

Психонейроиммунология: введение в тему взаимодействия иммунной системы и мозга и его значение для клинической психологии.

Исследования, проведённые за последние несколько десятилетий, коренным образом изменили наше представление о роли иммунной системы в развитии нервной системы и психики, а также в их функционировании на протяжении всей жизни. Цель этого обзора — познакомить психологическую аудиторию с этой динамичной областью исследований и подчеркнуть её значимость для клинической психологии. Мы начнём с описания базовой физиологии передачи сигналов от иммунной системы к мозгу и нейроиммунной сети, уделяя особое внимание воспалению. Опираясь на результаты доклинических и клинических исследований, мы затем изучаем влияние активации иммунной системы на ключевые психологические сферы, в том числе на системы положительной и отрицательной валентности, социальные процессы, когнитивные способности и возбуждение (усталость, сон), а также на связь с психологическими расстройствами (депрессией, посттравматическим стрессовым расстройством, тревожностью, шизофренией). Мы также рассматриваем психосоциальный стресс как важнейший регулятор нейроиммунной активности и уделяем особое внимание неблагоприятным условиям в раннем возрасте. Наконец, мы выделяем психосоциальные и телесно-ориентированные методы, которые влияют на иммунную систему и могут способствовать нейроиммунной устойчивости.

Ключевые слова

- [психонейроиммунология](#),
- [воспаление](#),
- [болезненное поведение](#),
- [психосоциальный стресс](#),
- [депрессия](#),
- [трансляционная наука](#)

1. ВВЕДЕНИЕ

Область психонейроиммунологии (ПНИ) изучает двусторонние взаимодействия между мозгом, поведением и иммунитетом, а также влияние этих взаимодействий на психическое и физическое здоровье. Исследования нейроиммунных взаимодействий начались в 1970-х годах, а термин «ПНИ»

был введен в 1980-х годах Робертом Адером, который редактировал первое издание классического учебника *«Психонейроиммунология»* и помог утвердить легитимность этой молодой дисциплины ([Адер, 2000](#)). Изначально исследования в области PNI были сосредоточены в первую очередь на передаче сигналов между мозгом и иммунной системой, что позволило получить бесценные сведения о нейронной регуляции иммунитета ([Ирвин и Коул, 2011](#)) и влиянии стресса, социальных отношений и других психосоциальных факторов на иммунный статус и физическое здоровье ([Глейзер и Киколт-Глейзер, 2005](#)). Актуальность этой работы возросла в последние годы в связи с открытием того, что воспаление, ключевой компонент иммунного ответа, играет важную роль в возникновении и развитии многих хронических заболеваний ([Фурман и др., 2019](#)).

В последние несколько десятилетий в исследованиях PNI акцент сместился в сторону влияния иммунной системы на мозг и психологические процессы. В 1998 году Стив Майер и Линда Уоткинс опубликовали влиятельную статью под названием «Цитокины для психологов», в которой доступно рассказали о взаимодействии иммунной системы и мозга для психологов и подняли новые интересные вопросы и идеи о роли иммунной системы в психическом здоровье и болезнях ([Maier & Watkins 1998](#)). Исследования в этой области изначально были сосредоточены на поведении при болезни и депрессии и продолжают расширять наше понимание тесных связей между центральной нервной системой (ЦНС) и иммунной системой, а также их роли в ряде психологических и неврологических симптомов и расстройств.

Теперь мы знаем, что иммунная система играет ключевую роль в том, как мы думаем, чувствуем и ведём себя как во время болезни, так и в здоровом состоянии. Цель этого обзора — представить обзор этой области исследований с акцентом на последствиях для клинических психологов. Мы начнём с введения в тему иммунной системы и сигнальных путей между иммунной системой и мозгом, которое предназначено для читателей, впервые знакомящихся с этой областью. Затем мы рассмотрим следующие вопросы, которые отчасти обусловлены нашими собственными исследовательскими программами:

1. Каково влияние иммунной активности на ключевые аспекты психологического функционирования и имеет ли это значение для психологических расстройств?

2. 2. Как психологический стресс влияет на нейроиммунную сеть и существуют ли факторы риска, которые смягчают эти последствия?
3. 3. Как неблагоприятные условия в раннем возрасте (ELA) влияют на иммунную систему и каковы последствия для здоровья в долгосрочной перспективе?
4. 4. Можно ли с помощью психосоциальных вмешательств влиять на иммунную активность и каковы механизмы, посредством которых это происходит?

Рассматривая эту литературу, мы надеемся передать энтузиазм, который вызывает эта динамичная область, и её потенциал для понимания и улучшения здоровья и благополучия.

2. ЗНАКОМСТВО С ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ

Иммунная система предназначена для обнаружения и защиты организма от инфекций, травм и повреждений. Это сложная, многогранная система, включающая в себя ряд клеток, органов и сигнальных молекул, называемых цитокинами, которые работают вместе для поддержания целостности организма. В этом обзоре мы сосредоточимся на клетках и цитокинах, которые наиболее важны для взаимодействия иммунной системы и мозга.

2.1. Врожденный и адаптивный иммунитет

Иммунную систему можно условно разделить на две части: врождённую и адаптивную. Врождённая иммунная система быстро реагирует на широкий спектр патогенных микроорганизмов и сигналов опасности (например, высвобождаемых умирающими или повреждёнными клетками). Одним из ключевых типов клеток врождённой иммунной системы является макрофаг, который содержится в большинстве тканей организма. Макрофаги частично образуются из моноцитов, которые содержатся в крови. Когда эти клетки обнаруживают признаки инфекции или повреждения, они запускают воспалительную реакцию, высвобождая специализированные провоспалительные цитокины. Эти цитокины действуют локально (то есть в области, где обнаружен патоген или повреждение) для облегчения перемещения других иммунных клеток в инфицированную область и системно (то есть по всему организму), вызывая лихорадку и другие физиологические и поведенческие изменения (см. раздел 3). В совокупности эти эффекты направлены на нейтрализацию и устранение

угрозы. Макрофаги также помогают уничтожать патогены и повреждённые клетки посредством фагоцитоза.

Адаптивная иммунная система обеспечивает вторую линию защиты от патогенов, которые не могут быть уничтожены только врождённой иммунной системой. Эта система более целенаправленная, и для её развития и мобилизации клеток, специфичных для конкретного патогена, требуется время (например, несколько дней). Ключевыми типами клеток адаптивной иммунной системы являются Т- и В-клетки. Существует несколько типов Т-клеток, каждый из которых выполняет разные функции: CD4 (хелперы) Т-клетки помогают координировать адаптивный иммунный ответ, CD8 (цитотоксические) Т-клетки распознают и уничтожают заражённые клетки, а CD17 (регуляторные) Т-клетки помогают регулировать иммунную функцию. В-клетки отвечают за выработку антител и являются важнейшими борцами с патогенами, которые циркулируют вне клеток. Одной из отличительных особенностей адаптивной иммунной системы является память: после заражения определённым патогеном клетки памяти остаются в организме и могут быстрее реагировать на повторное заражение.

2.2. Цитокины

Цитокины — это небольшие белки, вырабатываемые иммунными и неиммунными клетками, которые отвечают за взаимодействие между клетками. Как правило, цитокины вырабатываются кратковременно и локально, самоограничиваясь. Однако в условиях болезни, инфекции или другого иммунного нарушения их уровень может резко возрасти (например, уровень некоторых цитокинов может возрасти в 100 раз после введения эндотоксина) и может оставаться повышенным на субклиническом уровне в определённых условиях (например, при хронической инфекции, хроническом стрессе). Сеть цитокинов чрезвычайно сложна; цитокины обладают плеiotропным действием и могут воздействовать на несколько типов клеток по-разному в зависимости от характера раздражителя и организма-хозяина. При этом полезно различать цитокины, которые вызывают воспаление (провоспалительные цитокины), и цитокины, которые уменьшают воспаление (противовоспалительные цитокины). К каноническим провоспалительным цитокинам относятся фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкин (IL)-1 β и IL-6 (хотя IL-6 в определённых условиях

также оказывает противовоспалительное действие). К противовоспалительным цитокинам относятся IL-4 и IL-10. Важно отметить, что цитокины и другие биомаркеры вырабатываются как иммунными, так и неиммунными клетками в ответ на различные раздражители. Таким образом, бывает сложно определить происхождение и функцию циркулирующих концентраций этих маркеров. Например, адипоциты (жировые клетки) могут вырабатывать цитокины, которые могут иметь мало общего с инфекцией. По этой причине обычно учитывают ИМТ участников или центральное ожирение в анализах, включающих циркулирующие воспалительные белки ([O'Connor et al. 2009](#)).

2.3. Иммунные клетки в головном мозге

Основными иммунными клетками в мозге являются микроглиальные клетки, которые представляют собой макрофаги ЦНС. Исторически сложилось так, что нейробиологи уделяли мало внимания глиальным клеткам (включая микроглию, астроциты и олигодендроциты), несмотря на то, что они составляют половину клеток ЦНС ([Azevedo et al. 2009](#)). Однако основные достижения в этой области позволили по-новому взглянуть на важнейшую роль микроглии и других иммунных клеток в адаптивном функционировании мозга. Микроглия, как и другие макрофаги, отслеживает угрозы в окружающей среде и реагирует на инфекции и повреждения, при необходимости вызывая воспалительную реакцию. Микроглия также критически важна для нормального развития и функционирования мозга на протяжении всей жизни ([Dziabis & Bilbo 2022](#), [Yirmiya & Goshen 2011](#)). Действительно, изменения в активации микроглии связаны с нарушениями развития нервной системы, психическими и нейродегенеративными расстройствами. Помимо микроглии, в психологических процессах участвуют различные ненейронные клетки мозга, в том числе другие глиальные клетки, а также Т-клетки и другие клетки врожденной и адаптивной иммунной систем ([Cathomas et al. 2022](#), [Korin et al. 2017](#)).

2.4. Гематоэнцефалический барьер и границы мозга

Исторически сложилось так, что мозг считается иммунологически привилегированным органом, то есть клетки и молекулы иммунной системы не могут легко проникнуть в мозг. Эта защита обеспечивается гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), который состоит из специализированных эндотелиальных клеток (со стороны крови), перицитов и астроцитов (со стороны мозга). Однако со

временем эта идея изменилась, и ГЭБ всё чаще рассматривается как динамический интерфейс, который служит не только для защиты мозга, но и для регулирования воздействия периферической иммунной системы на ЦНС. Пограничные функции ГЭБ обеспечиваются транспортными системами, которые переносят молекулы через ГЭБ, а также за счёт выработки и секреции молекул клетками ГЭБ, которые воздействуют на мозг, и реакции ГЭБ на стимулы, возникающие вне и внутри мозга ([Эрикссон и Бэнкс, 2018](#)). На состояние ГЭБ влияют как патологические (например, черепно-мозговая травма), так и физиологические (например, воспаление) состояния.

В мозговых оболочках, трёхслойной мембране, окружающей головной мозг, также есть иммунные клетки. Макрофаги, по-видимому, являются основным типом клеток в этом отделе, но были выявлены и другие типы иммунных клеток, в том числе Т-клетки ([Korin et al. 2017](#)). Иммунные клетки мозговых оболочек могут оказывать влияние на ЦНС; действительно, было показано, что Т-клетки мозговых оболочек влияют на социальное поведение, когнитивные функции и тревожность посредством высвобождения определённых цитокинов ([Alves de Lima et al. 2020](#)). Роль иммунных клеток в этих пограничных областях мозга только начинает изучаться и представляет собой захватывающую новую область исследований PNI, поскольку важные открытия меняют наше представление об иммунитете и мозге.

2.5. Измерение иммунитета

Основным методом оценки иммунной системы человека является забор крови. Образцы крови можно использовать для оценки различных типов иммунных клеток, цитокинов и других маркеров воспаления [например, С-реактивного белка (СРБ)] и иммунной активности (например, антител), а также генов, экспрессируемых циркулирующими иммунными клетками. Обычно кровь берут с помощью венепункции; однако новые методы позволяют брать кровь без участия специализированного персонала или оборудования, что упрощает исследование более крупных и разнообразных образцов. Другие компоненты нейроиммунной сети сложнее оценить у живых людей. В частности, методы визуализации структуры и функций микроглии *in vivo* в настоящее время довольно ограничены, как и подходы к измерению гематоэнцефалического барьера. Разработка новых методов, позволяющих напрямую изучать иммунные процессы в мозге и

на границах мозга у здоровых людей и пациентов, имеет решающее значение для углубления нашего понимания нейроиммунных взаимодействий.

2.6. Нейроиммунные взаимодействия В процессе развития

Появляется всё больше доказательств того, что иммунные клетки, в частности микроглия, влияют на развитие нервной системы ([Reemst et al. 2016](#)). Микроглия — это долгоживущие клетки, которые попадают в мозг на ранних стадиях развития плода и остаются там на протяжении всей жизни. Одной из основных функций микроглии является фагоцитоз. На протяжении всего развития человека мозг претерпевает быстрые периоды нейронной и синаптической обрезки, чтобы избавиться от клеток и мусора, которые снижают эффективность организма или больше не функционируют должным образом. Микроглия и другие иммунные клетки являются исполнителями этого важнейшего процесса развития нервной системы. Таким образом, предполагается, что активация иммунной системы во время фаз быстрого развития нервной системы может отвлекать микроглию от этой важной деятельности, оказывая пагубное и долгосрочное воздействие на мозг и поведение ([Dziabis & Bilbo 2022](#), [Reemst et al. 2016](#)).

Периоды развития человека, когда иммунная активация может мешать микроглии выполнять свои фагоцитарные функции, — это первый триместр беременности, когда микроглия впервые попадает в ЦНС; первый год жизни человека, когда впервые происходит зависящая от опыта обрезка; и подростковый возраст, когда корковые и подкорковые нейронные сети обрезаются, миелинизируются и совершенствуются для взрослой жизни ([Dziabis & Bilbo 2022](#)). Одна из самых ранних фагоцитарных функций — обрезка популяции клеток-предшественников нейронов. Доклинические модели показали, что активация микроглии в развивающемся мозге плода с помощью материнской иммунной активации (MIA) приводит к недостатку клеток-предшественников нейронов, в то время как фармакологическое блокирование активности микроглии приводит к их избытку ([Cunningham et al. 2013](#)). Важно отметить, что изменения микроглии, вызванные MIA, связаны с развитием шизофренического и аутистического поведения (см. раздел 3.5).

Инфекция в раннем постнатальном периоде также связана с изменениями в поведении, особенно в контексте более позднего иммунного ответа. В частности, ранняя инфекция приводит к

сенситизации или подготовке микроглии, что проявляется в изменениях настроения, когнитивных функций и работы нервной системы после воздействия инфекции или психосоциального стресса в более позднем возрасте ([Билбо и Шварц, 2012](#), [Джованоли и др., 2013](#)). Кроме того, активация иммунной системы в подростковом возрасте, по-видимому, оказывает значительное влияние на когнитивные способности и поведение, хотя исследования в этой области более ограничены и в основном сосредоточены на употреблении психоактивных веществ. Например, морфин активирует микроглию в прилежащем ядре у крыс в подростковом возрасте, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов и формированию условного предпочтения места, вызванного морфином, во взрослом возрасте ([Schwarz & Bilbo 2013](#)). Кроме того, однократное злоупотребление алкоголем в подростковом возрасте может активировать микроглию в гиппокампе вплоть до ранней взрослости ([McClain et al. 2011](#)).

3. Иммунные воздействия на мозг и поведение

3.1. Сигнальные пути от периферии к мозгу

Как мозг узнаёт об иммунных процессах, происходящих в организме? На сегодняшний день выявлены три основных пути: нервный, гуморальный и клеточный. При нервном пути иммунные клетки на периферии высвобождают провоспалительные цитокины, которые улавливаются афферентными сенсорными нервами, в том числе блуждающим нервом. Блуждающий нерв передаёт эти сигналы в ствол головного мозга, а затем в более высокие отделы мозга, что позволяет координировать общую реакцию на болезнь (см. раздел 3.2). При гуморальном пути цитокины в крови передают сигналы в мозг через более проницаемые участки ГЭБ или с помощью механизмов активного транспорта. Транспорт различных цитокинов зависит от области мозга, и это влияет на воздействие конкретных цитокинов на нейронную активность и поведение. При клеточном пути, который был выявлен совсем недавно, активированная микроглия привлекает моноциты из периферической крови в паренхиму мозга. Следует отметить, что моноциты, по-видимому, перемещаются в определённые области мозга, в том числе в области, связанные с настроением и тревожностью (например, базальные ганглии, миндалевидное тело, префронтальная кора, гиппокамп), по крайней мере, в доклинических моделях хронического стресса ([Ридер и др., 2015](#)).

