.L., Giordani B., Unverzagt F.W., Welsh-Bohmer K.A., Heeringa S.G., Weir D.R., Wallace R.B. Incidence of dementia and cognitive impairment, not dementia in the United States. *Ann. Neurol.*, 2011, Vol. 70, no. 3, pp. 418-426.
11. Ruan L., Zhang X., Li R. Recent insights into the cellular and molecular determinants of aging. *J. Cell Sci.*, 2018, Vol. 131, no. 3, jcs210831. doi: 10.1242/jcs.210831.
12. Sapolsky R.M. Doubled-edged swords in the biology of conflict. *Front. Psychol.*, 2018, Vol. 9, 2625. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02625.
13. Vallejo A.N., Mueller R.G., Hamel D.L. Jr., Way A., Dvergsten J.A., Griffin P., Newman A.B. Expansions of NK-like $\alpha\beta$ T cells with chronologic aging: novel lymphocyte effectors that compensate for functional deficits of conventional NK cells and T cells. *Ageing Res. Rev.*, 2011, Vol. 10, no. 3, pp. 354-361.
14. Vitlic A., Lord J.M., Phillips A.C. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. *Age (Dordr)*, 2014, Vol. 36, no. 3, 9631. doi: 10.1007/s11357-014-9631-6.
15. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav. Immun.*, 2011, Vol. 25, no. 2, pp. 181-213.

Авторы:

Бурмистрова А.Л. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Казо М.Е. — аспирант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Authors:

Burmistrova A.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Cazaux M.E., Postgraduate Student, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation;

Алексеева А.С. — аспирант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Филиппова Ю.Ю. — к.б.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Alekseeva A.S., Postgraduate Student, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Filippova Yu. Yu., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 21.07.2021
Принята к печати 20.08.2021

Received 21.07.2021
Accepted 20.08.2021