

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА РАННЕМ И ЗРЕЛОМ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА

З.В. Галашева, Л.В. Поскотинова*/***

*Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики РАН (г. Архангельск)

**Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова

Представлен анализ литературы по вопросу физиологической роли про- и противовоспалительных цитокинов, преимущественно интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10), в функционировании нервной системы на различных возрастных этапах развития организма с учетом среды обитания. Показано, что как дефицит, так и избыток секреции данных цитокинов в периферической крови и мозговых структурах организма человека и животных на ранних этапах онтогенеза определяет дальнейшее его когнитивное, эмоциональное развитие и риск развития патологии центральной нервной системы в перинатальный, постнатальный период, в подростковом и зрелом возрасте. Отмечены патологические состояния, возможную роль в реализации которых играют нейроиммунные нарушения, в том числе сформированные на ранних этапах онтогенеза: детский церебральный паралич, аутизм, шизофрения, синдром гиперактивности, депрессия, психозы, эпилепсия, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, менингит, инсульт, сахарный диабет. Показана зависимость успешности биоуправления показателями нейровегетативной регуляции сердечной деятельности у людей от содержания у них в периферической крови ИЛ-6. Обобщены данные литературы о состоянии про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови у жителей Севера, их роли в формировании региональной патологии. Обозначена возможность адаптивной роли про- и противовоспалительных цитокинов на примере ИЛ-6 и ИЛ-10 как при формировании биоэлектрической активности головного мозга человека в подростковый период его развития, так и в целом на протяжении его жизни для поддержания гомеостаза организма в дискомфортной среде обитания.

Ключевые слова: *цитокины, интерлейкин-6, интерлейкин-10, центральная нервная система.*

В современной науке функциональные звенья гомеостаза и адаптивные реакции организма в дискомфортной среде обитания наиболее перспективно рассматривать с позиции межсистемных взаимодействий. На ранних этапах

онтогенеза регуляторные системы функционируют как единое целое, а в последующем, на постнатальном этапе, несмотря на гетерохронию развития и морфологическую обособленность, остается согласованность функций

Ответственный за переписку: Поскотинова Лилия Владимировна, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Ломоносова, д. 249; e-mail: liliya200572@mail.ru

нервной, эндокринной и иммунной систем на основе общих сигнальных молекул, общих внутриклеточных механизмов их действия. Про- и противовоспалительные цитокины рассматриваются как важные медиаторы межклеточных взаимодействий в иммунной системе, а также как основные посредники нейроиммунных взаимодействий. Цель данной работы – обобщить литературные данные о роли интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в функционировании нервной системы на различных возрастных этапах развития человека и животных.

Механизмы регуляторного влияния ИЛ-6 и ИЛ-10 на функции нервной системы в норме и патологии. ИЛ-6 представляет собой гликопротеин, действующий как провоспалительный цитокин; открыт как один из медиаторов межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Особенность его строения заключается в существовании двух рецепторов трансмембранных субъединиц, одна из которых специфически связывает ИЛ-6, а вторая, названная gp130 по своей молекулярной массе, является общей субъединицей для ряда цитокинов, включая ИЛ-10, цилиарный нейротрофический фактор, кардиотропин-1 и др. [1, с. 191; 2]. Благодаря таким особенностям взаимодействия с рецепторами, ИЛ-6 представляется как плеiotропный цитокин с широким диапазоном биологического действия. Источниками продукции данного цитокина являются макрофаги, Т-лимфоциты, эндотелиальные клетки, микроглия и астроциты и многие другие клетки. ИЛ-6 стимулирует иммунный ответ, обмен веществ, секрецию соматотропного гормона и подавляет секрецию тиреотропного гормона, регулирует процессы созревания антител. ИЛ-6 способен индуцировать дифференцировку астроцитов, выполняющих важные функции (опорную, разграничительную и трофическую) для нейронов [2].

