

## **ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ГОРМОНЫ СТРЕСС-ОТВЕТА: ОБЩИЙ ПУТЬ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ СТАРЕНИИ**

**Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л.**

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

**Резюме.** В работе представлены результаты исследования сетевого взаимодействия между цитокиновой системой и гормонами стресс-ответа при сосудистой деменции у людей пожилого возраста. Проведена оценка системных уровней цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и стресс-гормонов: кортизола, адренкортикотропного гормона (АКТГ), адреналина, норадреналина и дофамина у 23 человек с сосудистой деменцией и 40 лиц без выраженных когнитивных нарушений. Обнаружено, что у пожилых людей с деменцией были значимо повышены концентрации IL-6, TNF $\alpha$ , адреналина и дофамина и снижены – IL-1 $\beta$ , IL-10, АКТГ и норадреналина, по сравнению со здоровой старостью. Кроме того, при сосудистой деменции практически полностью отсутствовало сетевое взаимодействие между цитокиновой, симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарной системами (ГГН-осью): нет значимых корреляций внутри цитокинов, одна положительная внутригормональная связь – кортизол-АКТГ – и две положительные связи между IFN $\gamma$  и кортизолом/адреналином. В целом для сосудистой деменции характерна выраженная воспалительная реакция, чрезмерная активация гормонов стресс-ответа и разобщение сетевого взаимодействия между цитокинами, ГГН-осью и симпатoadреналовой медуллярной системой.

*Ключевые слова:* цитокины, адреналин, норадреналин, кортизол, сосудистая деменция, пожилые люди

## **CHRONIC INFLAMMATION AND STRESS-HORMONES: A COMMON PATHWAY OF COGNITIVE DISORDERS IN AGEING**

**Filippova Yu.Yu., Burmistrova A.L.**

*Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation*

**Abstract.** Here we present the data on examining inter-connections cytokine network and stress hormones in senile vascular dementia by assessing systemic cytokine levels for IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  as well

---

**Адрес для переписки:**

Филиппова Юлия Юрьевна  
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный  
университет»  
454001, Россия, г. Челябинск,  
ул. Братьев Кашириных, 129.  
Тел.: 8 (351) 799-71-76.  
E-mail: julse@rambler.ru

**Address for correspondence:**

Filippova Yuliya Yu.  
Chelyabinsk State University  
454001, Russian Federation, Chelyabinsk,  
Br. Kashirin str., 129.  
Phone: 7 (351) 799-71-76.  
E-mail: julse@rambler.ru

---

**Образец цитирования:**

Ю.Ю. Филиппова, А.Л. Бурмистрова «Хроническое  
воспаление и гормоны стресс-ответа: общий  
пути когнитивных расстройств при старении»  
// Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23,  
№ 3. С. 303-308.  
doi: 10.46235/1028-7221-320-CIA

© Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л., 2020

**For citation:**

Yu. Yu. Philippova, A. L. Burmistrova "Chronic inflammation  
and stress-hormones: a common pathway of cognitive disorders  
in ageing", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 303-308.  
doi: 10.46235/1028-7221-320-CIA

DOI: 10.46235/1028-7221-320-CIA

as hormones cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), epinephrine, norepinephrine and dopamine in 23 subjects with vascular dementia and 40 individuals without overt cognitive impairment. It was found, that the concentrations of IL-6, TNF $\alpha$ , epinephrine and dopamine were significantly increased, whereas those for IL-1 $\beta$ , IL-10, ACTH and norepinephrine were decreased in elderly people with dementia compared to healthy aging. In addition, virtually no inter-connection between cytokine, sympathoadrenal and hypothalamic-pituitary (HPA-axis) axis was observed in vascular dementia highlighted by no significant correlation within the cytokine network. However, a single positive intrahormonal link for cortisol-ACTH and two positive links between IFN $\gamma$  and cortisol/adrenaline level were detected. In general, vascular dementia was featured by marked inflammatory reaction, excessive activation of stress hormone production and disconnection of cytokine network, HPA-axis and the sympathoadrenal medullary system.

*Keywords: cytokines, epinephrine, norepinephrine, cortisol, vascular dementia, elderly people*

## Введение

Нейровоспаление и изменения в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси) – постоянные явления при деменции (прежде всего, болезни Альцгеймера), но современных знаний недостаточно, чтобы утверждать, являются ли они причиной, триггером или просто следствием этого заболевания [6, 13, 16].