3.2. Влияние активации периферического иммунитета на мозг и поведение

После обнаружения инфекции или повреждения тканей иммунные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, которые сигнализируют мозгу о необходимости координировать реакцию всего организма ([Dantzer & Kelley 2007](#)). Этот воспалительный сигнал распространяется в мозге, активируя микроглию и оказывая ряд воздействий на нейромедиаторы и нервные процессы. К ним относятся влияние на доступность и активность моноаминов (серотонина, дофамина, норадреналина) и глутамата, а также влияние на нейронные цепи и области мозга, отвечающие за настроение и когнитивные функции (базальные ганглии, вентромедиальная префронтальная кора, субгenuальная и дорсальная передняя поясная кора, миндалевидное тело, гиппокамп, островковая доля) ([Miller & Raison 2016](#)). Воспалительные процессы также влияют на нейрогенез и нейроэндокринную функцию ([Haroon et al. 2012](#)).

Из этих нейроиммунных изменений следует болезненное поведение — сложный синдром, который включает в себя снижение двигательной активности, социальную изоляцию, уменьшение потребления пищи и воды, а также увеличение продолжительности медленного сна ([Dantzer & Kelley 2007](#)). Параллели между поведением при болезни и симптомами депрессии были быстро замечены ([Yirmiya 1997](#)), и последующие исследования показали, что у больных животных также наблюдается поведение, характерное для депрессии, в том числе повышенная неподвижность в тестах на принудительное плавание и подвешивание за хвост, а также поведение, характерное для ангедонии, например, снижение предпочтения растворов сахара и снижение мотивации ([Lasselin et al. 2021](#)). Важно отметить, что эти изменения происходят не просто из-за истощения энергетических ресурсов; скорее, они представляют собой целенаправленное поведение, направленное на максимальное восстановление и защиту организма. В частности, вялость, социальная изоляция и ангедония, вызванные воспалением, помогают экономить энергию, которую можно направить на борьбу с инфекцией и заживление ран ([Miller & Raison 2016](#)). Такое поведение также может снизить вероятность будущих приступов и помочь уменьшить распространение инфекции.

3.3. Методологические подходы к изучению нейроиммунных взаимодействий

Пересечение симптомов и нейронных коррелятов болезни с симптомами депрессии и других психических расстройств привело к революционной гипотезе о том, что повторяющаяся иммунная активация или хроническое воспаление могут играть роль в развитии этих расстройств, а также в более лёгких изменениях эмоций, когнитивных функций и поведения. Ниже мы рассмотрим модели, которые использовались для проверки этой гипотезы с помощью иммунной стимуляции у людей, а также результаты многочисленных исследований, в которых эти модели использовались для изучения связей с нейронными и поведенческими изменениями у здоровых людей и пациентов.

3.3.1. Терапия интерфероном альфа.

Некоторые из самых ранних работ, посвящённых воспалению и психическим расстройствам, начались с наблюдения за тем, что многие пациенты, получавшие терапию интерфероном альфа (IFN- α), сообщали о подавленном настроении и других симптомах депрессии, которые у 40% пациентов перерастали в клинически значимую депрессию ([Loftis & Hauser 2004](#)). IFN- α вызывает сильную воспалительную реакцию и при многократном применении служит отличной моделью для изучения влияния хронического воспаления на настроение, нервную функцию и поведение.

Исследования с использованием терапии IFN- α ясно продемонстрировали, что цитокины могут вызывать клинически значимые депрессивные симптомы и эпизоды и что болезненное поведение, вызванное воспалением, и идиопатическая депрессия имеют общие патофизиологические пути. Действительно, профилактическое лечение пациентов, проходящих терапию IFN- α селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), может предотвратить усиление депрессивных симптомов и возникновение депрессивных эпизодов ([Sarkar & Schaefer 2014](#)). Кроме того, исследования показали, что специфические симптомы депрессии возникают в ответ на ИФН- α в разные временные рамки. Усталость, нарушения сна, потеря аппетита и другие нейровегетативные симптомы проявляются в течение первых 2 недель лечения, а через несколько недель появляются симптомы, связанные с настроением и когнитивными функциями. Такой временной ход позволяет выявить различные нейробиологические основы этих симптомов, а также различия в реакции на лечение ([Capuron et al. 2002](#)). Это различие между проявлениями симптомов также наблюдается в более поздних работах, посвящённых воспалительным коррелятам симптомов у

пациентов с депрессией (см. разделы 3.4 и 3.5). Учитывая хронический характер иммунной активации в модели с интерфероном- α , эти исследования могут быть наиболее актуальными для популяций, подверженных хроническому воспалению (например, для тех, кто находится в состоянии хронического стресса). Однако в настоящее время эта модель больше не используется, поскольку доступны целенаправленные методы лечения гепатита и других заболеваний.

3.3.2. Экспериментальные исследования с использованием эндотоксина на здоровых людях.

Растущий интерес к роли воспаления в широком спектре психологических факторов вдохновил на творческое использование экспериментальной активации иммунной системы в лабораторных условиях. Распространённые подходы включают введение липополисахарида (ЛПС; также называемого эндотоксином), который вызывает быструю и сильную воспалительную реакцию (до 100-кратного увеличения концентрации некоторых цитокинов в крови), достигающую пика через 2 часа после инъекции и проходящую в течение 5 часов ([Bahador & Cross 2007](#)). Экспериментальные исследования с использованием эндотоксина наглядно продемонстрировали причинно-следственную связь между активацией воспалительного процесса и психологическими процессами у здоровых людей без сопутствующего заболевания (что является проблемой в исследованиях с использованием интерферона-альфа). Кроме того, преходящий характер иммунной активации после экспериментального введения эндотоксина обеспечивает высокий уровень экспериментального контроля и возможность наблюдать за эффектами острой иммунной активации и даже конкретных цитокинов на нескольких уровнях анализа, включая самоотчёт, наблюдения экспериментатора, объективные поведенческие задачи и нейронную реактивность. Следует отметить, что эндотоксин также широко используется в доклинических моделях, что позволяет максимально эффективно переносить результаты исследований на другие виды.

Несмотря на то, что мы продолжаем многому учиться, вводя эндотоксин, результаты этих исследований могут быть неприменимы к тем, кто наиболее подвержен влиянию воспаления на мозг. Исследования эндотоксина обычно проводятся на здоровых взрослых людях, и полученные результаты могут быть неприменимы к людям на разных этапах жизни (например, детям, подросткам) или к тем, кто подвержен риску хронических заболеваний. Кроме того, степень

активации иммунной системы после введения эндотоксина велика и ограничена по времени, и она может не отражать уровень и продолжительность воспаления, наиболее характерные для психологических расстройств. Действительно, психологический стресс, являющийся серьёзным фактором риска развития депрессии, вызывает гораздо меньшую воспалительную реакцию ([Marsland et al. 2017](#)), и у людей, страдающих депрессией, обычно наблюдается гораздо более низкий уровень воспаления, чем при воздействии эндотоксина ([Osimo et al. 2020](#)).

3.3.3. Иммунный ответ на вакцинацию.

Вакцины, разработанные для защиты от различных патогенов, использовались исследователями PNI для изучения влияния слабовыраженных воспалительных реакций на настроение, нервную функцию и поведение. Вакцина против брюшного тифа вызывает незначительное (примерно в два раза) повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови, которое достигает пика в течение 6–8 часов и возвращается к базовому уровню через 24 часа после вакцинации ([Пайн и др., 2013](#)). Эта модель очень эффективно используется на здоровых взрослых людях, но имеет ограниченное применение в группах населения, которые не хотят делать ненужную прививку. Ежегодная вакцинация от гриппа используется более широко и стала новой многообещающей моделью для изучения влияния воспаления на психологические процессы. Воспалительная реакция на вакцину от гриппа незначительна, достигает пика примерно через 24 часа после введения вакцины и проходит в течение 3 дней ([Радин и др., 2021](#)).

Экспериментальные модели с использованием вакцин сохраняют внутреннюю валидность, необходимую для демонстрации причинно-следственной роли активации иммунной системы в различных психологических явлениях, а также (в случае с вакциной от гриппа) подходят для использования в уязвимых группах населения, включая детей, пожилых людей и беременных женщин. Кроме того, эти модели дают возможность изучить влияние незначительного повышения уровня воспалительных цитокинов, которое более сопоставимо с тем, что наблюдается при психологических расстройствах или психологическом стрессе. Кроме того, динамика воспалительной реакции на вакцинацию отличается от динамики реакции, вызванной эндотоксином: наблюдается более медленный пик и более длительное восстановление, что позволяет изучать

влияние на повседневное настроение и ощущения вне лаборатории ([Kuhlman et al. 2018](#)). Следует отметить, что у некоторых людей не наблюдается воспалительной или психологической реакции на эти вакцины; поэтому исследователи часто изучают внутригрупповые связи между изменениями конкретных маркеров воспаления и изменениями в нервной и психологической функциях в исследованиях вакцин.

3.4. Связи с Измерениями критериев предметной области исследования

Транснаучный характер связей между воспалительной активностью и психическими симптомами хорошо вписывается в подход к пониманию психобиологических аспектов клинических расстройств, предложенный в рамках критериев исследовательской области (RDoC). В таблице 1 обобщены основные результаты исследований иммунного ответа в соответствии с матрицей RDoC и проиллюстрирована транснаучная природа иммунной активации, особенно в отношении систем, связанных с положительной валентностью, социальными связями и возбуждением. На рисунке 1 представлен обзор сигнальных путей между иммунной системой и мозгом и их влияния на психологические системы.

Таблица 1
Связи между активацией воспаления и системами критериев предметной области исследования (RDoC)

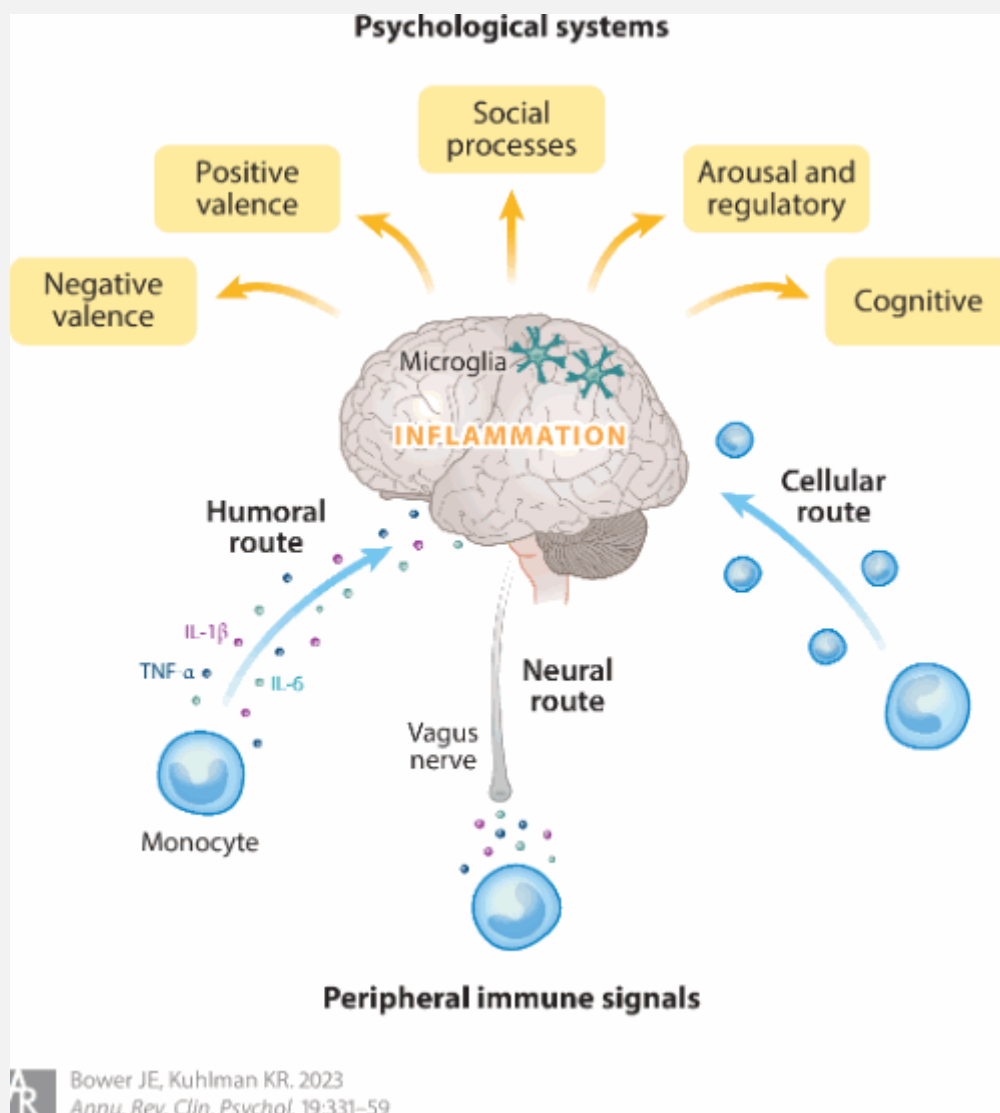
[Переключить отображение: Таблица 1](#) [Открыть таблицу 1 в полноэкранном режиме](#)

Уровень анализа	Система RDoC			
	Отрицательная валентность	Положительная валентность	Когнитивный	Социальные процессы
Самоотчет	▪ ↑ подавленное настроение (женщины более восприимчивы) ▪ ↑ состояние тревоги ▪ ↑ суицидальные мысли	▪ ↓ аппетит ▪ ↓ позитивное настроение	▪ ↑ когнитивные нарушения	▪ ↓ в предполагаемом социальном статусе (мужчины) ▪ ↑ чувство социальной разобщенности (женщины)

Уровень анализа	Система RDoc			
	Отрицательная валентность	Положительная валентность	Когнитивный	Социальные процессы
	▪ ↑ ангедония			
Поведенческий	▪ ↓ время реакции на стимулы, соответствующие настроению (в частности, грустные)	▪ Δ поведение, мотивированное вознаграждением	▪ ↑ психомоторное замедление ▪ ↓ скорость обработки ▪ Δ вербальная и невербальная память (несогласованность между моделями)	▪ ↑ избегание незнакомцев, приближение к близким людям ▪ ↓ точность в определении эмоций незнакомцев
Нейронный	▪ ↑ реактивность вентрального полосатого тела и передней островковой оболочки на наказание ▪ ↓ связь между субгенуальной передней поясной извилиной и другими областями лимбической системы при просмотре эмоциональных лиц	▪ ↓ реактивность вентрального полосатого тела и передней островковой оболочки на вознаграждение ▪ ↓ реактивность вентрального полосатого тела при ожидании вознаграждения (самки) ▪ ↓ реактивность черной субстанции на новизну	▪ ↓ связь между сетью пассивного режима работы мозга и дорсальной сетью внимания (у пожилых людей)	▪ ↑ субгенуальная реактивность передней поясной извилины коры головного мозга при просмотре эмоциональных лиц ▪ ↑ реактивность миндалины на социальную угрозу ▪ ↑ нейронная чувствительность как к положительной, так и к отрицательной социальной обратной связи ▪ ↑ реактивность вентрального полосатого тела на социальные вознаграждения
Молекулярный	▪ ↓ серотонин	▪ ↓ дофамин	▪ ↓ снижение метаболизма глюкозы в медиальной височной доле	

Символы, используемые в таблице: ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; Δ — изменение.

Рисунок 1. Обзор сигнальных путей между иммунной системой и мозгом и их влияние на психологические системы.



[Нажмите, чтобы просмотреть](#)

[Скачать в формате PowerPoint](#)

3.4.1. Системы с отрицательной валентностью.

Роль воспаления в системах с отрицательной валентностью вызывает большой интерес. Активация воспалительных процессов с помощью интерферона- α , эндотоксина или вакцинации приводит к ухудшению настроения, в том числе к депрессии ([Eisenberger et al. 2009](#), [Kuhlman et al. 2018](#)) и тревожности ([Lasselin et al. 2016](#)). Обзор научной литературы показал, что острая активация иммунной системы связана с повышением эндофенотипа негативной эмоциональной реактивности, ассоциированной с депрессией, в том числе с усилением негативных эмоций в ответ на стресс и

повышением внимания к стимулам, соответствующим негативному настроению ([Dooley et al. 2018](#)). В качестве убедительного примера можно привести тот факт, что введение одной дозы интерферона-альфа привело к резкому усилению реакции правой миндалины на грустные (по сравнению с нейтральными) лица, в то время как введение одной дозы анти-ФНО (терапевтического антагониста активности ФНО) снизило реакцию правой миндалины на эмоциональные лица ([Дэвис и др., 2021](#)). Наблюдательные исследования также продемонстрировали связь между системным воспалением, подавленным настроением и негативной предвзятостью внимания ([Бойл и др., 2017](#)).