Цитокины, продуцируемые активированными иммунными клетками при воспалении, инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваниях, изменяют активность клеток периферической вегетативной и центральной

нервной систем. Посредством гуморального пути через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) они проникают в мозг, что приводит к повышению температуры тела, снижению психомоторной активности, подавлению пищевой и половой мотивации, изменению структуры сна [3]. При нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезни Паркинсона, показано прямое влияние интерлейкинов на структуры головного мозга вследствие их повышенной концентрации в биологических жидкостях и повышенного их внедрения через ГЭБ [4]. Для ряда провоспалительных цитокинов, в том числе для ИЛ-6, существует возможность проникновения через неповрежденный ГЭБ, когда уровень цитокинов в периферической крови остается повышенным (механизм «насыщения») [5, с. 137]. Морфофункциональные образования у стенок желудочков мозга, где ГЭБ значительно редуцирован или отсутствует, являются потенциальной мишенью для цитокинов, через которые они активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Например, в районе сосудистого органа терминальной пластинки химические сигналы от цитокинов, пришедших с кровотоком, трансформируются в нейронные сигналы при участии «вторичных» медиаторов, таких как норадреналин, серотонин, простагландины или другие цитокины.

Сигналы от цитокинов также могут влиять на центральную нервную систему (ЦНС) и без участия мозговой паренхимы и ГЭБ, например при опосредованном усилении секреции кортикостерона вследствие системного введения цитокинов [5, с. 137]. Известен путь активации цитокинов в головном мозге через внедрение антигена по ходу обонятельных нервов, минуя кровеносное русло, при нейродегенеративных заболеваниях [4], нервно-проводниковым путем через систему блуждающего нерва [3], а также через кровеносную сеть слизистой оболочки носа. Показано также, что введенный интраназально ИЛ-6 способствует лучшему сохранению эмоциональных и процедурных воспоминаний во время сна, то есть данный

цитокин оптимизирует консолидацию эмоциональной памяти [6].

Путем проникновения цитокинов в ткани мозга также является лимфатическая система головного мозга, благодаря которой опосредованно через лимфатические сосуды шеи иммунные факторы из периферических тканей могут поступать в головной мозг [7].

ИЛ-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, который продуцируется у человека активированными Т-лимфоцитами (клонами Th0, Th1 и Th2), Т-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами, клетками В-клеточных лимфом, тучными клетками, активированными липополисахаридом моноцитами и макрофагами [1, с. 330]. ИЛ-10 способен подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, интерферона, пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также секрецию активированными моноцитами интерлейкина-1-бета, фактора некроза опухоли класса альфа (ФНО-альфа) и ИЛ-6 [8]. Однако ИЛ-10 в определенных условиях может стимулировать синтез иммуноглобулинов, активировать Т-клетки с цитотоксическим действием. Это означает, что ИЛ-10 нельзя полностью считать иммуносупрессивным цитокином [1, с. 331].

В ЦНС ИЛ-10 синтезируется микроглией и астроцитами. Велика роль данного цитокина в снижении деструктивных процессов в мозговой ткани при нейродегенеративных заболеваниях (болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера), менингитах, инсульте и поведенческих нарушениях, вызванных бактериальной инфекцией. Экспрессия рецепторов к ИЛ-10 в клетках мозга способствует выживанию нейронов и нейроглии через блокирование апоптоза данных клеток, снижение уровня провоспалительных цитокинов и экспрессии рецепторов к данным цитокинам, а также через уменьшение синтеза оксида азота [9, 10]. Показано, что ИЛ-10, помимо своего антигипоксического действия, снижает инициацию «иктального» компонента эпилептиформной активности в нейронах гиппокампа [11]. ИЛ-10 препятствует развитию

постгипоксической гипервозбудимости нейронов на этапе реоксигенации, ингибируя спонтанный синхронный Ca^{2+} -спайк, и защищает ГАМК-ергические нейроны от гибели, восстанавливая в них эффект прекондиционирования [12]. Таким образом, оптимальный уровень ИЛ-10 обеспечивает снижение эпилептической активности головного мозга.