Системное хроническое низкоградуированное воспаление, характерное для старения, стимулирует увеличение уровня кортизола в плазме, изменяет активность норадренергических нейронов гипоталамуса и уменьшает концентрации норадреналина в селезенке, то есть приводит к активации систем стресс-ответа (ГГН-оси и симпатoadреналовой медуллярной системы) [5]. Кортизол легко пересекает гематоэнцефалический барьер и связывается со специфическими внутриклеточными рецепторами в головном мозге, особенно в областях, вовлеченных в когнитивные функции. Избыток глюкокортикоидов, наблюдаемый у пожилых людей, может иметь серьезные последствия как для структурной, так и функциональной целостности различных ключевых областей мозга, включая гиппокамп, миндалину, префронтальную кору, с последующим нарушением нормальной памяти, когнитивной функции и циклов сна [15]. Хотя общеизвестно, что кортизол проявляет противовоспалительные эффекты, высокие уровни этого гормона могут активировать воспалительные белки в нейронах гиппокампа, тем самым способствуя нейровоспалению и повреждению нейронов [16]. Кроме того, периферическое воспаление вызывает воспалительный ответ в центральной нервной системе, характеризующийся дополнительным синтезом и действием цитокинов в головном мозге [7].

Такое нарушение контроля над работой систем стресс-ответа и производством цитокинов на локальном уровне (в мозге) и в циркуляции может стать промотором нейродегенеративных процессов, прежде всего старческой деменции [1, 2]. Лучшее понимание взаимосвязей между воспалением, нарушением систем стресс-ответа и когнитивными функциями поможет разработке новых подходов к профилактике и терапии старческой деменции [12].

**Цель работы** – оценить сетевое взаимодействие между цитокиновой системой и гормонами стресс-ответа при сосудистой деменции у людей пожилого возраста.

## Материалы и методы

В исследование были включены 63 человека пожилого возраста, постоянно проживающих в «Челябинском геронтологическом центре». Психическое и физическое состояние обследованных оценивалось терапевтом и психотерапевтом центра в ходе ежемесячного мониторинга с помощью теста Mini-Mental State Examination и индекса базовой функциональной активности Бартел (Barthel Index for Activities of Daily Living). По результатам оценки участники были разделены на две группы: 23 человека (6 мужчин и 17 женщин, средний возраст  $81,4 \pm 2,0$  года) с выраженной когнитивной недостаточностью, проявляющейся сосудистой деменцией – группа «Сосудистая деменция»; и 40 человек (16 мужчин и 24 женщины, средний возраст:  $79,3 \pm 1,1$  год), имеющих умеренные когнитивные нарушения – группа «Здоровая старость». Все пожилые люди на момент обследования имели типичные возраст-ассоциированные заболевания вне стадии обостре-

ния. Из исследования были исключены пожилые с ожирением, онкологическими заболеваниями, подтвержденными болезнью Паркинсона и Альцгеймера, неврологическими заболеваниями, поражающими центральную нервную систему. Работа одобрена этическим комитетом при Челябинском государственном университете (протокол № 1 от 16.05.2016 г.). Участниками исследования подписаны информированные согласия.

Концентрацию цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  (АО «Вектор Бест», г. Новосибирск) и стресс-гормонов кортизола (Хема, Москва), адренкортикотропного гормона (АКТГ, Biomerica, США), адреналина, норадреналина и дофамина (International GMBH, Германия) оценивали в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа.

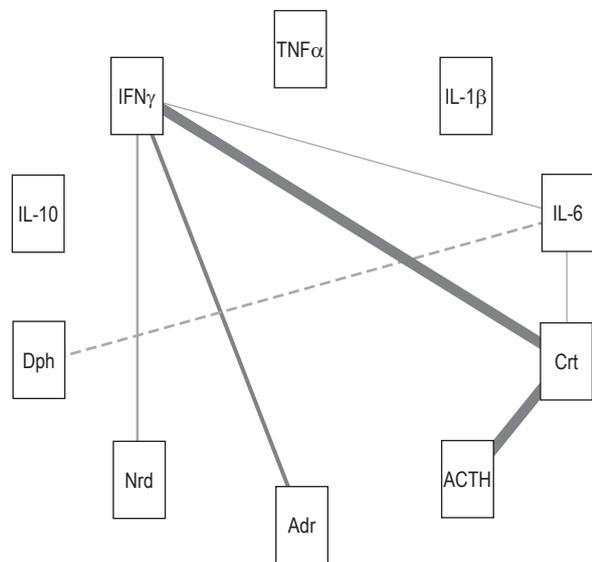
Для оценки значимости межгрупповых различий применяли критерий Стьюдента. Для обнаружения сетевого взаимодействия цитокиновой

системы с гормонами стресс-ответов у людей пожилого возраста с наличием/отсутствием деменции использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). Во всех случаях различия и зависимости считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Расчеты и графические построения выполнены в программно-статистической среде R (v. 3.6.2, пакеты “stats” и “qgraph”).