Эти изменения в настроении и негативной эмоциональной реакции могут быть вызваны воздействием воспаления на нейромедиаторы, например, снижением уровня серотонина и дофамина, а также повышением нейронной чувствительности к угрозам, наказаниям и негативной социальной обратной связи преимущественно в лимбических структурах и мезолимбической нейронной цепи, богатой дофамином ([Kraynak et al. 2018](#)). Общая закономерность этих эффектов заключается в том, что резкое усиление воспаления воспринимается мозгом как сигнал об опасности и, следовательно, задействует нейронные и психологические ресурсы, способные обрабатывать угрозы и реагировать на них. Однако более пристальное изучение результатов эксперимента позволяет предположить, что влияние воспаления на домены с отрицательной валентностью либо специфично, либо более устойчиво при использовании социальных стимулов (например, лиц) ([Инагаки и др., 2012](#)).

3.4.2. Системы с положительной валентностью.

Воспаление приводит к незначительным изменениям в активности системы положительных эмоций на уровне самоотчёта, нейронном и поведенческом уровнях анализа. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) эндотоксина и вакцинации против брюшного тифа показали снижение положительного настроения ([Reichenberg et al. 2001](#)), снижение активности вентрального стриатума во время ожидания денежного вознаграждения ([Eisenberger et al. 2010a](#)) и ослабление реакции чёрной субстанции на новизну ([Harrison et al. 2015](#)), что указывает на ослабляющее воздействие воспаления на процессы вознаграждения. Однако эндотоксин также повышает активность вентрального стриатума в отношении лиц, оказывающих социальную поддержку (по сравнению с незнакомцами), и усиливает желание приблизиться к этим лицам ([Инагаки и др.,](#)

2015). Эффекты на поведенческом уровне также неоднозначны. Например, есть свидетельства как повышения ([Ласселин и др., 2017](#)), так и снижения мотивации к денежному вознаграждению ([Бойл и др., 2020а](#), [Дрейпер и др., 2018](#)) после введения эндотоксина. В одном из немногих исследований, посвящённых воспалению и обучению с помощью вознаграждения, незначительное усиление воспаления после вакцинации было связано с усилением неявного обучения с помощью вознаграждения ([Бойл и др., 2019b](#)). В целом, представляется очевидным, что воспаление приводит к изменениям в процессах, связанных с вознаграждением, хотя характер этих изменений может зависеть от силы иммунного ответа, характеристик испытуемых и конкретной области вознаграждения, которая определяется задачей, используемой в эксперименте (например, социальная или несоциальная, мотивация или чувствительность).

Модель поведения при болезни проливает свет на некоторые из этих наблюдений и предполагает, что острая воспалительная реакция повышает осведомлённость человека о затратах усилий, необходимых для получения вознаграждения, чтобы человек мог соответствующим образом регулировать свои затраты усилий ([Вичайя и Данцер, 2018](#)). Например, кормящие самки мышей, обработанные липополисахаридом, будут прилагать усилия для строительства гнёзд для своих детёнышей при низкой температуре, но не при высокой, когда в этом нет необходимости ([Обер и др., 1997](#)). Аналогичным образом, введение эндотоксина повышает готовность людей выполнять сложные задачи только ради ценного вознаграждения ([Lasselin et al. 2017](#)). Эти наблюдения согласуются с выводами о том, что воспалительная активность повышает interoцептивное осознание усилий, необходимых для выполнения задачи ([Harrison et al. 2009b](#)).

В совокупности данные, полученные на нескольких уровнях анализа, подтверждают важную роль воспалительной активности в модуляции мотивации в области положительных эмоций. Эти эффекты, если они носят хронический характер, могут способствовать развитию ангедонии. Действительно, наблюдательные исследования с участием людей, страдающих депрессией, подтвердили, что системное воспаление связано с пониженной активацией и ослаблением функциональных связей в системах вознаграждения, включающих вентральный стриатум и вентромедиальную префронтальную кору, в сочетании с ангедонией ([Bekhbat et al.](#)

[2022](#)). Эти результаты могут служить основанием для целенаправленного применения противовоспалительных препаратов в определённых психиатрических группах. Например, в рандомизированном контролируемом исследовании применения инфликсимаба (препарата, блокирующего фактор некроза опухоли) у пациентов с устойчивой к лечению депрессией наибольший клинический эффект наблюдался в отношении симптомов апатии ([Raison et al. 2013](#)).

3.4.3. Социальные процессы.

Некоторые из самых интригующих открытий последнего десятилетия связаны с ролью воспаления в социальных процессах ([Eisenberger et al. 2017](#)). На нейронном, поведенческом и субъективном уровнях анализа есть убедительные доказательства того, что активация иммунной системы повышает чувствительность к социальным угрозам. Например, эндотоксин повышает реактивность миндалевидного тела на изображения, связанные с социальной, но не с несоциальной угрозой ([Инагаки и др., 2012](#)) и повышает чувствительность нейронов как к положительной, так и к отрицательной социальной обратной связи ([Мускателл и др., 2016](#)). Эти результаты влияют на чувство социальной интеграции и точность интерпретации эмоций других людей. Действительно, эндотоксин вызывает чувство социальной изоляции ([Eisenberger et al. 2010b](#)), а у людей, у которых после вакцинации от гриппа повышается уровень IL-6, наблюдается скрытая тенденция избегать незнакомцев и приближаться к близким людям ([Jolink et al. 2022](#)). Было высказано предположение, что многие результаты исследований в области положительной и отрицательной валентности могут быть лучше объяснены социальными процессами, такими как воспалительная активность, повышающая чувствительность к социальным, но не обязательно несоциальным, вознаграждениям и наказаниям ([Айзенбергер и др. 2017](#)).

Роль иммунной системы в социальных процессах может выходить за рамки индивидуального уровня. Лица людей, получивших эндотоксин, оцениваются незнакомцами как более вызывающие отвращение, более грустные, менее счастливые и менее удивлённые, чем лица людей, получивших инъекции плацебо ([Sarolidou et al. 2019](#)). Это наблюдение позволяет предположить, что выражение эмоций у людей, испытывающих или не испытывающих системную иммунную активацию, заметно

отличается, и что повышенное системное воспаление может неочевидным образом способствовать повсеместной стигматизации людей с психическими расстройствами.

3.4.4. Возбуждение и системы регуляции.

Убедительные доказательства, полученные в ходе доклинических, экспериментальных и клинических исследований, продемонстрировали роль воспалительных процессов в том, что система RDoC называет состояниями возбуждения, включая усталость и сон ([Dooley et al. 2018](#)). Усталость — один из первых симптомов, возникающих после терапии интерфероном-α ([Capuron et al. 2002](#)), а вакцинация от брюшного тифа и эндотоксикоза приводит к резкому усилению усталости ([Harrison et al. 2009a](#), [Lasselin et al. 2020](#)), в то время как введение таргетных антагонистов цитокинов уменьшает усталость ([Kappelmann et al. 2018](#)). В обсервационных исследованиях воспаление было связано с симптомами усталости у здоровых людей и пациентов ([Bower 2019](#)). Предполагается, что изменения в лобно-стриарной сети лежат в основе усталости, связанной с воспалением, и, в частности, мотивационного компонента этого симптома, в то время как активация передней части островковой доли, как считается, способствует субъективному ощущению усталости ([Dantzer et al. 2014](#)). Действительно, изменения в микроструктуре полосатого тела предсказывают появление усталости (но не подавленного настроения) в контексте лечения интерфероном-α ([Dowell et al. 2016](#)).

Воспаление также тесно связано со сном. Эндотоксин повышает субъективную оценку сонливости ([Ласселин и др., 2020](#)), а воспалительная реакция на вакцинацию против брюшного тифа сокращает продолжительность и эффективность сна ([Шарпли и др., 2016](#)). Эти эффекты являются двусторонними, поскольку нарушения сна также способствуют и продлевают активацию иммунной системы. Например, экспериментальное лишение сна повышает воспалительную активность, о чем свидетельствует увеличение провоспалительного фактора транскрипции NF-κB ([Ирвин и др., 2008](#)). Кроме того, у людей с клиническими нарушениями сна более высокий уровень С-реактивного белка и интерлейкина-6, а нарушения сна предсказывают усиление воспаления в ходе лонгитюдных исследований ([Ирвин, 2019](#)). Таким образом, поведенческие вмешательства, направленные на улучшение сна, могут быть эффективным способом смягчения хронической воспалительной дисрегуляции ([Ирвин и др., 2015](#)).

3.4.5. Когнитивные системы.

Как доклинические, так и клинические исследования показали, что острое воспаление оказывает достоверное влияние на когнитивные процессы, в частности на замедление психомоторных реакций и ухудшение памяти ([Фелджер и Тредуэй, 2017](#), [Гошен и Йирмия, 2007](#)). Действительно, вакцинация от брюшного тифа и гриппа приводит к резкому увеличению числа субъективных когнитивных жалоб ([Харрисон и др., 2009b](#), [Кульман и др., 2018](#)). Однако доказательства того, что экзогенная активация иммунной системы последовательно ухудшает когнитивные процессы, измеряемые с помощью клинически проверенных нейропсихологических тестов, являются слабыми ([Dooley et al. 2018](#)). Например, хотя в одном из ранних исследований было обнаружено, что эндотоксин приводит к ухудшению вербальной и невербальной памяти ([Reichenberg et al. 2001](#)), этот эффект не был воспроизведён в последующих исследованиях ([Handke et al. 2020](#)). Влияние воспаления на когнитивные функции, вероятно, более многогранно, чем предполагалось ранее, и может требовать более чувствительных задач или задействовать различные области когнитивных функций. Например, использование задач на пространственную память в виртуальной реальности выявило нарушения пространственной памяти, но не процедурной памяти, после вакцинации от брюшного тифа ([Harrison et al. 2014](#)).

При интерпретации неоднозначных результатов экспериментальных исследований острого воспаления важно рассматривать их в контексте более обширной литературы о хроническом воспалении и когнитивных функциях. Здесь есть более убедительные доказательства того, что повышенные маркеры системного воспаления (например, С-реактивный белок) предсказывают снижение когнитивных функций с помощью валидированных нейропсихологических тестов, особенно у пожилых людей ([Уокер и др., 2019](#)). Воспалительные маркеры также связаны с изменениями в связях между крупномасштабными функциональными сетями мозга, отвечающими за когнитивные способности (и другие аспекты RDoC), включая сеть пассивного режима работы мозга и дорсальную сеть внимания у пожилых людей ([Уокер и др., 2020](#)). Следует отметить, что у молодых людей наблюдались другие закономерности: у этой группы системное воспаление было связано с изменениями в сетях, отвечающих за эмоции, которые могут быть более уязвимыми на этом этапе развития ([Насслок и др., 2019](#)).

3.5. Значение для клинических расстройств: иммунные нарушения у людей с депрессией, посттравматическим стрессовым расстройством, тревожностью и шизофренией

Считается, что воспалительная реакция и связанные с ней изменения в настроении, когнитивных способностях и поведении являются нормальной адаптивной реакцией на травму или инфекцию, которая ограничена по времени и проходит после устранения патогена. Однако если воспаление длится долго — например, в контексте хронического воспалительного заболевания, после введения интерферона-α или другого воспалительного агента, или при повторяющихся психосоциальных стрессах, — эти симптомы могут сохраняться и перерасти в клинически значимый синдром. В большом количестве исследований, рассмотренных ниже, изучались изменения в воспалительных процессах у людей с депрессией и другими психическими расстройствами. Хотя в этой работе отсутствует экспериментальный контроль моделей, описанных в разделе 3.3, она предоставляет убедительные доказательства того, что воспаление, вероятно, является причиной психических расстройств у определённой группы пациентов.

3.5.1. Депрессия.

Метаанализ поперечных исследований, в которых сравнивались люди с депрессией и здоровые люди, не страдающие депрессией, показал, что у пациентов с депрессией повышены периферические маркеры воспаления, в том числе уровни IL-6, TNF-α и С-реактивного белка ([Haapakoski et al. 2015](#), [Osimo et al. 2020](#)). Кроме того, в посмертных образцах мозга жертв самоубийства с депрессией и в мозге пациентов с большим депрессивным расстройством были обнаружены признаки активации микроглии ([Miller & Raison 2016](#)). Причинно-следственная связь между воспалением и депрессией подтверждается масштабными лонгитюдными исследованиями, которые показывают, что повышенный уровень IL-6 и С-реактивного белка предшествует развитию депрессивных симптомов и клинической депрессии ([Khandaker et al. 2014](#)).

Важно отметить, что не у всех пациентов с депрессией наблюдаются признаки повышенного воспаления. Недавний мета-анализ показал, что примерно у 30% пациентов с депрессией наблюдается повышенное воспаление (определяется как CRP > 3 нг /л; [Osimo et al., 2019](#)). Эта оценка согласуется с результатами РКИ таргетного анти-ФНО-агента (инфликсимаба) при

резистентной к лечению депрессии, в ходе которого наблюдался положительный эффект только среди подгруппы пациентов с повышенным воспалением ([Raison et al. 2013](#)). Характеристики людей с депрессией, связанной с воспалением, не установлены, хотя воспаление, по-видимому, сильнее связано с некоторыми симптомами депрессии, чем с другими. В частности, воспаление связано с соматическими симптомами депрессии, включая усталость и нарушения сна ([Frank et al. 2021](#), [Jokela et al. 2016](#)), что также подтверждается данными об экспериментальной активации иммунной системы (раздел 3.4). Кроме того, воспаление связано с симптомами ангедонии у людей, страдающих депрессией, и сопутствующими изменениями в нейронных связях ([Bekhbat et al. 2022](#)).

3.5.2. Посттравматическое стрессовое расстройство и тревожные расстройства.

Метаанализ поперечных исследований показал, что у людей с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) концентрация IL-6, TNF- α и С-реактивного белка выше, чем у здоровых людей из контрольной группы ([Peruzzolo et al. 2022](#), [Renna et al. 2018](#)). Важно отметить, что эти повышения были выявлены при анализе подгрупп пациентов без сопутствующей депрессии ([Peruzzolo et al. 2022](#)). Однако лонгитюдные исследования, изучающие воспаление до травмы как фактор, предсказывающий посттравматическое стрессовое расстройство, дали неоднозначные результаты ([Самнер и др., 2020](#)), что затрудняет вывод о направлении воздействия. Доказательства связи с другими тревожными расстройствами явно неоднозначны. Один метаанализ не выявил признаков повышенного воспаления у лиц с ОКР, паническим расстройством, социальной тревожностью или генерализованным тревожным расстройством (GAD) по сравнению со здоровыми контрольными группами ([Renna et al. 2018](#)), в то время как другой, посвященный конкретно GAD, выявил повышение уровня CRP, но не других маркеров воспаления ([Costello et al. 2019](#)). Это всё ещё развивающаяся область знаний, в которой проведено относительно мало исследований (особенно за пределами посттравматического стрессового расстройства) и наблюдается вариативность в типах исследуемых маркеров воспаления и образцах. Следует отметить, что на удивление мало исследований было посвящено влиянию воспаления на поведенческие проявления страха или тревоги у людей, хотя они широко используются в доклинических и экспериментальных исследованиях психопатологии (например, при формировании условного рефлекса страха). Учитывая связь между воспалением и нейронными процессами, связанными с угрозой, как у

грызунов, так и у людей (разделы 3.4.1 и 4.2.1), эта область является перспективной для будущих исследований.

3.5.3. Шизофрения.

Все больше доказательств подтверждают роль воспаления в развитии шизофрении ([Khandaker et al., 2015](#)). В соответствии с нашим пониманием шизофрении как нарушения развития нервной системы, исследования в этой области в значительной степени основаны на исследованиях внутриутробного воздействия воспаления и его последующего воздействия на мозг и поведение. К ним относятся экологические исследования и когортные исследования при рождении, которые документально подтвердили связь между материнской инфекцией и повышенным риском развития шизофрении у потомства ([Brown & Derkits 2010](#)). Кроме того, повышенные маркеры воспаления в детском возрасте предсказывают повышенный риск развития психоза в молодом возрасте, подтверждая причинную роль воспаления ([Khandaker et al. 2014](#)). Метаанализ перекрестных исследований также задокументировал повышенные уровни СРБ и ИЛ-6 у лиц с шизофренией ([Голдсмит и др., 2016](#), Б.Дж. [Миллер и др., 2014](#)).

В доклинических исследованиях МІА существует убедительное механистическое обоснование связи между воспалением и шизофренией. У грызунов активация иммунной системы матери во время эмбрионального развития приводит к нарушениям нейронных и поведенческих функций у потомства, которые соответствуют шизофрении (и другим нарушениям развития нервной системы) ([Мейер и др., 2009](#)). К ним относятся, например, нарушения внимания, обучения и памяти; дефицит сенсомоторной регуляции; а также изменения в социальном поведении ([Мейер, 2014](#)). Следует отметить, что влияние МІА на последующее поведение может проявляться в первую очередь в контексте генетической предрасположенности или воздействия окружающей среды, которое происходит в более позднем возрасте, включая проблемы с иммунитетом, стресс и употребление психоактивных веществ ([Meyer 2014](#)). Микроглия играет ключевую роль в этом процессе, оказывая как раннее воздействие на синаптическую реорганизацию, так и более позднее воздействие на нейронную активность. Важно отметить, что последствия ранней активации иммунной системы для развития нервной системы могут быть обратимыми, о чём свидетельствуют доклинические

исследования, показывающие, что миноциклин, антибиотик, снижающий активность микроглии, может предотвратить развитие шизофреноподобного поведения после стресса в подростковом возрасте ([Giovanoli et al. 2016](#)).