Роль ИЛ-6 и ИЛ-10 в функционировании ЦНС на различных этапах развития организма. Глубокая морфофункциональная незрелость органов и систем в сочетании с гипоксией и инфекцией создает основу развития целого ряда перинатальных осложнений, нарушающих адаптацию в первые дни после рождения ребенка и ухудшающих качество его дальнейшей жизни. Наличие в амниотической жидкости плода и пуповинной крови повышенных концентраций провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, свидетельствует о перенесенной внутриутробной инфекции и высоком риске поражения белого вещества мозга и, как следствие, риске дальнейшего развития детского церебрального паралича [13]. Концентрация в крови про- и противовоспалительных цитокинов у новорожденных с выраженным дефицитом массы тела связана с характером перинатальных осложнений. Прогностически неблагоприятными для дальнейшего состояния новорожденных являлись высокие уровни ИЛ-10, интерлейкина-1 и крайне низкие концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови [14].

В норме для здоровых новорожденных характерны преимущественное влияние провоспалительных цитокинов и сниженный потенциал действия противовоспалительных цитокинов по сравнению с взрослыми донорами [15]. Однако, начиная с третьих суток жизни, достаточная активация, пролиферация и дифференцировка клеток-продуцентов противовоспалительных цитокинов в дальнейшем определяет иммунный статус ребенка. При этом подтверждается мысль о том, что низкие сывороточные концентрации ряда цитокинов, в том числе ИЛ-6, отражают неблагоприятное

течение патологических процессов (гипоксия, внутриутробная инфекция) [16, 17].

Приводятся данные экспериментальных и клинических исследований нарушений психических функций, возникающих у взрослых вследствие повышенного уровня ИЛ-6 и других интерлейкинов данной группы в раннем онтогенезе. Отмечена связь риска развития синдрома дефицита внимания с генетическим полиморфизмом генов ИЛ-6, ФНО-альфа [3]. Увеличение секреции ИЛ-6 влечет риск развития перивентрикулярной лейкомаляции и формирования в дальнейшем задержки когнитивного развития ребенка [18]. Повышение уровня ИЛ-6 рассматривается как показатель тяжести повреждения мозга у новорожденных в результате перинатальной асфиксии и как инициатор повторных судорог у данного контингента новорожденных. Наряду с этим описывается связь между показателями амплитудно-интегрированной электроэнцефалограммы, выраженностью гипоксически-ишемического повреждения мозга и уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови новорожденных [19]. Показано, что воспалительные процессы в периферических тканях, возникающие в неонатальный период, могут приводить к изменению функции N-метил-D-аспартат-рецепторов в гиппокампе, которые ответственны за синаптическую передачу электрического сигнала посредством глутамата. В результате перенесенного воспаления работа данных рецепторов может оставаться стойко измененной, что обуславливает в дальнейшем когнитивный дефицит в зрелый период жизни [20].

Цитокины оказывают значительное влияние на формирование механизмов нейропластичности и стресс-реактивности на ранних этапах жизни, лежащих в основе когнитивного развития человека и его адаптации к окружающей среде на последующих этапах жизни. Есть мнение, что развитие организма ребенка в условиях, близких к стерильности, формирует неадекватный иммунный ответ на факторы среды во взрослом периоде, например в виде бронхиальной астмы и иных ви-

дов аллергии. Формирование «бережливого фенотипа» в виде избыточной массы тела и метаболических расстройств у людей, родившихся с выраженным дефицитом массы тела, также связывают с нарушением нейроиммунных взаимоотношений на ранних этапах онтогенеза [21]. У потомства крыс, получавших эндотоксин во время беременности, в постнатальный период выявлено снижение числа дофаминергических нейронов в нигростриальной системе мозга и изменение двигательной активности [22], увеличение предпочтения к потреблению алкоголя [23]. У животных с повышенным содержанием цитокинов из-за эндогенного воспаления в пренатальный период, в период взрослой жизни изменялась сенсомоторная реакция на стимулы (предымпulseное торможение), что рассматривалось как риск развития аутизма и шизофрении [24]. Увеличение уровня ИЛ-6 на поздних этапах эмбрионального развития вызывает формирование во взрослом возрасте аномалий развития гиппокампа и снижение рабочей памяти [25], изменение социального поведения [26].