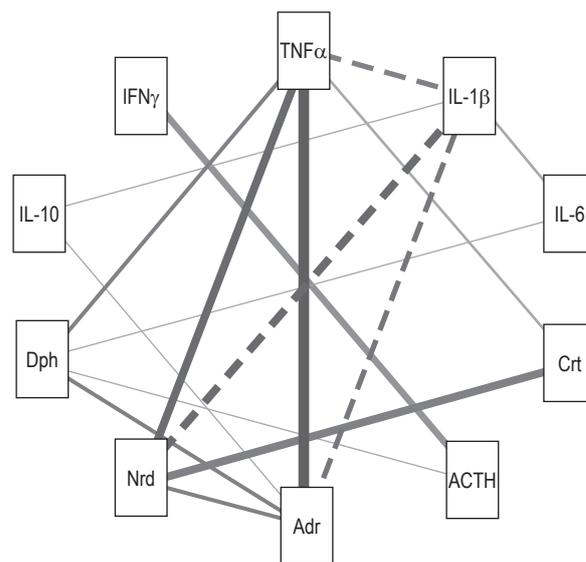
## Результаты

Обнаружено, что пожилые люди с сосудистой деменцией демонстрировали значимые отличия практически по всем исследуемым показателям (8 из 10) по сравнению с людьми пожилого возраста с умеренными когнитивными нарушениями (группа «Здоровая старость»). Системные уровни базовых провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$  были выше, а IL-1 $\beta$  и противовоспалительного цитокина IL-10 – ниже при со-

А (А)



Б (Б)



**Рисунок 1.** Сетевое взаимодействие цитокиновой системы и гормонов стресс-ответа при сосудистой деменции (А) и здоровом старении (Б)

Примечание. Положительные корреляции показаны сплошной линией; отрицательные корреляции – пунктирной. Сила связи условно показана толщиной линии (чем толще линия, тем сильнее связь). Dph – дофамин, Nrd – норадреналин, Adr – адреналин, АКТГ – адренкортикотропный гормон, Crt – кортизол.

Figure. Network interaction between the cytokine system and stress-hormones in vascular dementia (A) and healthy aging (B)

Note. Positive correlations are shown by a solid line; negative correlations are shown by a dashed line. The strength of the bond is conventionally shown by the thickness of the line (the thicker the line, the stronger the bond). Dph, dopamine; Nrd, norepinephrine; Adr, epinephrine; ACTH, adrenocorticotropic hormone; Crt, cortisol.

судистой деменции. Концентрации гормонов стресс-ответа – адреналина и дофамина – были повышены, а норадреналина и АКТГ снижены, в плазме крови пожилых людей с деменцией по сравнению с индивидуумами группы «Здоровая старость». В уровнях  $IFN\gamma$  и кортизола статистически значимых различий не обнаружено (данные не показаны).

Для оценки сетевого взаимодействия цитокиновой системы с гормонами стресс-ответа при сосудистой деменции нами были определены корреляционные связи в каждой группе пожилых людей отдельно (рис. 1А, Б).

У пожилых людей с деменцией выявлено только 3 значимых корреляционных связи, которые были положительными: внутригормональная – кортизол/АКТГ ( $r = 0,515$ ;  $p = 0,012$ ) и межсистемные –  $IFN\gamma$ /кортизол ( $r = 0,513$ ;  $p = 0,012$ ),  $IFN\gamma$ /адреналин ( $r = 0,473$ ;  $p = 0,023$ ) (рис. 1А, Б).