4. Стресс как модулятор иммунитета и нейроиммунных взаимодействий

До сих пор мы фокусировались на том, как активация периферических воспалительных процессов, вызванных инфекцией, травмой или болезнью, может влиять на мозг и поведение. Однако инфекция и травма — не единственные стимулы, которые могут активировать иммунную систему; психологический стресс также оказывает сильное влияние на иммунитет и воспаление. Конечно, стресс также является фактором риска депрессии, тревожности и других психологических расстройств ([Hammen 2005](#)). Хотя иммунная система обычно не рассматривается как ключевой участник этого процесса, появляется всё больше доказательств того, что вызванные стрессом изменения в периферическом иммунитете и нейроиммунной сети могут играть важную роль в психологических и поведенческих последствиях стресса. Действительно, вызванная стрессом активация периферического воспаления может привести к изменениям в нейронных системах, настроении и поведении, аналогичным тем, которые наблюдаются при прямой иммунной стимуляции (например, эндотоксином). Кроме того, стресс может влиять на микроглию и ГЭБ таким образом, что усиливается передача сигналов от иммунной системы к мозгу и усугубляются последствия стресса для мозга. В следующем разделе рассматривается влияние стресса на иммунную систему и другие элементы нейроиммунной сети, а также изучаются факторы, влияющие на нейроиммунные сигналы.

4.1. Стресс активирует периферическую иммунную реакцию

Десятилетия исследований в области PNI предоставили убедительные доказательства того, что психологический стресс может влиять на иммунную функцию ([Glaser & Kiecolt-Glaser 2005](#), [Segerstrom & Miller 2004](#)). Характер этих эффектов зависит от типа и времени воздействия стрессового фактора. Острые стрессовые факторы (продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов) обычно приводят к усилению показателей врождённого иммунитета и воспаления, в том числе к повышению концентрации провоспалительных цитокинов в крови ([Marsland et al.](#)

[2017](#)) и экспрессии провоспалительных генов, которые активируются симпатической нервной системой ([MacCormack et al. 2021](#)). Считается, что это адаптивная реакция на физические угрозы, которые были распространены в среде обитания наших предков, позволяющая иммунной системе заранее подготовиться к потенциальной инфекции и повреждению тканей, которые могут возникнуть после нападения.

Хронические стрессовые факторы также влияют на иммунную систему, хотя последствия здесь более многогранные и сложные. В целом хронический стресс связан с усилением воспаления и снижением противовирусного и адаптивного иммунитета ([Glaser & Kiecolt-Glaser 2005](#), [Segerstrom & Miller 2004](#)). На геномном уровне этот профиль был описан как консервативный транскрипционный ответ на неблагоприятные условия (CTRA) из-за его проявления у разных видов и при разных типах стресса (например, бедность, ELA, социальная изоляция) ([Cole 2019](#)).

Предполагается, что CTRA представляет собой переход организма от преимущественно противовирусной иммунной ориентации к более провоспалительной ориентации, направленной на защиту от бактериальных инфекций и повреждений тканей.

4.2. Воспаление, вызванное стрессом, влияет на мозг и поведение

Исследования стресса и иммунной системы в первую очередь были сосредоточены на их влиянии на физическое здоровье ([Glaser & Kiecolt-Glaser 2005](#)). Однако по мере углубления наших знаний об иммунной регуляции мозга растёт интерес к тому, как вызванное стрессом воспаление может влиять на мозг и поведение.

4.2.1. Доклинические модели.

Одной из основных доклинических моделей, на основе которых проводились эти исследования, является парадигма повторяющегося социального поражения (RSD) ([Ридер и др., 2015](#)). В одной из версий этой парадигмы крупный агрессивный грызун помещается в клетку с другими грызунами, у которых уже сформировалась социальная иерархия, на 2 часа каждый день. Грызун-нарушитель нападает на сородичей, у которых через несколько дней обычно развивается тревожное поведение. Следует отметить, что вызванные RSD изменения в нейронной активности и поведении

могут сохраняться в течение нескольких недель после прекращения воздействия стрессового фактора и могут быть реактивированы при последующем воздействии стресса ([Wohleb et al. 2014](#)).

RSD оказывает ряд воздействий на иммунные клетки в мозге и на периферии, которые играют ключевую роль в этих поведенческих изменениях ([Weber et al. 2017](#)). В мозге RSD активирует микроглию, которая усиливает нейровоспаление и влияет на эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера, способствуя привлечению и транспортировке периферических моноцитов в чувствительные к стрессу нейронные области. На периферии RSD приводит к высвобождению провоспалительных моноцитов в кровь, которые направляются в мозг в ответ на сигналы микроглии. Действительно, блокирование транспортировки этих моноцитов в мозг устраняет вызванные RSD изменения в поведении ([Ридер и др., 2015](#)).

Влияние хронического стресса на каждый уровень нейроиммунной сети — мозг, периферию и гематоэнцефалический барьер — также было продемонстрировано в других доклинических моделях. Другая версия модели RSD привела к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера в прилежащем ядре, что позволило провоспалительным цитокинам проникать в ЦНС, что привело к усилению депрессивного поведения ([Menard et al. 2017](#)). Следует отметить, что эти эффекты наблюдались только у самцов, демонстрируя ярко выраженные половые различия в воздействии стресса на нейроиммунную сеть (обсуждается в разделе 4.3.2). В модели хронического непредсказуемого стресса, включающей случайные периодические стрессовые факторы в течение 14 дней, активация микроглии привела к ремоделированию нейронов в медиальной префронтальной коре, что способствовало нарушению синаптической передачи и развитию тревожного и депрессивного поведения; опять же, эти эффекты были более выраженными у самцов ([Wohleb et al. 2018](#)).

4.2.2. Клинические модели.

RSD и другие модели хронического стресса хорошо иллюстрируют несколько неожиданную роль центральных и периферических иммунных клеток в нейронных и поведенческих эффектах стресса. Аналогичные модели были предложены для объяснения связи между стрессом и развитием психологических расстройств у людей. Одной из известных моделей является теория социальной

передачи сигналов о депрессии, которая предполагает, что вызванное стрессом усиление периферического воспаления сигнализирует мозгу о необходимости вызвать подавленное настроение и другие симптомы депрессии ([Slavich & Irwin 2014](#)). Также актуальны нейроиммунные модели ELA, которые предполагают, что хорошо задокументированная связь между ELA и развитием депрессии и других психических расстройств отчасти обусловлена повышенной воспалительной реакцией периферических иммунных клеток и усиленной нейроиммунной передачей сигналов ([Miller et al. 2011](#), [Nusslock & Miller 2016](#)).

Несмотря на то, что эти влиятельные модели подчёркивают роль стресса как фактора, влияющего на иммунную систему, мозг и поведение, на удивление мало экспериментальных исследований, в которых эти механизмы напрямую проверялись бы на людях. В одном недавнем исследовании с помощью теста на социальный стресс в Трире (TSST) изучалось, как вызванные стрессом изменения в воспалении влияют на аспекты вознаграждения ([Бойл и др., 2020b](#)). Здоровые молодые женщины проходили тест TSST или плацебо-тест и выполняли поведенческие тесты на вознаграждение через 90 минут после завершения теста (когда концентрация IL-6 достигает пика после стресса). TSST привёл к значительному повышению уровня IL-6, что было связано с усилением реакции на стимулы во время обучения с вознаграждением и повышением мотивации при низкой вероятности получения вознаграждения. Учитывая важность стресса как потенциального фактора, вызывающего активацию иммунной системы и последующее воздействие на мозг, крайне важно проверить эти гипотезы на людях.

4.3. Модераторы нейроиммунной сигнализации

Один и тот же фактор стресса или даже один и тот же патоген могут вызывать разные воспалительные реакции в зависимости от особенностей организма. Кроме того, один и тот же уровень периферического воспаления может по-разному влиять на нервную систему и поведение разных людей. Эти индивидуальные различия в реактивности на воспаление и чувствительности к воспалительным сигналам имеют важное значение для понимания рисков и устойчивости в контексте активации иммунной системы. В следующих разделах рассматриваются психологические и другие индивидуальные факторы, которые влияют на реакцию на иммунные сигналы.

4.3.1. Психологические факторы.

Исследования с использованием моделей эндотоксина, интерферона- α и вакцин, как правило, фокусировались на основном влиянии периферической воспалительной реакции на мозг и поведение. Однако существуют убедительные доказательства индивидуальной вариативности воспалительной и психологической реакции на эти стандартизированные стимулы. Например, у людей, более чувствительных к социальной изоляции или разобщённости, наблюдается более сильная воспалительная реакция на эндотоксин ([Moieni et al. 2015a](#)). Кроме того, повышенный уровень воспринимаемого стресса, повышенная чувствительность к социальной изоляции и более выраженные симптомы депрессии или тревожности повышают риск развития депрессивного состояния, вызванного эндотоксинами, в то время как ELA, социальный статус, социальная поддержка, невротизм и нарушения сна этого не делают ([Ирвин и др., 2019](#)). Аналогичным образом, у людей с более выраженными депрессивными симптомами до начала терапии интерфероном- α повышен риск развития более тяжёлых депрессивных симптомов во время лечения; это особенно актуально для симптомов грусти, пессимистических мыслей и нарушений сна ([Capuron et al. 2004](#)).

Наблюдательные исследования начали применять эти наблюдения в реальных условиях. В двух лонгитюдных выборках женщин с раком молочной железы было показано, что воспринимаемый стресс ослабляет связь между воспалением и симптомами депрессии, так что периферические маркеры воспаления были связаны с повышенной выраженностью симптомов депрессии только у женщин, которые сообщали о более высоком уровне стресса ([Manigault et al. 2021a,b](#)). Аналогичные результаты были получены в отношении тревожности и нарушений сна, но не в отношении ELA. Конечно, ELA повышает риск возникновения стресса, тревожности и депрессии в более позднем возрасте, что может повлиять на нейроиммунную сигнализацию в контексте психологических или иммунных проблем во взрослом возрасте.

4.3.2. Биологический пол.

Одним из наиболее заметных и важных факторов, влияющих на нейроиммунную сигнализацию, является биологический пол. Исследования на доклинических моделях продемонстрировали половые различия в микроглии и гематоэнцефалическом барьере, которые проявляются в нейроиммунных

реакциях на воспалительные и психологические стрессовые факторы ([Бордт и др., 2020](#), [Катомас и др., 2022](#)). Действительно, как упоминалось в разделе 4.2, влияние хронического стресса на нейроиммунную коммуникацию и вызванные им изменения в поведении отмечаются в основном у животных мужского пола. Эти эффекты наблюдаются на ранних стадиях развития и могут объяснять половые различия в распространённости нарушений развития нервной системы и психических расстройств ([Ханамсагар и Билбо, 2016](#)). Например, пренатальное воздействие стресса у матери и загрязнения воздуха привело к устойчивым изменениям в функциях микроглии и развитию аутистического поведения у потомства мужского, но не женского пола ([Билбо и др., 2018](#)). Напротив, лечение новорожденных мышей ЛПС привело к изменениям в социальном поведении взрослых самок, но не самцов ([Smith et al. 2020](#)).

В исследованиях с участием людей мужчины и женщины также различаются по восприимчивости к психологическим эффектам эндотоксина и по характеру этих эффектов. Например, в то время как у участников как мужского, так и женского пола повышается уровень IL-6 и TNF-α после воздействия эндотоксина, женщины более восприимчивы к ухудшению настроения и чувству социальной изоляции ([Moieni et al. 2015b](#)) и снижению нейронной чувствительности к ожиданию денежного вознаграждения ([Moieni et al. 2019b](#)). Напротив, у мужчин эндотоксин приводит к снижению воспринимаемого социального статуса ([Moieni et al. 2019a](#)).

4.3.3. Старение.

Иммунная система развивается и меняется на протяжении всей жизни и, как правило, с возрастом становится более провоспалительной. Это проявляется на периферии, а также в мозге, где микроглия с возрастом приобретает более провоспалительный фенотип. Эти сенсibilизированные микроглиальные клетки готовы к более мощному и продолжительному нейроиммунному ответу после стимуляции; это происходит при воздействии различных факторов, включая бактериальные и вирусные инфекции, хирургическое вмешательство, черепно-мозговую травму, высокожировую диету и психологический стресс ([Muscat & Barrientos 2021](#)). ГЭБ также становится более проницаемым с возрастом ([Erdő et al. 2017](#)). В совокупности эти изменения в нейроиммунной сети

могут объяснять чрезмерные нейроиммунные реакции и связанное с ними снижение когнитивных функций, наблюдаемое у пожилых грызунов после иммунного стресса.

Несмотря на то, что существует множество доказательств повышенного уровня периферического воспаления у пожилых людей, вопрос о том, влияет ли старение на чувствительность к воздействию воспалительных сигналов на мозг и поведение человека, остаётся малоизученным. В одном исследовании, проведённом среди представителей сообщества, пожилые люди (т. е. старше 50 лет) были более подвержены симптомам депрессии, связанным с воспалением, особенно соматическим симптомам ([Straka et al. 2021](#)). Однако в некоторых случаях более молодые люди могут подвергаться повышенному риску. В ходе исследования с участием женщин, переживших рак молочной железы, мы обнаружили, что более молодые женщины (т. е. в возрасте 50 лет и младше) были более подвержены симптомам депрессии, связанным с воспалением ([Kuhlman et al. 2022b](#), [Manigault et al. 2021a](#)). Это открытие подчёркивает важность контекста. Женщины, у которых диагностирован рак молочной железы, испытывают сильный стресс, особенно если они получают этот диагноз в более молодом возрасте, что потенциально может повысить чувствительность нервной системы к воспалению (см. раздел 4.3.1).

4.4. Неблагоприятные условия в раннем возрасте как фактор, провоцирующий и подавляющий воспаление

Важность ELA для долгосрочного психического и физического здоровья хорошо известна. ELA достоверно предсказывает повышенный риск различных психологических расстройств во взрослом возрасте. Например, глобальное исследование, проведённое в 21 стране, показало, что на ELA приходится почти 30% расстройств, описанных в DSM-IV, а самым сильным предиктором оказалась семейная дисфункция ([Kessler et al. 2010](#)). Предполагается, что иммунная система является ключевым посредником этих эффектов, поскольку неблагоприятные условия в раннем возрасте могут формировать воспалительный фенотип и гомеостатическую регуляцию иммунных клеток на протяжении всей жизни. Например, воспитание в неблагоприятных социальных условиях приводит к усилению экспрессии воспалительных генов и передаче сигналов у приматов ([Cole et al. 2012](#)), детей ([Marie-Mitchell & Cole 2022](#)) и взрослых ([Bower et al. 2020](#), [Miller et al. 2008](#)). Кроме того, опыт

неблагоприятных условий и жестокого обращения в детстве связан с циркулирующими маркерами воспаления как у детей ([Kuhlman et al. 2020a](#)), так и у взрослых ([Baumeister et al. 2016](#)). Кроме того, после острого стресса у людей, переживших больше трудностей в детстве, наблюдается более сильное повышение экспрессии воспалительных генов ([Kuhlman et al. 2022a](#), [Schwaiger et al. 2016](#)) и уровня циркулирующего IL-6 ([Carpenter et al. 2010](#)), чем у их менее пострадавших сверстников.

Хотя ELA реже попадает в поле зрения, она также может влиять на взаимодействие между ЦНС и иммунной системой, как предполагает гипотеза нейроиммунной сети ([Nusslock & Miller 2016](#)).

Действительно, у молодых людей, подвергавшихся воздействию большего количества ELA, наблюдалось более выраженное снижение настроения и когнитивные нарушения после вакцинации от гриппа, чем у их сверстников с низким уровнем воздействия ([Kuhlman et al. 2020b](#)). Кроме того, у подростков воспаление и симптомы депрессии сильнее всего коррелируют между собой, если в прошлом они сталкивались с социальными трудностями ([Miller & Cole 2012](#)). Следует отметить, что исследования с участием взрослых не всегда выявляли смягчающее воздействие ELA ([Irwin et al. 2019](#), [Manigault et al. 2021b](#)) (см. раздел 4.3.1). Дальнейшие исследования этой гипотезы, учитывающие роль типа и времени воздействия неблагоприятных факторов, а также возраст участников, помогут прояснить потенциальные нейроиммунные механизмы, участвующие в различиях в состоянии здоровья на протяжении жизни, наблюдаемых у людей с таким прошлым.