На основании лонгитудинального исследования 4500 детей в возрасте от 9 до 18 лет показано, что дети с максимальными показателями ИЛ-6 в периферической крови в два раза чаще страдали от депрессий и психозов, чем дети из группы с минимальным уровнем данного цитокина [27].

В исследовании F.M. Sonmez et al. [28] продемонстрирована возможность противоэпилептических препаратов снижать уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови и влиять на производство и уровень некоторых цитокинов. Показано, что применение вальпроевой кислоты и топирамата у детей препубертатного периода с идиопатической генерализованной и парциальной эпилепсией способствует снижению у них исходно высокого уровня ИЛ-10 при минимальном изменении провоспалительных цитокинов.

Дисбаланс цитокинов в периферической крови может быть ассоциирован не только с изменением функции мозговых структур, но и с состоянием сосудистого тонуса, особенно

в подростковый период. Показано, что увеличение уровня ИЛ-10 может рассматриваться как информативный признак артериальной гипертензии у подростков [29]. По степени нарушения биоэлектrogenеза головного мозга как отражению нейропатии при прогрессировании инсулинонезависимого сахарного диабета можно прогнозировать определенные виды иммунных нарушений. У таких пациентов наличие слабо выраженного, десинхронного альфа-ритма электроэнцефалограммы (ЭЭГ) ассоциировано с усилением симпатической активности, повышением уровня цитотоксических Т-лимфоцитов с рецепторами CD8+ и CD16+ и содержания ИЛ-10 в крови, что в целом рассматривается как признаки прогрессирования нейроиммунных нарушений при данном виде патологии [30].

Провоспалительные цитокины могут играть важную роль в генезе психоэмоциональных расстройств у человека и во взрослом периоде. Показано, что введение провоспалительных цитокинов с терапевтической целью вызывает симптомы депрессии у людей. Подобная депрессия происходит на фоне снижения уровня серотонина и нарушения обмена кортикостероидов [31]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, в спинномозговой жидкости может подтверждать инфекционный характер возникновения энцефалопатии и эпизодов бессудорожной эпилептической активности, регистрируемой на ЭЭГ, после перенесенной инфекции на примере гриппа [32].

В работе S.L. Master et al. показано, что люди, которые более успешно использовали свой эмоциональный ресурс при распознавании и преодолении стрессовой нагрузки («emotional approach coping»), имели более латерализованный нейрофизиологический профиль по данным ЭЭГ (более выраженная мощность ЭЭГ-ритмов в левой фронтальной области) и более низкие уровни ФНО-альфа и ИЛ-6 в слюне. Авторы считают, что адекватное эмоциональное реагирование в сочетании с когнитивными стратегиями преодоления стресса

могут обуславливать также сохранение оптимального уровня провоспалительных цитокинов в стрессовой ситуации [33].

Дефицит секреции ИЛ-6 также влечет формирование ряда патологических феноменов. Так, выявлено, что дефицит ИЛ-6 обуславливает снижение уровня нейропротективных антиоксидантов, способствующее усилению окислительного стресса, признаки которого регистрировали в ткани ствола головного мозга при воспалении [34]. В эксперименте также показано, что мыши с дефицитом ИЛ-6 вследствие наличия нулевой мутации соответствующего гена демонстрировали низкие уровни двигательной и познавательной активности, а также более высокий уровень эмоциональной реактивности в сравнении с мышами из группы контроля, у которых был нормальный уровень ИЛ-6 [35]. Реактивность нейровегетативной системы, обеспечивающей эффективную биологическую обратную связь при биоуправлении показателями variability сердечного ритма, также зависит от исходного уровня ИЛ-6 в периферической крови. Показано, что при относительном дефиците ИЛ-6 в крови у людей сеанс биоуправления менее успешен, что проявляется в меньшем приросте общей мощности variability сердечного ритма и более высокой симпатической активности, чем у людей с оптимальным уровнем данного цитокина [36].