В группе «Здоровая старость» обнаружено 10 значимых корреляционных связей: одна отрицательная внутрицитокиновая –  $TNF\alpha/IL-1\beta$  ( $r = -0,350$ ;  $p = 0,027$ ); три положительные внутри сети нейрогормонов – кортизол/норадреналин ( $r = 0,428$ ;  $p = 0,006$ ), адреналин/норадреналин ( $r = 0,353$ ;  $p = 0,025$ ), адреналин/дофамин ( $r = 0,348$ ;  $p = 0,028$ ); и шесть межсистемных –  $TNF\alpha$ /адреналин ( $r = 0,524$ ;  $p = 0,001$ ),  $TNF\alpha$ /норадреналин ( $r = 0,498$ ;  $p = 0,001$ ),  $TNF\alpha$ /дофамин ( $r = 0,357$ ;  $p = 0,024$ ),  $IL-1\beta$ /адреналин ( $r = -0,394$ ;  $p = 0,012$ ),  $IL-1\beta$ /норадреналин ( $r = -0,467$ ;  $p = 0,002$ ) и  $IFN\gamma$ /АКТГ ( $r = 0,382$ ;  $p = 0,015$ ) (рис. 1А, Б).

## Обсуждение

В работе проведена оценка комплексного взаимодействия между показателями цитокиновой системы и гормонами стресс-ответа на периферии при сосудистой деменции. Получены данные, согласующиеся с данными других исследований, о том, что пожилые люди с сосудистой деменцией имеют более выраженную системную воспалительную реакцию, по сравнению с лицами без значительных когнитивных нарушений [4, 13]. Нами обнаружено, что при старении периферические концентрации кортизола значимо возрастают (собственные данные), но не установлено различий по данному показателю между пожилыми людьми с деменцией и без нее, наблюдаемых рядом авторов [12, 14,

16]. Тем не менее низкие уровни АКТГ при высоком кортизоле у пожилых людей группы «Сосудистая деменция» могут свидетельствовать о выходе кортизола из-под контроля АКТГ. Кроме того, выявлено перераспределение содержания основных гормонов симпатoadреналовой медулярной системы в циркуляции при сосудистой деменции: высокие концентрации адреналина и дофамина и низкие – норадреналина по сравнению с пожилыми индивидуумами без деменции. Известно, что при старческой деменции происходит снижение чувствительности иммунной и нервной системы к катехоламинам, особенно к норадреналину, что может приводить к компенсаторному повышению их уровней в циркуляции и совместно с высокими концентрациями кортизола способствовать чрезмерной активации систем стресс-ответа [11]. Потеря норадренэргических нейронов и низкие уровни норадреналина являются характерным признаком когнитивных нарушений [10].

Если говорить о сетевом взаимодействии систем, то у пожилых людей с умеренными когнитивными нарушениями (группа «Здоровая старость») сохранены важные для поддержания гомеостаза организма связи: внутри цитокиновой системы (между «сигналами тревоги»  $TNF\alpha$  и  $IL-1\beta$ ), внутри симпатoadреналовой медулярной системы (между адреналином и дофамином/норадреналином, как показатель конверсии катехоламинов) и положительная связь между норадреналином и кортизолом (свидетельство норадренэргической активации ГГН-оси [14]). Для здоровой старости было характерно выраженное сетевое взаимодействие между показателями цитокинов и нейрогормонов: цитокины находились под контролем симпатoadреналовой медулярной системы. Корреляции между  $TNF\alpha$  и адреналином, норадреналином, дофамином, возможно, отражали физиологические нейроиммунные взаимодействия при действии стрессоров. Отрицательные связи  $IL-1\beta$  с катехоламинами могут быть объяснены их разнонаправленным действием на организм, в том числе на процессы обучения и памяти в мозге:  $IL-1\beta$  в физиологических концентрациях может непосредственно способствовать регуляции гиппокамп-зависимой памяти, а в высоких дозах оказывать негативные эффекты; наоборот, высокие концентрации норадреналина улучшают пространственное обуче-

ние и память, а его дефицит способствует дефициту рабочей памяти [8, 9].

У пожилых людей с деменцией практически полностью отсутствовало сетевое взаимодействие между цитокиновой, симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарной системами. В этой группе сохранена только положительная связь между гормонами ГГН-оси (кортизолом и АКТГ). В межсистемных взаимодействиях ведущую роль играл IFN $\gamma$ , который демонстрировал две положительные связи с кортизолом и адреналином. Хорошо известно, что IFN $\gamma$  в физиологических

концентрациях принимает участие в экспрессии памяти и в нейрогенезе гиппокампа, а в высоких дозах может усиливать повреждающее действие кортизола и адреналина и способствовать прогрессии нейродегенеративных заболеваний [3, 4].

Таким образом, для пожилых людей с сосудистой деменцией характерна выраженная воспалительная реакция, чрезмерная активация гормонов стресс-ответа и разобщение сетевого взаимодействия между цитокинами, ГГН-осью и симпатoadреналовой медуллярной системой.