Важно отметить, что долгосрочные последствия ELA могут быть обратимыми. В доклинических исследованиях некоторые эффекты ELA на дофаминергические нейронные сети можно устранить с помощью миноциклина ([Catale et al. 2022](#)). Кроме того, восприимчивость к обусловленному морфином предпочтению места в подростковом возрасте можно снизить с помощью усиленной материнской заботы в период раннего развития на модели грызунов ([Schwarz et al. 2011](#)). Аналогичные результаты были получены в исследованиях на людях. Например, материнская забота смягчала влияние низкого социально-экономического статуса (СЭС) в детстве на провоспалительные сигналы у здоровых взрослых ([Чен и др., 2011](#)), а вмешательство, направленное на семью афроамериканской молодёжи с низким СЭС, привело к снижению уровня воспаления в раннем взрослом возрасте (Г. Э. [Миллер и др., 2014](#)). Таким образом, семейная среда может служить

как фактором риска, так и фактором устойчивости для нейроиммунного развития и функционирования на протяжении всей жизни.

5. МЕРЫ ПО ПОВЫШЕНИЮ НЕЙРОИММУННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Учитывая пагубное влияние чрезмерного или продолжительного воспаления на психическое здоровье, очевидно, что необходимы меры, снижающие воспаление на периферии и в мозге и способствующие адаптивной коммуникации между этими отделами. Область иммунопсихиатрии изучает фармакологические подходы, направленные на борьбу с воспалением и связанными с ним изменениями в работе нервной системы, которые способствуют развитию депрессии и других психических расстройств. В этом разделе мы рассмотрим, как психологи могут использовать методы психологической науки для снижения воспаления и повышения нейроиммунной устойчивости. Мы сосредоточились на периферическом воспалении, поскольку эти маркеры наиболее доступны и надёжны для изучения у живых людей. Однако мы также описываем доклинические исследования, которые показывают влияние поведенческих вмешательств на иммунные клетки в мозге и ГЭБ.

Различные психологические и телесно-ориентированные методы лечения изучались в связи с иммунной системой человека. Систематический обзор и метаанализ 56 психосоциальных методов лечения показали, что в целом они положительно влияют на иммунную функцию, в том числе снижают уровень периферических маркеров воспаления ([Shields et al. 2020](#)). В большинстве исследований, включённых в этот обзор, использовалась когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), которая привела к значительному снижению уровня провоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления. Терапия, направленная на разум и тело, также оказывает положительное влияние на иммунитет и воспаление ([Bower & Irwin 2016](#), [Morgan et al. 2014](#)). В частности, было доказано, что методы, основанные на осознанности, снижают воспалительную активность, особенно на уровне экспрессии генов ([Bower et al. 2015](#)).

Когнитивно-поведенческая терапия и методы воздействия на разум и тело многогранны и, как правило, влияют на целый ряд психологических показателей. Какие из этих эффектов могут вызывать изменения в иммунной системе? Было доказано, что осознанность и когнитивно-

поведенческая терапия снижают негативные психологические состояния, включая стресс, тревожность и депрессию ([Батлер и др., 2006](#), [Гоял и др., 2014](#)), которые тесно связаны с воспалительными процессами ([Антони и др., 2012](#)). Занятия по осознанности также снижают уровень одиночества, которое является мощным фактором, провоцирующим воспаление ([Creswell et al. 2012](#)). Таким образом, вполне вероятно, что снижение уровня этих негативных состояний может быть одним из способов воздействия на воспаление.

Однако ещё одним вероятным механизмом воздействия на иммунитет является влияние на самочувствие. Появляется всё больше доказательств того, что аспекты самочувствия, в том числе положительные эмоции и эвдемоническое благополучие, связаны с иммунитетом и воспалением ([Bower et al. 2019](#)). Например, положительные эмоции связаны с более низким уровнем провоспалительных цитокинов и циркулирующих маркеров воспаления, более низкой стимулированной выработкой воспалительных цитокинов иммунными клетками (показатель воспалительного потенциала) и снижением воспалительной реакции на психосоциальный стресс ([Pressman et al. 2019](#)). Эвдемоническое благополучие, которое включает в себя ощущение смысла и цели в жизни, социальные связи и возможность личностного роста, также связано с более низким уровнем воспаления ([Коул и др., 2015](#); [Фредриксон и др., 2013, 2015](#)). Следует отметить, что как подход, основанный на осознанности, так и когнитивно-поведенческая терапия приводят к положительным изменениям в самочувствии, в том числе к эвдемоническому благополучию ([Антони и др., 2001](#), [Гарланд и др., 2015](#)).

Мы провели одногрупповое исследование осознанности для людей, переживших рак молочной железы, чтобы изучить психологические и нейронные механизмы воздействия осознанности на воспаление. Результаты показали, что 6-недельное обучение осознанности привело к снижению уровня стресса и депрессии, повышению уровня благополучия и снижению экспрессии генов, связанных с воспалением ([Бойл и др., 2019а](#)). Однако только изменения в уровне благополучия были достоверно связаны с изменениями в экспрессии генов. Мы также изучили нейронную активность в областях мозга, связанных с угрозами и вознаграждениями, и их связь с воспалением ([Dutcher et al. 2021](#)). У участников наблюдалось значительное снижение активности

миндалевидного тела в ответ на изображения, связанные с угрозами, и значительное повышение активности вентрального стриатума в ответ на изображения, связанные с вознаграждениями, по сравнению с периодом до вмешательства. Как и в случае с субъективным благополучием, только изменения в активности вентрального стриатума коррелировали с изменениями в уровне циркулирующих маркеров воспаления. Следует отметить, что доклинические исследования показали, что прямая активация вентрального полосатого тела благотворно влияет на антибактериальные и противоопухолевые иммунные реакции ([Ben-Shaanan et al. 2016, 2018](#)).

Эти результаты, хотя и предварительные, подчёркивают важность положительных психологических процессов как факторов, влияющих на биологию воспаления. Другие положительные психологические подходы также продемонстрировали благотворное влияние на периферическое воспаление, особенно просоциальные вмешательства. Например, в рамках программы помощи между поколениями у пожилых людей, которые выступали в качестве волонтёров в школьных классах (с 1-го по 3-й), наблюдалось снижение экспрессии гена CTRA, что коррелировало с повышением уровня благополучия ([Seeman et al. 2020](#)). Кроме того, добрые поступки по отношению к другим людям снижали экспрессию гена CTRA у здоровых взрослых ([Нельсон-Коффи и др., 2017](#)), а волонтёрская деятельность снижала уровень циркулирующих маркеров воспаления у подростков ([Шрайер и др., 2013](#)). То, что эти вмешательства направлены на усиление положительных психологических процессов, согласуется с недавними нейробиологическими вмешательствами при депрессии и тревожности, которые были нацелены на повышение положительных эмоций с помощью позитивных психологических методов и показали устойчивые результаты как в отношении положительных, так и в отношении отрицательных эмоций ([Краске и др., 2019](#)).

Меры, снижающие нейровоспаление и проницаемость ГЭБ, также должны положительно влиять на психическое здоровье. Доклинические исследования указывают на многообещающие поведенческие подходы к воздействию на эти аспекты нейроиммунной сети. В частности, физические упражнения, диетические стратегии (например, ограничение калорий, интервальное голодание и состав рациона) и обогащение окружающей среды (например, условия, способствующие повышению социальной,

когнитивной и физической активности) приводят к снижению нейровоспаления и связанным с этим улучшениям когнитивных функций в доклинических моделях ([Bower et al. 2019](#), [Muscat & Barrientos 2020](#)). Эти методы также оказывают положительное влияние на гематоэнцефалический барьер в доклинических исследованиях, особенно в контексте заболеваний или травм ([Bower et al. 2019](#)). Следует отметить, что аналогичные методы продемонстрировали положительное влияние на периферическое воспаление, а также на настроение и когнитивные функции у людей ([Kvam et al. 2016](#), [Muscat & Barrientos 2020](#)).

6. ВЫВОДЫ И НАПРАВЛЕНИЯ НА БУДУЩЕЕ

За последние 50 лет область PNI значительно расширилась благодаря нашему пониманию важнейшей роли иммунной системы и воспаления в организме и мозге. Исследования в этой области выявили ранее неизвестные пути, по которым иммунная система может влиять на психологические функции, и определили новые цели для вмешательства. В заключение мы рассмотрим несколько интересных задач, стоящих перед этой областью, которые напрямую связаны с достижениями в клинической психологии.

В настоящем обзоре рассматриваются три подхода к экспериментальной активации иммунной системы человека: интерферон- α , эндотоксин и вакцины. Каждая из этих моделей сама по себе привела к прогрессу в этой области, а также предоставила убедительные доказательства причинно-следственной связи между воспалительными сигналами и клинически значимыми симптомами. Актуальность этих моделей можно повысить, включив в них сложные, основанные на теории задачи и измерения, которые дают более глубокое понимание психологических процессов, лежащих в их основе. Этот подход был творчески применён для изучения нюансов влияния воспаления на вознаграждение и социальные функции (например, [Eisenberger et al. 2017](#)) и может быть усовершенствован для изучения этих и других психологических областей. Кроме того, важно продолжать разрабатывать поведенческие тесты и задания, которые позволяют преобразовать множество доклинических результатов в клинически значимые.

Экспериментальная активация иммунной системы позволяет нам лучше понять, что иммунная система *может* делать с мозгом и психологическими процессами. Однако нам также нужны модели

PNI, которые приближены к реальным условиям, имеющим отношение к психопатологии. Острый стресс, который был тщательно стандартизирован с помощью TSST и других задач, надёжно активирует врождённую иммунную систему, но редко используется для моделирования влияния воспаления на психологические явления у людей ([Бойл и др., 2020b](#)). За пределами лаборатории лонгитюдные исследования с участием людей, испытывающих хронический стресс, позволят получить важные сведения о нейроиммунных механизмах, связанных с психопатологией, вызванной стрессом. Также важны исследования, моделирующие факторы окружающей среды, связанные с ухудшением здоровья. Ярким примером является доклиническая модель, в которой беременные грызуны подвергаются воздействию ограниченного количества материала для строительства гнёзд (модель дефицита ресурсов) и частиц выхлопных газов дизельных двигателей (распространённый и токсичный вид загрязнения воздуха). И то, и другое связано с расстройствами аутистического спектра ([Билбо и др., 2018](#)). Применение PNI в исследованиях социальных детерминант здоровья может пролить новый свет на механизмы и выявить цели для вмешательства ([Роблс и др., 2022](#)).

Для многих исследователей PNI улучшение качества жизни, самочувствия и продолжительности жизни пациентов является основной мотивацией. Несмотря на все воспалительные механизмы, участвующие в возникновении и поддержании психологических симптомов, фармакологические вмешательства, направленные на борьбу с воспалением, (пока) не оказали существенного влияния на психическое здоровье. Тем не менее, роль иммунных процессов в прецизионной медицине весьма перспективна. Например, противовоспалительные препараты, по-видимому, эффективны при лечении депрессии у некоторых групп пациентов ([Raison et al. 2013](#)), а провоспалительные цитокины, как было показано, предсказывают реакцию на лечение и отсутствие реакции на существующие фармакологические методы лечения (например, СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) ([Roman & Irwin 2020](#)). Интеграция иммунологических показателей в исследования психосоциальных, поведенческих и телесно-ориентированных вмешательств может выявить новые медиаторы или модификаторы эффектов, на которые потенциально можно воздействовать с помощью более точных методов лечения.

Другой важный вопрос заключается в том, могут ли иммуномодулирующие методы лечения предотвратить *появление* психологических симптомов в областях, связанных с воспалением. У пожилых людей лечение нарушений сна с помощью когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) снижает воспаление ([Ирвин и др., 2014](#)) и предотвращает возникновение и рецидивы глубокой депрессии ([Ирвин и др., 2022](#)). Эти результаты подтверждают провокационную гипотезу о том, что психологические вмешательства потенциально могут воздействовать на воспалительные процессы, снижая риск психологических расстройств. Этот профилактический подход может быть особенно эффективным для молодых людей, которые подвержены наибольшему риску развития психопатологии. На сегодняшний день влияние вмешательств на иммунитет у детей и подростков изучалось в минимальной степени ([Shields et al. 2020](#)), хотя семейные вмешательства показали предварительную эффективность в качестве долгосрочных регуляторов воспалительной активности у афроамериканской молодёжи с низким социально-экономическим статусом (G.E. [Miller et al. 2014](#)). Важным вопросом для будущих исследований является то, могут ли вмешательства, направленные на нейроиммунные механизмы, смягчить долгосрочные последствия ELA и улучшить траекторию развития детей и подростков из группы риска.

Исследования в области PNI продолжают открывать новые грани тесной взаимосвязи между ЦНС и иммунной системой. Первые исследователи PNI описывали иммунную систему как «седьмое чувство» — концепция, которая была развита новым поколением учёных ([Kipnis 2018](#)). Большое количество исследований, посвящённых иммунной регуляции нейронной активности и поведения, рассмотренных здесь, позволяет предположить, что иммунную систему также можно рассматривать как «подчиняющую себе мозг», по крайней мере в определённых обстоятельствах ([Dantzer et al. 2008](#)). С любой точки зрения, исследования в этой захватывающей области продолжают расширять границы дисциплин и дают жизненно важную информацию о психическом и физическом здоровье на протяжении всей жизни.

ИТОГОВЫЕ БАЛЛЫ

1. 1. Иммунная система, состоящая из иммунных клеток в организме и мозге, играет важнейшую роль в развитии и функционировании центральной нервной системы, оказывая глубокое влияние на эмоции, когнитивные способности и поведение на протяжении всей жизни.
2. 2. Активация иммунных клеток в результате инфекции или травмы приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, которые передают сигналы в мозг и вызывают изменения в настроении, энергии и поведении. На системном уровне воспаление связано с изменениями в системах отрицательной валентности, положительной валентности и возбуждения/регуляции, а также с социальными процессами; влияние на когнитивные системы более неоднозначное. Кроме того, клинические расстройства, включая депрессию, шизофрению и посттравматическое стрессовое расстройство, связаны с изменениями в иммунной функции.
3. 3. Психологический стресс также активизирует воспалительную активность и может влиять на передачу сигналов от иммунитета к мозгу таким образом, что усиливает воздействие стресса на настроение и поведение. Эти изменения помогают наглядно продемонстрировать последствия стресса в организме и мозге, особенно когда стресс возникает на ранних стадиях развития.
4. 4. Психологические вмешательства могут регулировать иммунную активность, а также влиять на передачу сигналов от иммунной системы к мозгу, повышая нейроиммунную устойчивость.

ЗАЯВЛЕНИЕ О РАСКРЫТИИ ИНФОРМАЦИИ

Авторам не известно о каких-либо аффилированных лицах, членских организациях, финансировании или финансовых активах, которые могли бы повлиять на объективность этого обзора.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы выражаем признательность за интеллектуальную поддержку Лаборатории исследований разума и тела Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (UCLA), Лаборатории подростковой стрессоустойчивости Калифорнийского университета в Ирвайне и Центру психонейроиммунологии Казинса при Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе. Написание этой рукописи стало возможным, в частности, благодаря финансированию со стороны Фонда исследований рака

молочной железы и Национального института рака (R01-CA237535, R01-CA200977) для Дж. Э. Б. и со стороны Национального института психического здоровья для К. Р. К. (K08-MH112773).

ЦИТИРУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. 2000 Р. Адер.. О развитии психонейроиммунологии. . *Eur. J. Pharmacol.* 405::167–76

[\[Google Scholar\]](#)

2. 2020 Дж.Кипнис , Дж.Рустенховен , К. Алвес де Лима.. Менингеальный иммунитет и его роль в поддержании центральной нервной системы в здоровом и больном состоянии. . *Ежегодный обзор иммунологии.* 38::597–620

[\[Google Scholar\]](#)

3. 2001 и др., Дж. Л. Калвер, А. Э. Бойерс, К. М. Килборн, Дж. М. Леман, М. Х. Антони.. Когнитивно-поведенческая терапия для управления стрессом снижает распространенность депрессии и повышает эффективность лечения у женщин с раком молочной железы на ранней стадии. . *Health Psychol.* 20::20–32

[\[Google Scholar\]](#)

4. 2012 и др., С Лехнер, К.С. Карвер, Б. Бломберг, С.К. Лютгендорф, М.Х. Антони.. Когнитивно-поведенческая терапия стресса изменяет динамику транскрипции лейкоцитов, связанную с тревогой. . *Biol. Psychiatry* 71::366–72

[\[Google Scholar\]](#)

5. 1997 Г.Геуси , Р.Данцер , Г.Гудолл , А. Обер.. Дифференциальное влияние липополисахарида на поиск детенышей и строительство гнезда у кормящих мышей. . *Brain Behav. Immun.* 11::107–18

[\[Google Scholar\]](#)

6. 2009 и

др., REL Ферретти, JM Фарфель, LT Гринберг, LRB Карвальо, FАC **Азеведо**.. Одинаковое количество нейронов и ненейронных клеток делает человеческий мозг изометрически увеличенным мозгом примата. . *J. Comp. Neurol.* 513::532–41

[\[Google Scholar\]](#)

7. 2007 AS.Кросс , М **Бахадор**.. Обзор: от терапии к экспериментальной модели: сто лет введения эндотоксинов людям.. *J. Endotoxin Res.* 13::251–79

[\[Google Scholar\]](#)

8. 2016 В.Монделли , К.М.Парианте , С.Чиуфолини , Р.Ахтар , Д. **Баумайстер**.. Детская травма и воспаление во взрослом возрасте: метаанализ периферического С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа. . *Mol. Psychiatry* 21::642–49

[\[Google Scholar\]](#)

9. 2022 Дж. К.Фелджер , М. Т.Тредвей , М. **Бехбат**.. Воспаление как патофизиологический путь к ангедонии: механизмы и терапевтические последствия. . *Curr. Тор. Поведенческие. Нейронауки.*

[\[Google Scholar\]](#)

10. 2016 и др., Б Корин, Э Старосветский, Т Дубовик, Х Азулай-Дебби, ТЛ **Бен-Шаанан**.. Активация системы вознаграждения усиливает врожденный и адаптивный иммунитет. . *Nat. Med.* 22::940–44

[\[Google Scholar\]](#)

11. 2018 и др., Н Бошняк, Б Корин, Х Азулай-Дебби, М Шиллер, ТЛ **Бен-Шаанан**.. Модуляция противоопухолевого иммунитета системой вознаграждения мозга. . *Nat. Commun.* 9::2723

[\[Google Scholar\]](#)

12. 2018 РК.Тран , РХанамсагар , ДжЛБолтон , КЛБлок , СД **Билбо**.. За пределами инфекции — активация материнского иммунитета факторами окружающей среды, развитие микроглии и связь с расстройствами аутистического спектра. . *Exp. Neurol.* 299::241–51

[\[Google Scholar\]](#)

13. 2012 Дж. М.Шварц , С. Д. **Билбо**.. Иммунная система и программирование развития мозга и поведения. . *Front. Нейроэндокринология.* 33::267–86

[\[Google Scholar\]](#)

14. 2020 SD.Билбо , АМСезарин , ЕА **Бордт**.. Микроглия и половая дифференциация развивающегося мозга: акцент на онтогенезе и внутренних факторах. . *Глия* 68::1085–99

[\[Google Scholar\]](#)

15. 2019 Дж. Э. **Бауэр**.. Роль нейроиммунных взаимодействий в усталости, связанной с раком: биоповеденческие факторы риска и механизмы. . *Рак* 125::353–64

[\[Google Scholar\]](#)

16. 2015 и др., Д Уинстон, КМ Креспи, АЛ Стэнтон, АД Кроссвелл, ДжЭ **Бауэр**.. Медитация осознанности для молодых людей, переживших рак молочной железы: рандомизированное контролируемое исследование. . *Рак* 121::1231–40

[\[Google Scholar\]](#)

17. 2016 М.Р.Ирвин , Дж.Э. **Бауэр**.. Терапия разума и тела и контроль воспалительной биологии: описательный обзор. . *Brain Behav. Immun.* 51::1–11

[\[Google Scholar\]](#)

18. 2020 SW.Коул , СМКреспи , МРИрвин , РАГанц , КРКульман , JE **Бауэр**.. Жестокое обращение в детстве и экспрессия генов моноцитов у женщин с раком молочной железы. . *Brain Behav. Immun.* 88::396–402

[\[Google Scholar\]](#)

19. 2019 А.Радин , К.С.Бойл , М.Д.Хейдон , К.Р.Кульман , Дж.Э. **Бауэр**.. Формирование здоровой нейроиммунной сети: подход с точки зрения психологии здоровья. . *Soc. Personal. Psychol. Compass* 13:(9):e12498

[\[Google Scholar\]](#)

20. 2020а и др., Д Пибер, РЭ Олмстед, НИ Айзенбергер, ДжХ Чо, КК **Бойл**.. Мотивация и чувствительность к денежному вознаграждению при бессоннице в пожилом возрасте: роль пола и воспалительного маркера С-реактивного белка. . *Нейропсихофармакология* 45::1664–71

[\[Google Scholar\]](#)

21. 2019а Дж. Э.Бауэр , Н. И.Айзенбергер , Дж. М.Датчер , С. В.Коул , К. К. **Бойл**.. Изменения в эвдемонии и консервативная транскрипционная реакция на неблагоприятные факторы у молодых женщин, переживших рак молочной железы. . *Психонейроэндокринология* 103::173–79

[\[Google Scholar\]](#)

22. 2017 JE.Бауэр , КМВан Дайк , РАГанц , СС **Бойл**.. Воспаление и предвзятость внимания у людей, переживших рак молочной железы. . *Brain Behav. Immun.* 66::85–88

[\[Google Scholar\]](#)

23. 2019b и др., ТФ Роблс, МД Хейдон, ЛН Дули, КР Кульман, КК **Бойл**.. Воспаление и особенности обработки вознаграждений после вакцинации от гриппа. . *Психонейроэндокринология* 102::16–23

[\[Google Scholar\]](#)

24. 2020b Дж. Э.Бауэр , Т. Э.Симан , Н. И.Айзенбергер , А. Л.Стэнтон , К. К. **Бойл**.. Влияние вызванного стрессом воспаления на обработку вознаграждений у здоровых молодых женщин. . *Brain Behav. Immun.* 83::126–34

[\[Google Scholar\]](#)

25. 2010 EJ.Деркитс , AS **Браун**.. Пренатальная инфекция и шизофрения: обзор эпидемиологических и трансляционных исследований. . *Am. J. Psychiatry* 167::261–80

[\[Google Scholar\]](#)

26. 2006 АТ.Бек , ЕМФорман , JEЧепмен , АС **Батлер**.. Эмпирический статус когнитивно-поведенческой терапии: обзор метаанализов. . *Clin. Psychol. Rev.* 26::17–31

[\[Google Scholar\]](#)

27. 2002 и др., А Римснейдер, ДХ Лоусон, ДЛ Массельман, ДжФ Гамник, Л **Капурон**.. Нейроповеденческие эффекты интерферона-α у онкологических больных: феноменология и чувствительность к пароксетину по симптоматическим показателям. . *Нейропсихофармакология* 26::643–52

[\[Google Scholar\]](#)

28. 2004 Р.Данцер , А.Х.Миллер , А.Раво , Л. **Капурон**.. Исходное настроение и психосоциальные характеристики пациентов, у которых во время лечения рака интерлейкином-2 и/или интерфероном-альфа развились симптомы депрессии. . *Brain Behav. Immun.* 18::205–13

[\[Google Scholar\]](#)

29. 2010 Л.Х.Прайс , Г.М.Андерсон , Дж.К.Ли , А.Р.Тирка , К.Э.Гавуга , Л.Л. **Карпентер**.. Связь между реакцией на острый стресс и уровнем IL-6 в плазме крови у здоровых взрослых. . *Нейропсихофармакология* 35::2617–23

[\[Google Scholar\]](#)

30. 2022 и др., Э Гваттео, К Хейл, А Мартини, Л Ло Яконо, К **Катале**.. Социальный стресс в раннем возрасте вызывает дофаминергические изменения, зависящие от пола и региона, которые предотвращаются миноциклином. . *Mol. Neurobiol.* 59::3913–32

[\[Google Scholar\]](#)

31. 2022 и др., Дж. В. Мёрроу, Дж. Лю, Э. М. Пэрис, Л. М. Холт, Ф. **Катомас**.. За пределами нейрона: роль ненейронных клеток при стрессовых расстройствах. . *Neuron* 110::1116–38

[\[Google Scholar\]](#)

32. 2011 SW.Коул , MSКобор , GEМиллер , Е **Чен**.. Материнская забота смягчает влияние низкого социально-экономического статуса в раннем возрасте на провоспалительные сигналы во взрослом возрасте. . *Mol. Psychiatry* 16::729–37

[\[Google Scholar\]](#)

33. 2019 С.В. **Коул**.. Консервативная транскрипционная реакция на неблагоприятные условия. . *Curr. Opin. Behav. Sci.* 28::31–37

[\[Google Scholar\]](#)

34. 2012 SJ.Суоми , JJХекман , AMРуджеро , JMГАревало , GKонти , SW **Коул**.. Транскрипционная модуляция развивающейся иммунной системы под воздействием неблагоприятных социальных условий в раннем возрасте. . *PNAS* 109::20578–83

[\[Google Scholar\]](#)

35. 2015 EM.Кримминс , DRYэйр , JMa , JMAревало , MEЛевин , SW **Коул**.. Одиночество, эвдемония и консервативная реакция человека на неблагоприятные условия. . *Психонейроэндокринология* 62::11–17

[\[Google Scholar\]](#)

36. 2019 . Р Ховард , Э Аброл , РЛ Гулд , Х **Костелло**.. Систематический обзор и метаанализ связи между периферическими воспалительными цитокинами и генерализованным тревожным расстройством. . *BMJ Open* 9::e027925

[\[Google Scholar\]](#)

37. 2019 Д.Розенфилд , Х.Дур , М.Треанор , Т.Риц , А.Е.Мьюрет , М.Г. **Краске**.. Лечение депрессии и тревожности с помощью позитивного настроения: рандомизированное клиническое исследование основной особенности ангедонии. . *J. Consult. Clin. Psychol.* 87::457–71

[\[Google Scholar\]](#)

38. 2012 и др., Дж. М. Аревалло, М. Д. Либерман, Л. Дж. Берклунд, М. Р. Ирвин, Дж. Д. **Кресвелл**.. Тренинг по снижению стресса на основе осознанности уменьшает чувство одиночества и экспрессию провоспалительных генов у пожилых людей: небольшое рандомизированное контролируемое исследование. . *Brain Behav. Immun.* 26::1095–101

[\[Google Scholar\]](#)

39. 2013 SC.Ноктер , ВМартинес-Серденьо , КЛ **Каннингем**.. Микроглия регулирует количество клеток-предшественников нейронов в развивающейся коре головного мозга.. *J. Neurosci.* 33::4216–33

[\[Google Scholar\]](#)

40. 2008 К.В.Келли , Р.В.Джонсон , Г.Г.Фройнд , Дж.К.О.Коннор , Р. **Данцер**.. От воспаления к болезни и депрессии: когда иммунная система подчиняет себе мозг. . *Nat. Rev. Neurosci.* 9::46–56

[\[Google Scholar\]](#)

41. 2014 Л.Капурон , СЛей , АКавелаарс , К.Дж.Хейнен , Р. **Данцер**.. Нейроиммунная основа усталости. . *Тенденции в нейробиологии.* 37::39–46

[\[Google Scholar\]](#)

42. 2007 К.В.Келли , Р. **Данцер**.. Двадцать лет исследований поведения, вызванного цитокинами. . *Brain Behav. Immun.* 21::153–60

[\[Google Scholar\]](#)

43. 2021 NA.Харрисон , МЧерчиньяни , ДжТиббл , ВВун , ЭКупер , К **Дэвис**.. Интерферон и терапия анти-ФНО по-разному влияют на реактивность миндалевидного тела, что предсказывает связанные с этим двусторонние изменения в симптомах депрессии. . *Mol. Psychiatry* 26::5150–60

[\[Google Scholar\]](#)

44. 2018 Дж. Э.Бауэр , М. Г.Краске , Н. И.Айзенбергер , Т. Ф.Роблес , К. Р.Кульман , Л. Н. **Дули**.. Роль воспаления в основных проявлениях депрессии: выводы из парадигм с использованием экзогенно-индуцированного воспаления. . *Neurosci. Biobehav. Rev.* 94::219–37

[\[Google Scholar\]](#)

45. 2016 и др., ХД Критчли, В Вун, Дж Тиббл, ЭА Купер, НГ **Доуэлл**.. Острые изменения в микроструктуре полосатого тела предсказывают развитие усталости, вызванной интерфероном-альфа. . *Biol. Psychiatry* 79::320–28

[\[Google Scholar\]](#)

46. 2018 и др., П Пикерс, М.А.Дж. Эппс, Дж.В. ван дер

Меер, Р.М. Кох, А. **Дрейпер**.. Чувствительность к усилию, но не к вознаграждению, изменяется при острой болезни, вызванной экспериментальной эндотоксинемией у людей. . *Нейропсихофармакология* 43::1107–18

[\[Google Scholar\]](#)

47. 2021 Дж. Э.Бауэр , С. В.Коул , Н. И.Айзенбергер , К. К.Бойл , Дж. М. **Датчер**.. Нейронные реакции на угрозу и вознаграждение и изменения в воспалении после вмешательства, основанного на осознанности. . *Психонейроэндокринология* 125::105114

[\[Google Scholar\]](#)

48. 2022 SD.Билбо , JE **Дзиабис**.. Микроглия и чувствительные периоды в развитии мозга. . *Curr. Top. Поведенческая. Нейронаука*. 53::55–78 https://doi.org/10.1007/7854_2021_242

[\[Google Scholar\]](#)

49. 2010a MR.Ирвин , NMМашал , ЛТРамезон , ТКИнагаки , ЕТБеркман , NI **Айзенбергер**.. Вызванная воспалением ангедония: эндотоксин снижает реакцию вентрального полосатого тела на вознаграждение. . *Biol. Psychiatry* 68::748–54

[\[Google Scholar\]](#)

50. 2010b MR.Ирвин , NM.Машал , ТК.Инагаки , NI. **Айзенбергер**.. Воспаление и социальный опыт: воспалительный процесс вызывает чувство социальной изоляции в дополнение к подавленному настроению. . *Brain Behav. Immun.* 24::558–63

[\[Google Scholar\]](#)

51. 2009 М.Р.Ирвин , Н.М.Машал , Л.Т.Рамезон , Т.К.Инагаки , Н.И. **Айзенбергер**.. Исследование с помощью фМРТ депрессивного настроения, вызванного цитокинами, и социальной боли: роль половых различий. . *NeuroImage* 47::881–90

[\[Google Scholar\]](#)

52. 2017 М.Р.Ирвин , К.А.Маскателл , Т.К.Инагаки , М.Мойени , Н.И. **Айзенбергер**.. В болезни и здравии: совместная регуляция воспаления и социального поведения. . *Нейропсихофармакология* 42::242–53

[\[Google Scholar\]](#)

53. 2017 Е.де Ланге , Л.Денес , Ф. **Эрдо**.. Возрастные физиологические и патологические изменения в гематоэнцефалическом барьере: обзор.. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 37::4–24

[\[Google Scholar\]](#)

54. 2018 WA.Бэнкс , МА **Эрикссон**.. Нейроиммунные оси гематоэнцефалического барьера и интерфейсов между кровью и мозгом: основы физиологической регуляции, болезненные состояния и фармакологические вмешательства. . *Pharmacol. Rev.* 70::278–314

[\[Google Scholar\]](#)

55. 2017 М. Т.Тредуэй , Дж. К. **Фелджер**.. Влияние воспаления на мотивацию и двигательную активность: роль дофамина. . *Нейропсихофармакология* 42::216–41

[\[Google Scholar\]](#)

56. 2021 М.Кивимяки , АСтептоу , ДКадар , ГДБэтти , МЙокела , П **Франк**.. Связь между системным воспалением и отдельными симптомами депрессии: объединенный анализ 15 популяционных когортных исследований. . *Am. J. Psychiatry* 178::1107–18

[\[Google Scholar\]](#)

57. 2015 и др., Дж. М. Аревало, А. М. Файерстайн, С. Б. Алгоу, К. М. Грюэн, Б.

