

Возрастные изменения иммунной системы и возникновение когнитивных расстройств при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера

© М.Б. НУВАХОВА, С.А. РАЧИН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Рассмотрены иммунные механизмы развития когнитивных нарушений. Проанализированы различные причинно-следственные связи возникновения нейродегенеративных расстройств, в том числе сосудистой деменции (СД) и болезни Альцгеймера (БА). Показано, что возрастная адаптивная перестройка иммунной системы приводит к тому, что лимфоцитарный иммунитет начинает функционировать в метастабильном состоянии. Отмечена важная роль иммунных факторов в развитии СД и БА. Сделан вывод о том, что патогенез нейродегенеративных заболеваний связан со снижением активности антител. Синтез цитокинов у стареющих животных в значительной степени снижается, что приводит к снижению уровня иммунного ответа клетки.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера, антитело, иммунитет.

Информация об авторе:

Нувахова Маргарита Борисовна — <https://orcid.org/0000-0002-4837-535X>; e-mail: 1969margo@rambler.ru*

Рачин С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9771-4621>

* — автор, ответственный за переписку

Как цитировать:

Нувахова М.Б., Рачин С.А. Возрастные изменения иммунной системы и возникновение когнитивных расстройств при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):88–93.
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012008188>

Age-related changes in the immune system and cognitive disorders in vascular dementia and Alzheimer's disease

© М.В. NUVAKHOVA, S.A. RACHIN

National Medical Research Center For Rehabilitation And Health Resort Studies, Moscow, Russia

Abstract

The immune mechanisms of cognitive impairment are considered. Various causal relationships of the development of neurodegenerative disorders, including vascular dementia (VD) and Alzheimer's disease (AD), are analyzed. It has been shown that age-related adaptive restructuring of immunity leads to the fact that lymphocytic immunity as a whole begins to work in an intermediate metastable state. The dominant role of immune factors in the development of VD and AD is highlighted. It is concluded that the pathogenesis of neurodegenerative diseases is associated with a decrease in antibody activity. The number of cytokines in aging animals is significantly reduced which leads to a decrease in the level of the immune response of the cell.

Keywords: cognitive disorders, vascular dementia, Alzheimer's disease, antibody, immunity.

Information about the authors:

Nuvakhova M.B. — <https://orcid.org/0000-0002-4837-535X>; e-mail: 1969margo@rambler.ru*

Rachin S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9771-4621>

* — corresponding author

To cite this article:

Nuvakhova MB, Rachin SA. Age-related changes in the immune system and cognitive disorders in vascular dementia and Alzheimer's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):88–93. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012008188>

Тесная связь между ростом случаев развития деменции альцгеймеровского типа и повышением возраста пациентов свидетельствует о существенной роли в возникновении когнитивных расстройств возрастных изменений, в том числе в иммунной системе. В среднем число пациентов с когнитивными расстройствами удваивается каждые 5 лет начиная с 65-летнего возраста [1—3]. Частота возникновения сенильной деменции статистически значительно выше, чем пресенильной деменции [4, 5].

При старении организма изменения спектра антител могут быть обусловлены различной степенью их активности. Результаты опсонофагоцитарного теста (метод оценки активности иммунного фагоцитоза) показали, что при одинаковом уровне антител у пациентов молодого и пожилого возраста активность антител, выделенных у молодых пациентов, превосходит данный показатель у пожилых [6]. Специфических антител при активации вирусом гриппа A/Taiwan/1/86(H1N1) у пожилых меньше, в то время как концентрация в крови аутоантител (антитела к двухспиральной ДНК — dsDNA) значительно выше у пожилых по сравнению с молодыми, так что уменьшение числа специфических антител у людей старшего возраста может быть связано с возрастной активацией аутоиммунитета [7]. Наличие перекрестно реагирующих антител (уменьшение числа специфических антител, сопровождаемое увеличением содержания антител к dsDNA) у пожилых было выявлено и в отношении пневмококковой вакцины (пневмококковый полисахарид серотипа 4 и 14). Уменьшение количества специфических антител может быть вызвано различными отклонениями в процессе синтеза В-клетками антител с увеличенной avidностью во время иммунного ответа, а увеличение количества перекрестно-реактивных В-клеток памяти может приводить к потере олигоклональности у пожилых людей [8].