## Список литературы / References

1. Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Когнитивная ось старости: воспаление – микробиота тонкого кишечника // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2017. № 5. С. 3-9. [Filippova Yu.Yu., Burmistova A.L. Cognitive axis of ageing: inflammation – microbiota of small intestine. *Zhurnal mikrobiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2017, Vol. 5, pp. 3-9. (In Russ.)]
2. Archer T. BDNF integrity in ageing and stress. *MOJ Gerontology & Geriatrics*, 2017, Vol. 1, no. 6, pp. 155-158.
3. Baruch K., Deczkowska A., David E., Castellano J.M., Miller O., Kertser A., Berkutzki T., Barnett-Itzhaki Z., Bezalel D., Wyss-Coray T., Amit I., Schwartz M. Aging. Aging-induced type I interferon response at the choroid plexus negatively affects brain function. *Science*, 2014, Vol. 346, pp. 89-93.
4. Belkhef M., Rafa H., Medjeber O., Arroul-Lammali A., Behairi N., Abada-Bendib M., Makrelouf M., Belarbi S., Masmoudi A.N., Tazir M., Touil-Boukoffa C. IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  are involved during Alzheimer disease progression and correlate with nitric oxide production: a study in Algerian patients. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2014, Vol. 34, no. 11, pp. 839-847.
5. Chrousos G.P. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, Vol. 106, pp. S275-S291.
6. Enciu A.M., Popescu B.O. Is there a causal link between inflammation and dementia? *Biomed. Res. Int.*, 2013, 316495. doi: 10.1155/2013/316495.
7. Galic M.A., Riazi K., Pittman Q.J. Cytokines and brain excitability. *Front. Neuroendocrinol.*, 2012, Vol. 33, no. 1, pp. 116-125.
8. Gannon M., Che P., Chen Y., Jiao K., Roberson E.D., Wang Q. Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.*, 2015, Vol. 9, 220. doi: 10.3389/fnins.2015.00220.
9. Goshen I., Kreisel T., Ounallah-Saad H., Renbaum P., Zalzstein Y., Ben-Hur T., Levy-Lahad E., Yirmiya R. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, Vol. 32, no. 8-10, pp. 1106-1115.
10. Herrmann N., Lanctôt K.L., Khan L.R. The role of norepinephrine in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2004, Vol. 16, no. 3, pp. 261-276.
11. Mausbach B.T., Aschbacher K., Mills P.J., Roepke S.K., von Känel R., Patterson T.L., Dimsdale J.E., Ziegler M.G., Ancoli-Israel S., Grant I. A 5-year longitudinal study of the relationships between stress, coping, and immune cell beta (2)-adrenergic receptor sensitivity. *Psychiatry Res.*, 2008, Vol. 160, pp. 247-255.
12. Ouanes S., Popp J. High Cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a review of the literature. *Front. Aging Neurosci.*, 2019, Vol. 11, 43. doi: 10.3389/fnagi.2019.00043.
13. Scheiblich H., Trombly M., Ramirez A., Heneka M.T. Neuroimmune connections in aging and neurodegenerative diseases. *Trends Immunol.*, 2020, Vol. 41, no. 4, pp. 300-312.
14. Wang L.Y., Raskind M.A., Wilkinson C.W., Shofer J.B., Sikkema C., Szot P., Quinn J.F., Galasko D.R., Peskind E.R. Associations between CSF cortisol and CSF norepinephrine in cognitively normal controls and patients with amnesic MCI and AD dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2018, Vol. 33, no. 5, pp. 763-768.

15. Yiallouris A., Tsioutis C., Agapidaki E., Zafeiri M., Agouridis A.P., Ntourakis D., Johnson E.O. Adrenal aging and its implications on stress responsiveness in humans. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2019, Vol. 10, 54. doi: 10.3389/fendo.2019.00054.

16. Zhang B, Zhang Y, Xu T, Yin Y., Huang R., Wang Y., Zhang J., Huang D., Li W. Chronic dexamethasone treatment results in hippocampal neurons injury due to activate NLRP1 inflammasome *in vitro*. *Int. Immunopharmacol.* 2017, Vol. 49, pp. 222-230.

---

**Авторы:**

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

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

**Authors:**

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

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

---

Поступила 08.06.2020  
Принята к печати 01.07.2020

---

Received 08.06.2020  
Accepted 01.07.2020