Л. **Фредриксон**.. Психологическое благополучие и консервативная реакция человека на неблагоприятные условия. . *PLOS ONE* 10::e0121839

[\[Google Scholar\]](#)

58. 2013 и

др., А.М. Файерстайн, С.Б. Алгоу, К.А. Коффи, К.М. Грюэн, Б.Л. **Фредриксон**.. Функциональная геномная перспектива благополучия человека. . *PNAS* 110::13684–89

[\[Google Scholar\]](#)

59. 2019 и др., С Тарг, П Каррера-Бастос, Э Вердин, Дж Кампизи, Д **Фурман**.. Хроническое воспаление в этиологии заболеваний на протяжении всей жизни. . *Nat. Med.* 25::1822–32

[\[Google Scholar\]](#)

60. 2015 Б.Л.Фредриксон , П.Голдин , Н.А.Фарб , Э.Л. **Гарланд**.. Осознанность расширяет восприятие и формирует эвдемоническое значение: процессуальная модель осознанной регуляции положительных эмоций. . *Психол. Инку.* 26::293–314

[\[Google Scholar\]](#)

61. 2016 и др., Дж Фелдон, Дж Рикетто, А Энглер, Х Энглер, С **Джованоли**.. Профилактическое действие миноциклина в модели двух поражений нервной системы, связанных с шизофренией. . *Transl. Psychiatry* 6::e772

[\[Google Scholar\]](#)

62. 2013 и др., М Воет, Дж Ричетто, А Энглер, Х Энглер, С **Джованоли**.. Стресс в период полового созревания выявляет скрытые невропатологические последствия пренатальной активации иммунной системы у мышей. . *Science* 339::1095–99

[\[Google Scholar\]](#)

63. 2005 Дж. К.Кикольт-Глейзер , Р **Глейзер**.. Стресс-индуцированная иммунная дисфункция: последствия для здоровья. . *Nat. Rev. Иммунология*. 5::243–51

[\[Google Scholar\]](#)

64. 2016 Б. Дж.Миллер , М. Х.Рапапорт , Д. Р. **Голдсмит**.. Метаанализ изменений в сети цитокинов в крови у пациентов с психическими расстройствами: сравнение шизофрении, биполярного расстройства и депрессии. . *Mol. Psychiatry* 21::1696–709

[\[Google Scholar\]](#)

65. 2007 Р.Ирмия , И **Гошен**.. Роль провоспалительных цитокинов в процессах памяти и нейронной пластичности. . В *Психонейроиммунологии* 2, под ред. Р. Адера , стр. 337–77 Амстердам:: Academic, 4-е изд..

[\[Google Scholar\]](#)

66. 2014 и др., А Роулэнд-Сеймур, НФ Гулд, ЭМ Сибинга, С Сингх, М **Гоял**.. Программы медитации для борьбы с психологическим стрессом и улучшения самочувствия: систематический обзор и метаанализ. . *JAMA Intern. Med.* 174::357–68

[\[Google Scholar\]](#)

67. 2015 М.Кивимяки , ХАлениус , К.П.Эбмайер , ЖМатье , Р **Хаапакоски**.. Кумулятивный метаанализ интерлейкинов 6 и 1 β , фактора некроза опухоли α и С-реактивного белка у пациентов с большим депрессивным расстройством. . *Brain Behav. Иммунитет*. 49::206–15

[\[Google Scholar\]](#)

68. 2005 К. **Хаммен**.. Стресс и депрессия. . *Ежегодный обзор клинической психологии*. 1::293–319

[\[Google Scholar\]](#)

69. 2016 SD.Билбо , Р **Ханамсагар**.. Половые различия в нарушениях развития нервной системы и нейродегенеративных заболеваниях: акцент на функции микроглии и нейровоспалении в процессе развития.. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 160::127–33

[\[Google Scholar\]](#)

70. 2020 и др., В Вескамп, К Бой, С Бенсон, Дж Аксельссон, А **Хандке**.. Острое воспаление и замедление психомоторных реакций: экспериментальная оценка с использованием липополисахарида у здоровых людей. . *Brain Behav. Иммуитет. Здоровье* 8::100130

[\[Google Scholar\]](#)

71. 2012 А.Х.Миллер , К.Л.Рейзон , Э. **Харун**.. Психонейроиммунология на стыке с нейропсихофармакологией: трансляционные последствия влияния воспаления на поведение. . *Нейропсихофармакология* 37::137–62

[\[Google Scholar\]](#)

72. 2009а HD.Критчли , АСтептоу , МАГрей , СУокер , ЛБрайдон , НА **Харрисон**.. Воспаление вызывает изменения настроения за счет изменений в активности субггенуальной поясной извилины и мезолимбических связей. . *Biol. Psychiatry* 66::407–14

[\[Google Scholar\]](#)

73. 2009b и др., А. Стептоу, М.А. Грей, С. Уокер, Л. Брайдон, Н.А. **Харрисон**.. Нейронные истоки болезней человека в интероцептивных реакциях на воспаление. . *Биол. Психиатрия* 66::415–22

[\[Google Scholar\]](#)

74. 2015 HD.Критчли , ВВун , МЧерчиньяни , Н.А **Харрисон**.. Влияние воспаления на реакцию гиппокампа и черной субстанции на новизну у здоровых людей. . *Нейропсихофармакология* 40::831–38

[\[Google Scholar\]](#)

75. 2014 HD.Критчли , НБерджесс , ВВун , КФДоллер , НА **Харрисон**.. Периферийное воспаление остро ухудшает пространственную память человека, воздействуя на метаболизм глюкозы в медиальной височной доле. . *Biol. Psychiatry* 76::585–93

[\[Google Scholar\]](#)

76. 2012 NI.Айзенбергер , SWКоул , MRIрвин , КАМаскателл , ТК **Инагаки**.. Воспаление избирательно усиливает активность миндалевидного тела в ответ на социально угрожающие изображения. . *NeuroImage* 59::3222–26

[\[Google Scholar\]](#)

77. 2015 и др., Дж. М. Датчер, М. Мойени, М. Р. Ирвин, К. А. Маскателл, Т. К. **Инагаки**.. Роль вентрального полосатого тела в вызванном воспалением приближении к поддерживающим фигурам. . *Brain Behav. Immun.* 44::247–52

[\[Google Scholar\]](#)

78. 2019 MR. **Ирвин**.. Сон и воспаление: партнеры в болезни и в здравии. . *Nat. Rev. Иммунология.* 19::702–15

[\[Google Scholar\]](#)

79. 2022 Р.Олмстед , Э.К.Брин , М.Ф.Бьюрстром , Н.Садеги , К.Каррильо , М.Р. **Ирвин**.. Профила ктика первичной и рецидивирующей глубокой депрессии у пожилых людей с бессонницей: рандомизированное клиническое исследование. . *JAMA Psychiatry* 79::33–41

[\[Google Scholar\]](#)

80. 2011 SW.Коул , MR **Ирвин**.. Взаимная регуляция нервной и врожденной иммунной систем. . *Nat. Rev. Иммунология.* 11::625–32

[\[Google Scholar\]](#)

81. 2019 и др., Дж. Дж. Чо, Э. К. Брин, Р. Олмстед, С. В. Коул, М. Р. **Ирвин**.. Модуляторы депрессивного настроения и системных и транскрипционных воспалительных реакций: рандомизированное контролируемое исследование эндотоксина. . *Нейропсихофармакология* 44::635–41

[\[Google Scholar\]](#)

82. 2015 и др., К Каррильо, Т Витарама, Э.К Брин, Р Олмстед, М.Р **Ирвин**.. Когнитивно-поведенческая терапия и тай-чи устраняют клеточные и геномные маркеры воспаления при бессоннице в пожилом возрасте: рандомизированное контролируемое исследование. . *Biol. Psychiatry* 78::721–29

[\[Google Scholar\]](#)

83. 2014 и др., Э.К. Брин, Н. Садеги, К. Каррильо, Р. Олмстед, М.Р. **Ирвин**.. Когнитивно-поведенческая терапия в сравнении с тайцзи при бессоннице в пожилом возрасте и риске воспалительных заболеваний: рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности. . *Sleep* 37::1543–52

[\[Google Scholar\]](#)

84. 2008 и др., Р Олмстед, ХДж Чо, Д Рибейро, М Ванг, МДж **Ирвин**.. Недостаток сна активирует клеточные воспалительные сигналы. . *Biol. Psychiatry* 64::538–40

[\[Google Scholar\]](#)

85. 2016 М.Кивимяки , Г.Д.Бэтти , М.Виртанен , М. **Йокела**.. Воспаление и специфические симптомы депрессии. . *JAMA Psychiatry* 73::87–88

[\[Google Scholar\]](#)

86. 2022 . КА Мускателл , ММ Годье-

Диас , MJ Фельдман , GM Альварес , NJ Фендингер , ТА **Джолинк**.. Воспалительная реакция на вакцину от гриппа связана с изменениями в автоматическом социальном поведении. . *Brain Behav. Immun.* 99::339–49

[\[Google Scholar\]](#)

87. 2018 Г.М.Хандакер , П.Б.Джонс , Р.Данцер , Г.Льюис , Н. **Каппельманн**.. Антидепрессивная активность антицитокиновой терапии: систематический обзор и метаанализ клинических исследований хронических воспалительных заболеваний. . *Mol. Psychiatry* 23::335–43

[\[Google Scholar\]](#)

88. 2010 и др., Н.А. Сэмпсон, М.Дж. Грубер, Дж.Г. Грин, К.А. Маклафлин, Р.К. **Кесслер**.. Детские травмы и психопатология во взрослом возрасте в рамках Всемирного исследования психического здоровья ВОЗ. . *Британский журнал психиатрии* 197::378–85

[\[Google Scholar\]](#)

89. 2015 П.Б.Джонс , Р.Йолкен , Б.Р.Леннокс , Дж.Дикин , Л.Казинс , Г.М. **Хандакер**.. Воспаление и иммунитет при шизофрении: влияние на патофизиологию и лечение. . *Lancet Psychiatry* 2::258–70

[\[Google Scholar\]](#)

90. 2014 П.Б.Джонс , Г.Льюис , С.Заммит , Р.М.Пирсон , Г.М. **Хандакер**.. Связь между уровнем сывороточного интерлейкина-6 и С-реактивного белка в детстве и депрессией и психозом в молодом возрасте: популяционное лонгитюдное исследование. . *JAMA Psychiatry* 71::1121–28

[\[Google Scholar\]](#)

91. 2018 Дж. **Кипнис**.. Иммунная система: «седьмое чувство». *J. Exp. Med.* 215::397–98

[\[Google Scholar\]](#)

92. 2017 и др., Х Азулай-Дебби, Т Дубовик, М Шиллер, ТЛ Бен-Шаанан, Б **Корин**.. Многомерная характеристика иммунного компартмента мозга на уровне отдельных клеток. . *Nat. Neurosci.* 20::1300–9

[\[Google Scholar\]](#)

93. 2018 П.Дж.Джанарос , Т.Д.Уэйджер , А.Л.Марсленд , Т.Е. **Крайнак**.. Функциональная нейроанатомия периферической воспалительной физиологии: метаанализ исследований нейровизуализации у людей. . *Neurosci. Biobehav. Rev.* 94::76–92

[\[Google Scholar\]](#)

94. 2022а Дж. Э.Бауэр , М. Р.Ирвин , А. Дж.Фулиньи , М. Г.Краске , С. В.Коул , К. Р. **Кульман**.. Усиленная иммунная активация после острого социального стресса у подростков, переживших трудности в раннем возрасте. . *Biol. Psychiatry Glob. Open Sci.* <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2022.03.001>

[\[Google Scholar\]](#)

95. 2020а JE.Бауэр , JJЧанг , SRХорн , KR **Кульман**.. Воздействие неблагоприятных факторов в раннем возрасте и циркулирующие маркеры воспаления у детей и подростков: систематический обзор и метаанализ. . *Brain Behav. Immun.* 86::30–42

[\[Google Scholar\]](#)

96. 2022b и др., А.В. Маниго, С.В. Коул, П.А. Ганц, М.Р. Ирвин, К.Р. **Кульман**.. Молодые женщины более подвержены воспалению: продольное исследование роли старения в воспалении и депрессивных симптомах.. *J. Affect. Disord.* 310::328–36

[\[Google Scholar\]](#)

97. 2018 Дж. Э.Бауэр , М. Д.Хейдон , К. К.Бойл , Л. Н.Дули , Т. Ф.Роблес , К.

Р. Кулман.. Внутрисубъектные связи между воспалением и признаками депрессии:

использование вакцины от гриппа в качестве слабого воспалительного стимула. . *Brain Behav. Immun.* 69::540–47

[\[Google Scholar\]](#)

98. 2020b JE.Бауэр , К.С.Бойл , Л.Дули , доктор медицинских

наукХейдон , Т.Ф.Роблес , КР **Кульман..** Стресс в раннем возрасте повышает

чувствительность людей к психологическим коррелятам умеренных колебаний
воспаления. . *Разработка психобиологии.* 62::400–8

[\[Google Scholar\]](#)

99. 2016 А.Ховланд , И.Х.Нордхус , К.Л.Клеппе , С. **Квам..** Физические упражнения как метод

лечения депрессии: метаанализ.. *J. Affect. Disord.* 202::67–86

[\[Google Scholar\]](#)

100. 2016 и

др., Б Каршикофф, Дж Аксельссон, М Лекандер, С Эльсенбрух, Дж **Ласселин..** Нарушения
настроения во время экспериментальной эндотоксинемии: предикторы тревожности как
психологического компонента болезненного поведения. . *Brain Behav. Immun.* 57::30–37

[\[Google Scholar\]](#)

101. 2020 и

др., С Бенсон, Т Окерстедт, Дж Аксельссон, Б Каршикофф, Дж **Ласселин..** Реакция на
усталость и сонливость при экспериментальном воспалении и исследовательский анализ
влияния исходного воспаления у здоровых людей. . *Brain Behav. Immun.* 83::309–14

[\[Google Scholar\]](#)

102. 2021 Х.Энглер , МШедловски , СБенсон , МЛекандер , Дж **Ласселин**.. Болезнь во имя науки: экспериментальная эндотоксинемия как трансляционный инструмент для разработки и тестирования новых методов лечения депрессии, связанной с воспалением. . *Mol. Psychiatry* 26::3672–83

[\[Google Scholar\]](#)

103. 2017 и др., М. Дж. Олссон, А. Суп, Т. Э. Лакорт, М. Т. Тредуэй, Дж. **Ласселин**.. Липополисахарид изменяет мотивированное поведение в задаче с денежным вознаграждением: рандомизированное исследование. . *Нейропсихофармакология* 42::801–10

[\[Google Scholar\]](#)

104. 2004 П.Хаузер , Дж. М. **Лофтис**.. Феноменология и лечение депрессии, вызванной интерфероном.. *J. Affect. Disord.* 82::175–90

[\[Google Scholar\]](#)

105. 2021 и др., С Мельцер-Броуди, Дж. М. Г. Аревало, Э. Л. Армстронг-Картер, М. М. Годье-Диас, Дж. К. **Маккормак**.. Блокада бета-адренорецепторов ослабляет воспалительную и противовирусную/антителообразующую экспрессию генов в ответ на острый психосоциальный стресс. . *Нейропсихофармакология* 46::756–62

[\[Google Scholar\]](#)

106. 1998 Л.Р.Уоткинс , С.Ф. **Майер**.. Цитокины для психологов: значение двусторонней связи между иммунной системой и мозгом для понимания поведения, настроения и когнитивных функций. . *Психол. Рев.* 105::83–107

[\[Google Scholar\]](#)

107. 2021a Дж. Э.Бауэр , К. Р.Кульман , С. В.Коул , М. Р.Ирвин , П. А.Ганц , А.