Не так давно была обнаружена сеть лимфатических сосудов — эндотелиальных клеток, расположенных в дуральных венозных синусах, транспортирующая в том числе иммунные клетки из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в шейные лимфатические узлы [9]. Возрастные изменения в этой сети могут оказывать непосредственное влияние на протекание различных неврологических расстройств за счет активации Т-лимфоцитов в шейных лимфатических узлах. Некоторые вирусы и бактерии могут из поврежденной центральной нервной системы (ЦНС) или ЦСЖ через менингеальные лимфатические сосуды попадать в шейные лимфатические узлы, активируя иммунную систему. Аномальный (слишком значительный или слишком малый) дренаж этих компонентов из ЦНС может способствовать развитию когнитивных расстройств. В частности, нарушение указанного механизма выведения амилоида ассоциировано с возникновением болезни Альцгеймера (БА) [10].

Показано, что уровень γ -интерферона (IFN- γ) в лимфатических сосудах мозга связан с социальной активностью экспериментальных животных [11]. В ответ на действие IFN- γ в тормозных нейронах увеличивается образование нейромедиатора — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), вызывающей активацию ионных каналов ГАМК-рецепторов. В результате наступает угнетение образования нервных импульсов, ингибирование избыточной активности некоторых областей мозга, в том числе префронтальной коры, вследствие чего подопытные грызуны теряют интерес к общению с себе подобными.

Некоторые механизмы возникновения нейродегенеративных расстройств

О роли иммунных факторов в развитии когнитивных расстройств свидетельствует высокая частота их совпадения у dizиготных близнецов — 35%, а у монозиготных она превышает 80% [12]. Установлена связь мутаций в генах *PS1*, *PS2* и *APP* с развитием нейродегенеративного процесса уже на начальной стадии БА [13]. В последнее время было выявлено более 30 генов, связанных с возникновением сосудистой деменции (СД) и БА [14—16]. Важную роль в патогенезе этих заболеваний играет накопление в мозге пациентов β -амилоида — пептида, являющегося фрагментом крупного трансмембранного белка APP (англ. Amyloid Precursor Protein). Также установлено, что БА сопровождается активацией провоспалительных цитокинов, вызванной реакцией на β -амилоид [17]. Блокада хотя бы одного из медиаторов иммунной системы позволяет существенно уменьшить проявление характерных для БА симптомов. В опытах на грызунах было установлено, что ингибирование сигнальной трансдукции двух цитокинов — интерлейкина-12 (IL-12) и интерлейкина-23 (IL-23) снижает более чем на 60% β -амилоидную нагрузку на мозг подопытных, оказывая существенное влияние на патологические изменения, характерные для БА. В настоящее время подтверждено, что у пациентов с БА повышена концентрация молекулы P40 — общей субъединицы для двух цитокинов: IL-12 и IL-23. Сами по себе цитокины IL-12 и IL-23, по видимому, не являются причинными факторами возникновения дегенеративных заболеваний, а механизм действия молекулы P40 при БА требует дополнительного исследования. Тем самым подтверждается перспективность применения иммунной терапии у пациентов с БА.

Показано, что накопление β -амилоида связано с врожденной иммунной системой, а дегенерация нервных клеток при БА обусловлена не только аномальным поведением молекул β -амилоида, трансформирующихся в своеобразные клубки (нитевидные агрегаты амилоида в виде нерастворимых жестких фибрилл, обладающих токсическим действием) [18]. При инфицировании мозга грызунов высокими дозами двух микробов (сальмонелла и грибок *Candida*) было установлено, что мыши с человеческой версией β -амилоида прожили заметно дольше, чем особи из контрольной группы, у которых был отключен ген, отвечающий за образование β -амилоида [19]. При исследовании ткани мозга грызунов было показано, что β -амилоидные бляшки, контактируя с микробами, проявляли антибиотическую активность, тем самым защищая клетки мозга от заражения и деструкции. Так что, возможно, БА развивается как ответная иммунная (аутоиммунная) реакция на истинные или ложные патогены. В связи с этим можно предположить, что снижение концентрации β -амилоида, а не его полное удаление будет являться приемлемой стратегией борьбы с БА. Следовательно, образование клубков β -амилоида не обязательно является ключевым механизмом разрушения нейронов при развитии БА. Синтетические аналоги β -амилоида обладают мощной антимикробной активностью, а пациенты с нарушенным синтезом β -амилоида имеют сниженный иммунитет, так что β -амилоид является элементом системы врожденного иммунитета мозга человека.