Значимость ИЛ-6 и ИЛ-10 в поддержании нейроиммунного статуса в зависимости от климатогеографических условий проживания человека. Вопросы изменения содержания цитокинов в крови и взаимосвязи данных показателей с активностью ЦНС в дискомфортных условиях проживания человека на сегодняшний день остаются открытыми. Дети и подростки Заполярья развиваются в особых климатогеографических и социально-психологических условиях, что отражается на особенностях формирования у них биоэлектrogenеза головного мозга [37–40]. Показано, что у подростков Ненецкого автономного округа чаще встречается тип дезорганизованной альфа-активности

ЭЭГ и повышенной активности дизэнцефальных структур в сравнении с подростками приполярной территории. При этом у подростков Заполярья выявлен широкий размах колебаний ИЛ-6 с крайне низкими и относительно высокими значениями. У лиц со слабо выраженным основным ритмом ЭЭГ отмечены более высокие уровни ИЛ-6 в сравнении с лицами с организованным типом ЭЭГ. У подростков с дезорганизованной альфа-активностью ЭЭГ и повышенной активностью дизэнцефальных структур мозга более часто встречаются случаи высокого содержания ИЛ-10 на фоне относительно низких концентраций ИЛ-6 [41]. Мы предполагаем, что у неврологически здоровых подростков с пароксизмальными феноменами ЭЭГ относительное повышение уровня ИЛ-10 при оптимальном уровне ИЛ-6 в крови может на определенном этапе возрастного становления выполнять протективную роль в плане снижения риска эпилептогенеза.

Показано, что у взрослых жителей Европейского Севера с возрастом регистрируется увеличение содержания провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, достигая максимума в возрастной группе 75–89 лет, на фоне стабильного уровня ИЛ-10 [42, с. 36–38]. Подобная динамика цитокинов обусловлена возрастным накоплением эффектов патологии (атеросклероз, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия). Однако не исключается и адаптивная роль повышенных концентраций ИЛ-6, который участвует в процессах мобилизации энергетических ресурсов, при восстановлении после повреждения и напряжения регуляторных систем организма [42, с. 38]. Возможный компенсаторно-приспособительный характер дисбаланса уровней провоспалительных цитокинов также отмечен на примере изучения якутской популяции человека [43]. Повышению содержания лимфоцитов с рецепторами к апоптозу соответствует увеличение уровней провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, и снижение уровня ИЛ-10 [44]. У жителей Ненецкого автономного округа с признака-

ми высокой активности лимфопрлиферации регистрировали увеличение общего числа лимфоцитов, активированных цитотоксических клеток и реагинов на фоне снижения содержания ИЛ-10 [45].

Отмечено, что у взрослых жителей Крайнего Севера (на примере жителей Нового Уренгоя) нарушение характера питания, независимо от исходной массы тела, сопровождается повышением в крови провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6. При проведении лечебных мероприятий, направленных на снижение проявления метаболического синдрома у северян, ориентируются на динамику содержания ИЛ-6 в крови, и при его повышении судят о неэффективности проводимых мероприятий [46].

Изменяющиеся климатические и определенные географические условия проживания людей вызывают эффекты деканализации и повышение в данных популяциях полиморфизма генов, определяющих секрецию регуляторных цитокинов. Например, при оценке межпопуляционной вариабельности частот аллелей генов про- и противовоспалительных цитокинов среди множества представителей этнических групп от экватора до полярных широт показано, что полиморфизм гена rs1800896 ИЛ-10 прямо зависит от долготы местности по Гринвичу, от степени разброса температур атмосферного воздуха [47].

Степень активности цитокинов как маркеров поражения нервной системы выражена по-разному у лиц различных этнических групп. Так, в работе А.Н. Хусаиновой показано, что наличие определенных полиморфных локусов генов, кодирующих секрецию ИЛ-6 и ИЛ-10, в большей степени характеризует риск развития рассеянного склероза у русских жителей, чем у татар, проживающих в Башкирии. У татар риск развития данного заболевания связан с полиморфизмом генов, кодирующих секрецию других цитокинов [48]. Другими словами, выраженность иммунного ответа с участием определенных цитокинов может по-разному проявляться у жителей в зависимости от вида местности, их этнической принадлежности и степени изменения климата.