В. **Мэниголт**.. Факторы, влияющие на депрессию, связанную с воспалением: проспективное исследование среди женщин, переживших рак молочной железы. . *Transl. Psychiatry* 11::615

[\[Google Scholar\]](#)

108. 2021b и

др., П.А. Ганц, С.В. Коул, М.Р. Ирвин, К.Р. Кульман, А.В. **Маниго**.. Уязвимость к связанным с воспалением депрессивным симптомам: влияние стресса на женщин с раком молочной железы. . *Brain Behav. Immun.* 94::71–78

[\[Google Scholar\]](#)

109. 2022 . С.В. Коул , А. **Мари-Митчелл**.. Неблагоприятные детские переживания и транскрипционная реакция у детей школьного возраста. . *Dev. Psychopathol.* 34::875–81

[\[Google Scholar\]](#)

110. 2017 НА.Джон-Хендерсон , КЛоквуд , КУолш , ЭЛ **Марсленд**.. Влияние острого психологического стресса на циркулирующие и стимулируемые маркеры воспаления: систематический обзор и метаанализ. . *Поведение мозга. Immun.* 64::208–19

[\[Google Scholar\]](#)

111. 2011 и

др., Д.М. Хейз, С.А. Маршалл, М.А. Дини, С.А. Моррис, Дж.А. **Макклеин**.. Злоупотребление алкоголем в подростковом возрасте вызывает долговременную частичную активацию микроглии. . *Brain Behav. Immun.* 25::S120–28

[\[Google Scholar\]](#)

112. 2017 и др., В.Х. Ван, В. Кана, Г.Э. Ходс, М.Л. Пфау, К. **Менард**.. Социальный стресс вызывает нейрососудистую патологию, способствующую развитию депрессии. . *Nat. Neurosci.* 20::1752–60

[\[Google Scholar\]](#)

113. 2014 У. **Мейер**.. Пренатальное воздействие поли(І:С) и другие модели активации иммунной системы в процессе развития у грызунов. . *Biol. Psychiatry* 75::307–15

[\[Google Scholar\]](#)

114. 2009 С.Х.Фатеми , Дж.Фелдон , У. **Мейер**.. Модели грызунов in vivo для экспериментального изучения эффектов пренатальной активации иммунной системы при нарушениях развития головного мозга. . *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33::1061–79

[\[Google Scholar\]](#)

115. 2016 CL.Reason , АН **Miller**.. Роль воспаления в развитии депрессии: от эволюционного императива до современной цели лечения. . *Nat. Rev. Immunol.* 16::22–34

[\[Google Scholar\]](#)

116. 2014 М.Х.Рапапорт , Н.Калпешпер , Б.Дж. **Миллер**.. Уровень С-реактивного белка при шизофрении: обзор и метаанализ. . *Clin. Schizophr. Relat. Psychos.* 7::223–30

[\[Google Scholar\]](#)

117. 2014 . Е Чен , Т Ю , ГХ Броуди , ГЭ **Миллер**.. Семейно-ориентированное психосоциальное вмешательство снижает уровень воспаления у афроамериканской молодежи с низким социально-экономическим статусом. . *PNAS* 111::11287–92

[\[Google Scholar\]](#)

118. 2011 . Кей Джей Паркер , Э Чен , Джи **Миллер**.. Психологический стресс в детском возрасте и восприимчивость к хроническим заболеваниям старения: переход к модели поведенческих и биологических механизмов. . *Психол. булла*. 137::959–97

[\[Google Scholar\]](#)

119. 2008 и др., Дж. М. Аревало, Т. Марин, Дж. Сзе, Э. Чен, Дж. Э. **Миллер**.. Функциональный геномный отпечаток хронического стресса у людей: ослабление действия глюкокортикоидов и усиление передачи сигналов NF-каппаВ. . *Biol. Psychiatry* 64::266–72

[\[Google Scholar\]](#)

120. 2012 SW.Коул , GE **Миллер**.. Кластеризация депрессии и воспалений у подростков, ранее переживших трудности в детстве. . *Biol. Psychiatry* 72::34–40

[\[Google Scholar\]](#)

121. 2015a и др., Х. Дж. Чо, Э. К. Брин, И. Джевтик, М. Р. Ирвин, М. **Мойени**.. Индивидуальная чувствительность к социальной изоляции усиливает провоспалительные реакции в ходе рандомизированного контролируемого исследования эндотоксина. . *Психонейроэндокринология* 62::336–42

[\[Google Scholar\]](#)

122. 2015b Ни.Айзенбергер , ЕКБрин , Р.Олмстед , ЯЙевтич , МИСТЕРИрвин , М. **Мойени**.. Половые различия в депрессивных и социально-эмоциональных реакциях на воспалительный вызов: последствия для половых различий при депрессии. . *Нейропсихофармакология* 40::1709–16

[\[Google Scholar\]](#)

123. 2019a NI.Айзенбергер , MRIрвин , ЕСБрин , IДжевтик , КАМускателл , М **Мойени**.. Половые различия во влиянии воспаления на субъективный социальный статус: рандомизированное контролируемое исследование эндотоксина у здоровых молодых людей. . *Front. Psychol.* 10:.. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02167>

[\[Google Scholar\]](#)

124. 2019b и др., Дж. М. Датчер, К. А. Мускателл, Т. К. Инагаки, К. М. Тан, М. **Мойени**.. Половые различия во взаимосвязи между воспалением и чувствительностью к вознаграждению: рандомизированное контролируемое исследование эндотоксина. . *Biol. Психиатрия Познание. Нейронаука. Нейровизуализация* 4::619–26

[\[Google Scholar\]](#)

125. 2014 . С Ван , М Чанг , М.Р. Ирвин , Н **Морган**.. Влияние психосоматической терапии на иммунную систему: метаанализ. . *PLOS ONE* 9::e100903

[\[Google Scholar\]](#)

126. 2020 Р.М.Барриентос , С.М. **Мускат**.. Изменение образа жизни с целью снижения нейровоспалительных процессов у стареющего населения. . *Exp. Gerontol.* 142::111144

[\[Google Scholar\]](#)

127. 2021 Р.М.Барриентос , С.М. **Мускат**.. Идеальный цитокиновый шторм: как периферические иммунные нарушения влияют на пластичность мозга и функции памяти при старении. . *Brain Plast.* 7::47–60

[\[Google Scholar\]](#)

128. 2016 и др., И Евтич, ДжМ Датчер, ТК Инагаки, М Мойени, КА **Мускателл**.. Воздействие

воспалительного процесса повышает чувствительность нервной системы к негативной и позитивной социальной обратной связи. . *Brain Behav. Immun.* 57::21–29

[\[Google Scholar\]](#)

129. 2017 SW.Коул , С.Любомирски , М.М.Фриц , С.К. **Нельсон-Коффи**.. Доброта в крови: рандомизированное контролируемое исследование влияния просоциального поведения на регуляцию генов. . *Психонейроэндокринология* 81::8–13

[\[Google Scholar\]](#)

130. 2019 и др., Л.Х. Свит, А.Л. Кэрролл, К.К. Армстронг, Г.Х. Броуди, Р. **Насслок**.. Более высокий уровень периферических воспалительных сигналов связан с более низкой функциональной связностью мозга в состоянии покоя в области регуляции эмоций и центральных исполнительных сетей. . *Biol. Psychiatry* 86::153–62

[\[Google Scholar\]](#)

131. 2016 Г.Э.Миллер , Р. **Насслок**.. Неблагоприятные условия в раннем возрасте и физическое и эмоциональное здоровье на протяжении всей жизни: гипотеза нейроиммунной сети. . *Biol. Psychiatry* 80::23–32

[\[Google Scholar\]](#)

132. 2009 и др., С Димитров, Дж. Д. Кресвелл, Х. Дж. Чо, Дж. Э. Бауэр, М.-Ф. **О’Коннор**.. Оценить, контролировать, исключить: влияние биоповеденческих факторов на циркулирующие маркеры воспаления. . *Brain Behav. Immun.* 23::887–97

[\[Google Scholar\]](#)

133. 2019 ГМ.Хандакер , ПБДжонс , ГЛьюис , ЛЖБакстер , ЭФ **Осимо**.. Распространенность вялотекущего воспаления при депрессии: систематический обзор и метаанализ уровней С-реактивного белка. . *Психол. Мед.* 49::1958–70

[\[Google Scholar\]](#)

134. 2020 OD.Хоуз , СМПарианте , GMХандакер , IMРодригес , ТПиллинджер , EF **Осимо**.. Воспалительные маркеры при депрессии: метаанализ средних различий и вариативности у 5166 пациентов и 5083 человек из контрольной группы. . *Brain Behav. Иммуниетет*. 87::901–9

[\[Google Scholar\]](#)

135. 2013 JJCS.Вельдхойзен ван Зантен , М.Т.Дрейсон , Дж.А.Бош , К.Ринг , Н.Дж. **Пейн**.. Временная динамика воспалительной реакции на вакцинацию от *сальмонеллы тифи*. . *Brain Behav. Immun.* 30::73–79

[\[Google Scholar\]](#)

136. 2022 и др., AP Анзолин, АО Шинтани, ТН Роза, JV Пинто, TL **Перуццоло**.. Маркеры воспаления и окислительного стресса при посттравматическом стрессовом расстройстве: систематический обзор и метаанализ. . *Mol. Psychiatry* 27::3150–63

[\[Google Scholar\]](#)

137. 2019 Дж. Т.Московиц , Б. Н.Дженкинс , С. Д. **Прессман**.. Позитивные эмоции и здоровье: что мы знаем и куда двигаться дальше?. *Ежегодный обзор психологии* 70::627–50

[\[Google Scholar\]](#)

138. 2021 Дж. Э.Бауэр , М. Д.Хейдон , К. К.Бойл , К. Р.Кульман , А. С. **Радин**.. Использование вакцины против гриппа в качестве легкой экзогенной воспалительной нагрузки: когда наступает пик воспаления?. *Brain Behav. Иммуниетет. Здоровье* 13::100239

[\[Google Scholar\]](#)

139. 2013 и

др., П Шеттлер, К Шуо, БДж Вулвайн, РЭ Резерфорд, КЛ **Рейзон**.. Рандомизированное контролируемое исследование антагониста фактора некроза опухоли-альфа инфликсимаба при резистентной к лечению депрессии: роль исходных воспалительных биомаркеров. . *JAMA Psychiatry* 70::31–41

[\[Google Scholar\]](#)

140. 2015 JF.Шеридан , JРГодбоут , ESВохлеб , DBМакким , BLДжарретт , BF **Ридер**.. Периферийные и центральные эффекты повторяющегося социального стресса: перемещение моноцитов, активация микроглии и тревожность. . *Неврология* 289::429–42

[\[Google Scholar\]](#)

141. 2016 ЕМ.Хол , PJЛукассен , SCHоктор , К **Римст**.. Необходимая роль микроглии и астроцитов в развитии мозга. . *Front. Hum. Neurosci.* 10:: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00566>

[\[Google Scholar\]](#)

142. 2001 и др., М Хаак, Т Краус, А Шульд, Р Йирмия, А **Райхенберг**.. Связанные с цитокинами эмоциональные и когнитивные нарушения у людей. . *Arch. Gen. Psychiatry* 58::445–52

[\[Google Scholar\]](#)

143. 2018 DS.Меннин , МЛекандер , РЕСпэт , MSO’Тул , МЕ **Ренна**.. Связь между тревожностью, травматическим стрессом, обсессивно-компульсивными расстройствами и хроническим воспалением: систематический обзор и метаанализ. . *Depress. Тревожность* 35::1081–94

[\[Google Scholar\]](#)

144. 2022 YY.Менг , С.Бай , Т.Ф. **Роблс..** Загрязнение озоном, воспринимаемая поддержка дома и тяжесть симптомов астмы у подростков из выборки Калифорнийского опроса о состоянии здоровья. . *Int. J. Behav. Med.* <https://doi.org/10.1007/s12529-022-10103-8>

[\[Google Scholar\]](#)

145. 2020 М.Р.Ирвин , М. **Роман..** Новые нейрои иммунологические методы лечения депрессии: клинический взгляд на то, что мы знаем на данный момент. . *Brain Behav. Immun.* 83::7–21

[\[Google Scholar\]](#)

146. 2014 М.Шефер , С. **Саркар..** Предварительное лечение антидепрессантами для профилактики депрессии, связанной с применением интерферона альфа: систематический обзор и метаанализ. . *Психосоматика* 55::221–34

[\[Google Scholar\]](#)

147. 2019 и др., К Регенбоген, Дж Ласселин, Т Санделин, Дж Аксельссон, Г **Саролиду..** Эмоциональные выражения на лице больного. . *Brain Behav. Immun.* 80::286–91

[\[Google Scholar\]](#)

148. 2013 . Е Чен , К.А. Шонерт-Райхл , Х.М. **Шрайер..** Влияние волонтерской деятельности на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков: рандомизированное контролируемое исследование. . *JAMA Pediatr.* 167::327–32

[\[Google Scholar\]](#)

149. 2016 и др., М Хайнрихс, Дж. К. С. Занг, Д. Мозер, М. Гринберг, М. **Швайгер..** Измененная вызванная стрессом регуляция

генов в моноцитах у взрослых, переживших неблагоприятные события в детстве. . *Нейропсихофармакология* 41::2530–40

[\[Google Scholar\]](#)

150. 2013 SD.Билбо , JM **Шварц**.. Воздействие морфина на подростков влияет на долгосрочную функцию микроглии и вероятность рецидива в более позднем возрасте в модели зависимости.. *J. Neurosci.* 33::961–71

[\[Google Scholar\]](#)

151. 2011 SD.Билбо , MR.Хатчинсон , JM. **Шварц**.. Опыт, полученный в раннем возрасте, снижает вызванное наркотиками восстановление морфиновой CPP во взрослом возрасте посредством специфичного для микроглии эпигенетического программирования противовоспалительной экспрессии IL-10.. *J. Neurosci.* 31::17835–47

[\[Google Scholar\]](#)

152. 2020 SW.Коул , ДГолдаутер , СМеркин , Т **Симан**.. Межпоколенческое наставничество, эвдемоническое благополучие и регуляция генов у пожилых людей: пилотное исследование. . *Психонейроэндокринология* 111::104468

[\[Google Scholar\]](#)

153. 2004 Г.Э.Миллер , С.К. **Сегерстром**.. Психологический стресс и иммунная система человека: метааналитическое исследование за 30 лет. . *Психол. Булл.* 130::601–30

[\[Google Scholar\]](#)

154. 2016 П.Дж.Коуэн , Б.Р.Годлевская , К.Уильямс , К.М.Купер , А.Л. **Шарпли**.. Влияние вакцины против брюшного тифа на воспаление и сон у здоровых участников: двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование. . *Психофармакология* 233::3429–35

[\[Google Scholar\]](#)

155. 2020 ГМ.Славич , К.М.Спар , Г.С. **Шилдс**.. Психосоциальные вмешательства и функции иммунной системы: систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований. . *JAMA Psychiatry* 77::1031–43

[\[Google Scholar\]](#)

156. 2014 М.Р.Ирвин , Г.М. **Славич**.. От стресса к воспалению и большому депрессивному расстройству: теория передачи социальных сигналов о депрессии. . *Психол. Бюллетень*. 140::774–815

[\[Google Scholar\]](#)

157. 2020 и др., К.Е. Малакон, Р. Ханамсагар, Дж.Е. Дзиабис, М.А. Кингсбери, К.Дж. **Смит**.. Неонатальный иммунный стресс вызывает изменения в социальном поведении и количестве клеток, вырабатывающих соматостатин. . *Brain Behav. Immun.* 90::332–45

[\[Google Scholar\]](#)

158. 2021 К.Р.Кульман , Дж.Свенсон , С.Миллвуд , М.-Л.Тран , К. **Страка**.. Старение как контекст для понимания роли воспаления в возникновении симптомов депрессии. . *Front. Psychiatry* 11::605347

[\[Google Scholar\]](#)

159. 2020 Л.Д.Кубзански , А.Л.Робертс , К.С.Коенен , К.М.Нишими , Дж.А. **Самнер**.. Посттравматическое стрессовое расстройство и воспаление: распутывая проблемы двунаправленности. . *Biol. Psychiatry* 87::885–97

[\[Google Scholar\]](#)

160. 2018 Р.Данцер , Э.Г. **Вичайя**.. Мотивационные изменения, вызванные воспалением: взгляд, полученный в результате оценки положительных и отрицательных валентных систем. . *Curr. Opin. Behav. Sci.* 22::90–95

[\[Google Scholar\]](#)

161. 2019 и др., А.Л. Гросс, Д.С. Кнопман, А. Ву, Р.Ф. Готтесман, К.А. **Уокер**.. Системное воспаление в среднем возрасте и когнитивные изменения в течение 20 лет: исследование ARIC. . *Неврология* 92::e1256–67

[\[Google Scholar\]](#)

162. 2020 и др., С Петтигрю, А Солдан, АР Могекар, ЭЛ Гросс, КА **Уокер**.. Ассоциация периферических маркеров воспаления со связью в крупномасштабных функциональных сетях мозга у здоровых пожилых людей. . *Поведение мозга. Иттин.* 87::388–96

[\[Google Scholar\]](#)

163. 2017 JF.Шеридан , JРГодбоут , MD **Вебер**.. Повторяющиеся социальные поражения, нейровоспаление и поведение: моноциты передают сигнал. . *Нейропсихофармакология* 42::46–61

[\[Google Scholar\]](#)

164. 2014 и др., AJ Tapp, ND Пауэлл, DT Ши, DB МакКим, ES **Вохлеб**.. Восстановление тревожности у мышей, сенсibilизированных к стрессу, вызвано перемещением моноцитов из селезёнки в мозг. . *Biol. Psychiatry* 75::970–81

[\[Google Scholar\]](#)

165. 2018 RS.Думан , СН.Думан , R.Тервиллигер , ES **Вохлеб**.. Стресс-индуцированный фактор, стимулирующий рост нейронных колоний 1, вызывает опосредованный микроглией ремоделинг нейронов и депрессивное поведение. . *Biol. Psychiatry* 83::38–49

[\[Google Scholar\]](#)

166. 1997 Р. **Йирмия.** Поведенческие и психологические последствия активации иммунной системы: влияние на «депрессию, вызванную общим состоянием здоровья». *Curr. Opin. Psychiatry* 10::470–76

[\[Google Scholar\]](#)

167. 2011 И.Гошен , Р. **Ирмия.** Иммунная модуляция обучения, памяти, нейронной пластичности и нейрогенеза. . *Brain Behav. Immun.* 25::181–213

[\[Google Scholar\]](#)

[Жюльен Э. Бауэр](#)^{1,2,3}, и [Кейт Р. Кульман](#)^{3,4}

Том 19: 331-359 (дата публикации тома — май 2023 г.) <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-080621-045153>

Впервые опубликовано в качестве предварительного обзора 15 февраля 2023 года

Авторское право © 2023 автора (ов).