Показано, что к прогрессированию нейродегенеративных заболеваний приводит не только и не столько высокая концентрации β -амилоида, сколько соответствующий

иммунный ответ организма [20]. Как известно, протеиновый комплемент С3, принимающий участие в гуморальном иммунном ответе, участвует в ликвидации части синапсов во время развития головного мозга. Но уменьшение числа синапсов происходит и при когнитивных нарушениях, характерных для БА. Грызуны с врожденным дефицитом комплемента С3 оказались защищенными от обусловленной возрастом потери синапсов, при этом в мозге животных обнаружилось меньшее количество маркеров воспаления. У пожилых грызунов с врожденным дефицитом комплемента С3 характерные для БА β -амилоидные бляшки присутствовали в большом количестве, но когнитивные функции у них были сохранены — грызуны хорошо обучались, несмотря на продолжающееся накопление в мозге β -амилоида.

О том, что накопление β -амилоида не является первопричиной БА, свидетельствуют и неудачные клинические испытания препарата соланезумаб, который, как предполагалось, должен замедлять прогрессирование БА, но не прошел финальную стадию клинических испытаний [21, 22]. Соланезумаб вводился парентерально с целью соединения с молекулами β -амилоида в мозге больных. Предполагалось, что, способствуя ликвидации на ранних стадиях заболевания β -амилоидных бляшек, препарат сможет защитить пациентов от гибели нейронов и развития тяжелых когнитивных нарушений (по результатам клинических испытаний в 2012 г. препарат был признан неэффективным и при лечении пациентов с тяжелой деменцией). Полученные результаты позволяют предполагать, что образование β -амилоидных бляшек является лишь одним из этапов развития БА, а не причиной заболевания.

Глубокая электростимуляция лобных долей позволяет улучшить состояние памяти пациентов с БА и замедлить течение нейродегенеративного процесса [23]. С другой стороны, имеются данные о том, что к развитию БА при определенных обстоятельствах может приводить в том числе и переливание крови [24]. В проведенных опытах β -амилоид из крови попадал в мозг грызуна, где начали формироваться пептидные бляшки и разрушающие клетки мозга образования, известные как нейрофибрилярные клубки — скопления в клетках мозга тау-белка. Наблюдались и другие признаки БА: дегенерация и атрофия нейронов, воспалительные процессы. По мере старения повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера для ряда токсичных белков.

Загрязненные хирургические инструменты или различные инъекции также могут способствовать возникновению БА [25]. Была установлена связь БА и с вирусом герпеса (штаммы HHV-6A и HHV-7) [26]. Количество выявленных фрагментов ДНК и РНК вирусов коррелировало со степенью тяжести нейродегенеративного расстройства. Оба штамма вызывают изменения в работе нескольких генов, частности *Mir155*, связанных с повышенным риском развития БА. При ингибировании этого гена у грызунов наблюдался существенный рост амилоидных бляшек. Предложена гипотеза о связи не только вирусной, но и бактериальной инфекции с развитием нейродегенеративного процесса [27]. В эксперименте продемонстрировано, что бактерии из рода порфиромонады (*Porphyromonas gingivalis*), способны повреждать нейроны, увеличивая концентрации β -амилоида и тау-белка.