Заключение. Итак, к настоящему времени имеется достаточно сведений о роли цитокинов в формировании нервной системы на ранних этапах онтогенеза, в том числе на пренатальном этапе, полученных в эксперименте на животных. Установлен факт отдаленного влияния дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, сформированного на ранних этапах онтогенеза, на функционирование ЦНС организма в детском, подростковом и зрелом возрасте. Роль цитокинов в становлении биоэлектrogenеза головного мозга у лиц в период пубертата, особенно у неврологически здоровых людей, освещена недостаточно системно

и нуждается в последующем внимании исследователей. Перспективным направлением может быть продолжение развития экологической нейрoиммунологии, в рамках которой роль цитокинов в возрастном становлении нейрофизиологических механизмов регуляции организма человека в дискомфортных условиях среды обитания требует дальнейшего изучения и осмысления. Изучение роли цитокинов во взаимосвязи с особенностями психонейрофизиологического статуса северян позволит расширить представления об иммунологических механизмах формирования региональной патологии нервных заболеваний на Севере.

Список литературы

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины: учеб. пособие. СПб., 2008. 552 с.
2. Росси Ж.-Ф. Интерлейкин-6 как терапевтическая мишень при иммунопатологии и онкологических заболеваниях // Иммунология гемопозза. 2012. Т. 10, № 2. С. 8–35.
3. Зубарева О.Е., Клименко В.М. Повышение уровня провоспалительных цитокинов в раннем возрасте как фактор риска развития нервной и психической патологии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2011. Т. 97, № 10. С. 1048–1059.
4. Миллюхина И.В., Карпенко М.Н., Тимофеева А.А., Клименко В.М., Скоромец А.А. Уровень интерлейкина-10 в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости пациентов с болезнью Паркинсона // Неврол. журн. 2013. № 5. С. 27–30.
5. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. 2-е изд. М., 2008. 512 с.
6. Benedict C., Scheller J., Rose-John S., Born J., Marshall L. Enhancing Influence of Intranasal Interleukin-6 on Slow-Wave Activity and Memory Consolidation During Sleep // FASEB J. 2009. Vol. 23, № 10. P. 3629–3636.
7. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S., Harris T.H., Kipnis J. Structural and Functional Features of Central Nervous System Lymphatic Vessels // Nature. 2015. Vol. 523, № 7560. P. 337–341.
8. Chen C.C., Manning A.M. TGF-beta 1, IL-10 and IL-4 Differentially Modulate the Cytokine-Induced Expression of IL-6 and IL-8 in Human Endothelial Cells // Cytokine. 1996. Vol. 8, № 1. P. 58–65.
9. Arimoto T., Choi D.Y., Lu X., Liu M., Nguyen X.V., Zheng N., Stewart C.A., Kim H.C., Bing G. Interleukin-10 Protects Against Inflammation-Mediated Degeneration of Dopaminergic Neurons in Substantia Nigra // Neurobiol. Aging. 2007. Vol. 28, № 6. P. 894–906.
10. Бодиенкова Г.М., Титова Ж.В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии // Успехи соврем. естествознания. 2015. № 1. С. 616–620.
11. Годухин О.В., Левин С.Г., Парнышкова Е.Ю. Влияние интерлейкина-10 на развитие эпилептиформной активности в гиппокампе, индуцируемой кратковременной гипоксией, биккуллином и электрическим киндлингом // Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова. 2008. № 3. С. 351–358.
12. Туровская М.В., Туровский Е.А., Кононов А.В., Зинченко В.П. Кратковременная гипоксия вызывает селективную гибель ГАМК-ергических нейронов // Биол. мембраны. 2013. Т. 30, № 5–6. С. 479.
13. Yoon B.H., Park C.-W., Chaiworapongsa T. Intrauterine Infection and the Development of Cerebral Palsy // BJOG. 2003. Vol. 110, № 20. P. 124–127.