По ряду физико-химических и биологических свойств β -амилоид имеет сходство с антимикробными пептида-

ми (кателицидинами типа LL-37, дефензинами и гистаминами), являющимися основой врожденного антибактериального иммунитета большинства многоклеточных организмов и функционирующими (в отличие от антител, лежащих в основе приобретенного, или специфического, иммунитета) в нервной ткани. Неудивительно, что синтетические аналоги β -амилоида — A β 40 и A β 42 способны ингибировать развитие различных микроорганизмов, в том числе *Candida albicans*, *E. coli*, листерий. То, что именно β -амилоид ингибировал рост микроорганизмов, было подтверждено в эксперименте, в ходе которого изучалась способность препарата ткани височной доли мозга (где преимущественно концентрируется β -амилоид) ингибировать рост грибка *Candida*. В качестве контроля использовались соответствующие препараты ткани здоровых сверстников пациентов, а также образцы из других участков мозга, в которых не наблюдалось заметных отложений β -амилоида. Антитела к β -амилоиду способствовали активизации колонии грибка *Candida*, что подтверждало роль именно β -амилоида в ингибировании роста микроорганизмов [28—30].

Синтез цитокинов у стареющих животных в значительной степени уменьшается, что приводит к снижению уровня иммунного ответа клетки [31]. Было установлено, что одна из разновидностей Т-лимфоцитов (CD4+ клетки) у возрастных грызунов производит, в сравнении с молодыми здоровыми мышами, почти в 2 раза меньше IL-2 после активации комплекса антиген-АРС. Т-клетки иммунной памяти, полученные стимуляцией Т-лимфоцитов, еще не вступивших в процесс распознавания чужеродных антигенов, у возрастных грызунов в присутствии IL-2 выживают, но они не способны полноценно участвовать в формировании гуморального иммунного ответа [32].

Выявлена связь между продолжительностью сна и риском развитием БА, проявляющейся появлением значительного количества β -амилоидных бляшек [33]. В экспериментах, проведенных на грызунах, в геноме которых присутствует мутантная форма человеческого гена *APP*, было установлено, что продолжительность сна непосредственно влияет на агрегацию β -амилоида. Хроническое недосыпание в течение трех недель (сон грызунов ограничивали четырем часами в сутки) привело к образованию существенно большего количества β -амилоидных бляшек по сравнению с контрольной группой, жившей в нормальном режиме. При этом у грызунов, ежедневную получавших альморексант (almogexant) — препарат из группы антагонистов рецептора орексина, обладающий седативным и мышечно-релаксантным эффектом, агрегация β -амилоида существенно снижалась. Результаты исследования ЦСЖ десяти здоровых мужчин подтвердили, что уровень β -амилоида в ЦСЖ снижается во время сна и повышается после пробуждения. Полученный результат позволяет предположить, что один из факторов, приводящих к появлению БА, может быть связан с нарушением циркадного ритма и хроническим недосыпанием заболевшего.

Описана новая разновидность деменции — возрастная лимбическая TDP-43 энцефалопатия (Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy — LATE), которая проявляется преимущественно у людей в возрасте более 80 лет и не связана с накоплением β -амилоида [34]. LATE проявляется в преимущественном поражении гиппокампа, обусловлена накоплением в нейронах и глиальных клет-

ках головного мозга белка TDP-43, регулирующего трансляцию и транскрипцию многих белков в ЦНС. При LATE происходит фосфорилирование белка TDP-43, его агрегаты накапливаются в цитоплазме клеток, нарушая их нормальное функционирование и вызывая нарушения памяти и другие когнитивные нарушения [35]. Патологический процесс вначале выявляется в миндалевидных телах, затем в него вовлекается гиппокамп и средняя лобная извилина. Потеря нейронов гиппокампа не совпадает по объему с более обширным поражением гиппокампа при БА. При LATE, в отличие от БА, не наблюдается афазии и психотических симптомов, но в 20% случаев LATE ошибочно считают проявлением БА [36].

В качестве факторов, приводящих к гибели нейронов и связанных с развитием БА, в настоящее время также принято рассматривать возрастные изменения, генетическую предрасположенность [37], сахарный диабет 2-го типа [38], депрессивные расстройства [39], заболевания щитовидной железы [40], дефицит витаминов, антиоксидантов, длительный стресс [41] и др. Хроническая ишемия головного мозга наряду с нейродегенеративными заболеваниями является одной из причин когнитивных расстройств [42]. Таким образом, истинные причины возникновения БА требуют уточнения, однако иммунная система может играть важную роль в ее развитии.

Возрастная адаптивная перестройка иммунитета

Несмотря на то что в настоящее время механизмы старения организма точно не установлены, уверенно можно утверждать, что иммунитет пожилых (преклонного, старческого возрастов или возраста долгожителя) не столько ослабевает, сколько начинает функционировать иначе, чем в молодом возрасте. В большей степени начинает проявляться аутоиммунный процесс, активность антиген-независимой пролиферации В-лимфоцитов снижается, а их доставка к целевым тканям затрудняется различными патологиями в организме, прежде всего сердечно-сосудистой системы. Лимфоцитарный иммунитет начинает работать в метастабильном состоянии [43].

В контексте влияния возрастных изменений на функционирование неспецифического иммунитета важно заметить, что изучение показателей фагоцитоза у нейтрофилов указывает на то, что с возрастом наблюдается уменьшение числа активных фагоцитов. Однако это снижение, за счет выработки активных форм кислорода, частично компенсируется повышением их функциональных возможностей. Возрастные изменения сказываются и на способности макрофагов к реакции на антигены, что приводит к тому, что для формирования минимального иммунного ответа макрофагам необходима более высокая доза антигена [44].

В процессе старения организма происходит адаптивная перестройка противобактериального иммунитета, противовирусной и противоопухолевой защиты, что связано с реакциями клеточного иммунитета, в которых важная роль принадлежит естественным киллерам (ЕК), осуществляющим независимый от антител и комплемента лизис клеток-мишеней. В пожилом возрасте на фоне уменьшения числа Т-клеток наблюдается возрастание относительного и абсолютного количества ЕК, интенсифицирующих реакции избирательного клеточного иммунитета (с ограничением их функциональной активности) [45].

В отличие от врожденного адаптивный иммунитет выскоспецифичен в отношении каждого конкретного воз-

будителя. Ключевая роль в реакциях приобретенного иммунитета принадлежит Т-лимфоцитам и В-лимфоцитам. Помимо эффекторных и регуляторных функций они выполняют функцию хранения иммунологической информации [46, 47]. В период старения преобладают изменения, связанные с распределением и функционированием Т-лимфоцитов и обусловленные возрастной инволюцией тимуса, играющей важную роль в развитии старения [48]. С возрастом наблюдается доминирование числа Т-клеток памяти при одновременном снижении наивных Т-клеток [49, 50].

Возрастные изменения, связанные с инволюционными процессами в тимусе, оказывают влияние и на дифференцировку В-лимфоцитов. В процессе старения снижается не только клеточный иммунитет, но и гуморальный иммунный ответ как на аутологичные, так и на экзогенные антигены. При этом, как правило, нарушаются согласованные процессы, связанные с пролиферацией и образованием лимфокинов, цитокинов, влияющие на взаимодействие Т- и В-клеток, что приводит к нарушению синтеза иммуноглобулинов. Исследования возрастной патологии иммунитета указывают на наличие регуляторных нарушений в иммунной системе, приводящих к снижению реактивности на чужеродные антигены, и аутоиммунности [51—53].

Функциональная активность клеток иммунной системы связана с цитокинами. Возрастные изменения гормональной активности, изменение активности ряда белков, контролируемых цитокинами, изменение уровня цитокинов — все это сопровождается специфическими болезнями старческого возраста. Многие заболевания пожилых обладают общей системой регуляции, молекулярные параметры которой во многом определяются свойствами цитокинов и их рецепторов [54].

БА часто связана с атеросклеротическим поражением церебральных артерий. Воспаление, оксидантный стресс, дислипидемия являются важными факторами риска возникновения как атеросклероза, так и БА. Липидные отложения обуславливают снижение перфузии головного мозга, что, в свою очередь, может приводить к развитию СД. Атеросклеротическое повреждение сосудов в значительной степени зависит от генетической предрасположенности организма [53].

Развитие атеросклероза у пожилых связано с иммунными нарушениями. В патогенезе важную роль играют нарушения активности цитокинов и антител, дисбаланс иммунокомпетентных клеток. Повышение активности межклеточных взаимодействий между эндотелием и лейкоцитами стимулирует синтез цитокинов, факторов коагуляции и др., способствуя процессу атерогенеза. По мере прогрессирования заболевания во внутриклеточном пространстве, под эндотелием, происходит токсическое накопление липопротеинов в макрофагах и моноцитах, приводящее к деструкции клетки и способствующее формированию и разрастанию зоны атеросклеротического поражения сосудов. В поврежденном эндотелии усиливается экспрессия селективных, активизирующих лейкоциты на пути их перемещения вдоль сосудистой стенки. Пролонгированному контакту лейкоцитов с сосудистым эндотелием за счет активизации хемокинов способствуют лейкоцитарные интегринны. Рост концентрации хемокина MCP-1 обуславливает увеличение количества моноцитов в субэндотелиальном слое и последующее формирование атеросклеротического повреждения [55].

Заключение

Таким образом, даже в целом у здоровых, а тем более у больных различными хроническими заболеваниями людей в пожилом и старческом возрасте проявляются существенные отклонения иммунных показателей. Естественное старение организма приводит к тому, что лимфоцитарный иммунитет в целом начинает работать в метастабильном состоянии. При этом проявляющийся процесс развития сбалансированного иммунодефицита затрагивает различные звенья иммунной системы в зависимости от многих индивидуальных особенностей организма, включая генетическую предрасположенность и индивидуальные факторы риска. С возрастом нарушения нейрогуморальной регуляции иммунной системы усугубляются. В целом образование цитокинов у стареющего организма снижается, что приводит к снижению уровня иммунного ответа клетки. Патогенез нейродегенеративных заболеваний неразрывно связан с соответствующим снижением активности вырабатываемых в недостаточном количестве антител. С возрастом иммунная система (в особенности клеточные ее механизмы) утрачивает ранее присущую ей пластичность и способ-

ность к быстрой адаптации, что приводит к повышенной уязвимости иммунной системы при неблагоприятных воздействиях на организм. В то же время ряд психосоциальных факторов, таких как повышенная умственная, социальная и физическая активность, могут играть протективную роль, способствуя нейро- и синаптогенезу и замедляя метастабильную перестройку иммунной системы. Исследования возрастной патологии иммунитета указывают на проявление регуляторных нарушений в иммунной системе, приводящих к снижению реактивности на чужеродные антигены и аутоиммунности.

В указанном контексте излечение различных когнитивных расстройств (СД, БА) тесно связано с необходимостью детальной оценки генетического и иммунного статуса больного, разработкой на этой основе эффективной терапии с использованием адекватных методов иммунокоррекции механизмов врожденного и адаптивного иммунитетов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA. Age specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA*. 1995;273(17):1354-1359.
2. Rocca WA, Hofman A, Brayne C. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Annals of Neurology*. 1991;30(3):381-390. <https://doi.org/10.1002/ana.410300310>
3. Ferri CP, Sousa R, Albanese E, Ribeiro WS, Honyashikil M. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report*. 2009;93:23-30.
4. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *Review. J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):80-87. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.045>
5. Selkoe DJ. Defining molecular targets to prevent Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 2005;62(2):192-195. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.2.192>
6. Schenkein JG, Park S, Nahm MH. Pneumococcal vaccination in older adults induces antibodies with low opsonic capacity and reduced antibody potency. *Vaccine*. 2008;26(43):5521-5526. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.071>
7. Huang YP, Gauthey L, Michel M, Loreto M, Paccard M, Pechere JC, Michel JP. The Relationship Between Influenza Vaccine-Induced Specific Antibody Responses and Vaccine-Induced Nonspecific Autoantibody Responses in Healthy Older Women. *J of Gerontology*. 1992;47(2):50-55. <https://doi.org/10.1093/geronj/47.2.M50>
8. Kolibab K, Smithson SL, Rabquer B, Khuder S, Westerink MA. Immune Response to Pneumococcal Polysaccharides 4 and 14 in Elderly and Young Adults: Analysis of the Variable Heavy Chain Repertoire. *Infect Immun*. 2005;73(11):7465-7476. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.11.7465-7476.2005>
9. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523(7560):337-341. <https://doi.org/10.1038/nature14432>
10. Wong PC, Savonenko A, Li T, Price DL. *Neurobiology of Alzheimer's Disease*. In: Basic Neurochemistry, Eighth Edition: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology. Brady S, Siegel G, eds. Amsterdam, London, etc.: Academic Press; 2012.
11. Filiano AJ, Xu Y, Tustison NJ, Marsh RL. Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behavior. *Nature*. 2016; 535(7612):425-429. <https://doi.org/10.1038/nature18626>
12. Sleegers K, Van Duijn CM. Alzheimer's disease: genes, pathogenesis and risk prediction. *Community Genet*. 2001;4(4):197-203. <https://doi.org/10.1159/000064193>
13. Bohm C, Chen F, Sevalle J. Current and future implications of basic and translational research on amyloid- β peptide production and removal pathways. *Mol Cell Neurosci*. 2015;66(Pt A):3-11. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.02.016>
14. Sims R, Williams J. Defining the genetic architecture of Alzheimer's disease: where next. *Neurodegenerative Diseases*. 2016;16(1-2):6-11. <https://doi.org/10.1159/000440841>
15. Sims R, Van Der Lee SJ, Naj AC. Rare coding variants in PLCG2, ABI3 and TREM2 implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease. *Nature Genetics*. 2017;49(9):1373-1384. <https://doi.org/10.1038/ng.3916>
16. Leonenko G, Shoaib M, Bellou E. Genetic risk for Alzheimer's disease is distinct from genetic risk for amyloid deposition. *Annals of Neurology*. 2019;86(3):427-435. <https://doi.org/10.1002/ana.25530>
17. Vom Berg J, Prokop S, Miller KR. Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease — like pathology and cognitive decline. *Nature Medicine*. 2012;18(12):1812-1819. <https://doi.org/10.1038/nm.2965>
18. Kumar DV, Choi SH, Washicosky KJ. Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*. 2016;8(340):1-16. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf1059>
19. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ. The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein Is an Antimicrobial Peptide. *PLoS One*. 2010;5(3): e9505:1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009505>
20. Shi Q, Chowdhury S, Ma R. Complement C3 deficiency protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice. *Science Translational Medicine*. 2017;9(392):eaa6295. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6295>
21. Alzheimer's Disease International. Dementia statistics. Accessed November 2016. <https://www.alz.co.uk/research/statistics>
22. Alzheimer's Association Report. Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2016;12(4):459-509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>

23. Scharre DW, Weichart E, Nielson D. Deep Brain Stimulation of Frontal Lobe Networks to Treat Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62(2):621-633. <https://doi.org/10.3233/JAD-170082>
24. Bu XL, Xiang Y, Jin WS. Blood-derived amyloid- β protein induces Alzheimer's disease pathologies. *Molecular Psychiatry*. 2018;23(9):1948-1956. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.204>
25. Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M. Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature*. 2015;525(7568):247-250. <https://doi.org/10.1038/nature15369>
26. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*. 2018;99(1):64-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.023>
27. Dominy SS, Lynch C, Ermimi F. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*. 2019;5(1):1-21. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
28. Finlay BB, Hancock RE. Can innate immunity be enhanced to treat microbial infections? *Nat Rev Micro*. 2004;2(6):497-504. <https://doi.org/10.1038/nrmicro908>
29. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Micro*. 2005;3(3):238-250. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1098>
30. Breukink E, de Kruijff B. Lipid II as a target for antibiotics. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(4):321-323. <https://doi.org/10.1038/nrd2004>
31. Haynes L, Linton PJ, Eaton SM, Tonkonogy SL, Swain SL. Interleukin 2, but not other common gamma chain-binding cytokines, can reverse the defect in generation of CD4 effector T cells from naive T cells of aged mice. *Journal of Experimental Medicine*. 1999;190(7):1013-1024. <https://doi.org/10.1084/jem.190.7.1013>
32. Haynes L, Eaton SM, Burns EM, Randall TD, Swain SL. CD4 T cell memory derived from young naive cells functions well into old age, but memory generated from aged naive cells functions poorly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(25):15053-15055. <https://doi.org/10.1073/pnas.2433717100>
33. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ. Amyloid — Dynamics Are Regulated by Orexin and the Sleep-Wake Cycle. *Science*. 2009;326(5955):1005-1007. <https://doi.org/10.1126/science.1180962>
34. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. 2019;142(6):1503-1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>
35. Hasegawa M, Arai T, Nonaka T. Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2008;64(1):60-70. <https://doi.org/10.1002/ana.21425>
36. Amador-Ortiz C, Ahmed Z, Zehr C, Dickson DW. Hippocampal sclerosis dementia differs from hippocampal sclerosis in frontal lobe degeneration. *Acta Neuropathol*. 2007;113(3):245-252. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0183-4>
37. Парфенов В.А. Профилактика болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(3):8-13. Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's Disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(3):8-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-159>
38. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64-74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2)
39. Wu KY, Hsiao IT, Chen CS. Increased brain amyloid deposition in patients with a lifetime history of major depression: evidence on positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(4):714-722. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2627-0>
40. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(3):503-507. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-0991>
41. Pardon MC, Rattray I. What do we know about the long-term consequences of stress on ageing and the progression of age-related neurodegenerative disorders? *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(6):1103-1120. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.005>
42. Рачин А.П., Нувахова М.Б., Тынтерова А.М., Рачин С.А. Нейропептидная терапия когнитивных расстройств на фоне хронической ишемии головного мозга. *PMЖ*. 2019;4(11):87-90. Rachin AP, Nuvakhova MB, Tynterova AM, Rachin SA. Neuropeptide therapy of cognitive disorders in the setting of the chronic cerebral ischemia. *Russian Medical Journal*. 2019;4(11):87-90. (In Russ.)
43. Zhou J, Thompson DK. *Microbial functional genomics*. Wiley-Liss. 2004:590.
44. Ellis TN, Beaman BL. Interferon-gamma activation of polymorphonuclear neutrophil function. *Immunology*. 2004;112(1):2-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01849.x>
45. Ron-Harel N, Notarangelo G, Ghergurovich JM. Defective respiration and one-carbon metabolism contribute to impaired naïve T cell activation in aged mice. *PNAS*. 2018;115(52):13347-13352. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804149115>
46. Li M, Yao D, Zeng X, Kasakovski D. Age related human T cell subset evolution and senescence. *Immunity & Ageing*. 2019;16(24):2-7. <https://doi.org/10.1186/s12979-019-0165-8>
47. Saule P, Trauet J, Dutriez V, Lekeux V, Dessaint JP, Labalette M. Accumulation of memory T cells from childhood to old age: central and effector memory cells in CD4(+) versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8(+) compartment. *Mech Ageing Dev*. 2006;127(3):274-281. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2005.11.001>
48. Weng NP, Akbar AN, Goronzy J. CD28(-) T cells: their role in the age-associated decline of immune function. *Trends Immunol*. 2009;30(7):306-312. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.03.013>
49. Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):24-35. <https://doi.org/10.1038/nri3567>
50. Goronzy JJ, Fang FQ, Cavanagh MM. Naive T cell maintenance and function in human aging. *J Immunol*. 2015;194(9):4073-4080. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500046>
51. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an aging population. *Immunology*. 2007;120(4):435-446. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02555.x>
52. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J Leukoc Biol*. 2017;102(4):977-988. <https://doi.org/10.1189/jlb.3R10716-335R>
53. Vasson MP, Farges MC, Goncalves-Mendes N. Does aging affect the immune status? A comparative analysis in 300 healthy volunteers from France, Austria and Spain. *Immun Ageing*. 2013;10(1):38-41. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-10-38>
54. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev Journal*. 1999;79(1):1-71. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.1.1>
55. Сергиенко И.В., Нозадзе Д.Н., Казначеева Е.И. Влияние хемокинов на формирование атеросклеротического поражения за счет регулирования функции лейкоцитов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;3:37-47. Sergienko IV, Nozadze DN, Kaznacheeva EI. The influence of chemokines on the formation of atherosclerotic lesions due to the regulation of leukocyte function. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2012;3:37-47. (In Russ.)

Поступила 04.11.2019

Received 04.11.2019

Принята к печати 09.04.2020

Accepted 09.04.2020