14. Лебедева О.В., Черкасов Н.С., Манжуева О.С. Значение системы цитокинов в иммунопатогенезе перинатальных осложнений у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Вопр. практ. педиатрии. 2012. № 2. С. 9–13.
15. Seghaye M.-C., Heyl W., Grabitz R.G., Schumacher K., von Bernuth G., Rath W., Duchateau J. The Production of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Neonates Assessed by Stimulated Whole Cord Blood Culture and by Plasma Levels at Birth // Biol. Neonate. 1998. Vol. 73, № 4. P. 220–227.
16. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Симбирцев А.С., Котов А.Ю., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Долгов В.В., Липагина А.А., Асмолова Г.А., Бахтиян К.К., Карачунская Е.М., Солдатова И.Г., Полякова О.В. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей // Int. J. Immunorehabilitation. 2000. Vol. 2, № 1. P. 175–185.
17. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода // Педиатрия. 2007. № 86 (1). С. 116–118.
18. Resch B., Radinger A., Mannhalter C., Binder A., Haas J., Müller W.D. Interleukin-6 G (-174)C Polymorphism Is Associated with Mental Retardation in Cystic Periventricular Leucomalacia in Preterm Infants // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2009. Vol. 94, № 4. P. F304–F306.
19. Гараев В.Р., Горелик Ю.В., Любименко В.А., Шабалов Н.П., Клименко В.М. Провоспалительные цитокины в крови и повторная судорожная активность у доношенных новорожденных с церебральной ишемией // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. 2013. № 2. С. 33–37.
20. Harré E.M., Galic M.A., Mouihate A., Noorbakhsh F., Pittman Q.J. Neonatal Inflammation Produces Selective Behavioural Deficits and Alters N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunit mRNA in the Adult Rat Brain // Eur. J. Neurosci. 2008. Vol. 27, № 3. P. 644–653.
21. Bilbo S.D., Schwarz J.M. Early-Life Programming of Later-Life Brain and Behavior: A Critical Role for the Immune System // Front. Behav. Neurosci. 2009. Vol. 3. P. 14.
22. Ling Z., Zhu Y., Tong C.W., Snyder J.A., Lipton J.W., Carvey P.M. Prenatal Lipopolysaccharide Does Not Accelerate Progressive Dopamine Neuron Loss in the Rat as a Result of Normal Aging // Exp. Neurol. 2009. Vol. 216, № 2. P. 312–320.
23. Liu X., Lee J.G., Yee S.K., Bresee C.J., Poland R.E., Pechnick R.N. Endotoxin Exposure *in utero* Increases Ethanol Consumption in Adult Male Offspring // Neuroreport. 2004. Vol. 15, № 1. P. 203–206.
24. Smith S.E., Li J., Garbett K., Mirnic K., Patterson P.H. Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development Through Interleukin-6 // J. Neurosci. 2007. Vol. 27, № 40. P. 10695–10702.
25. Samuelsson A.M., Jennische E., Hansson H.A., Holmäng A. Prenatal Exposure to Interleukin-6 Results in Inflammatory Neurodegeneration in Hippocampus with NMDA/GABA (A) Dysregulation and Impaired Spatial Learning // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2006. Vol. 290, № 5. P. 1345–1356.
26. Parker-Athill E., Luo D., Bailey A., Giunta B., Tian J., Shytle R.D., Murphy T., Legradi G., Tan J. Flavonoids, a Prenatal Prophylaxis Via Targeting JAK2/STAT3 Signaling to Oppose IL-6/MIA Associated Autism // J. Neuroimmunol. 2009. Vol. 217, № 1–2. P. 20–27.
27. Khandaker G.M., Pearson R.M., Zammit S., Lewis G., Jones P.B. Association of Serum Interleukin-6 and C-Reactive Protein in Childhood with Depression and Psychosis in Young Adult Life: A Population-Based Longitudinal Study // JAMA Psychiatry. 2014. Vol. 71, № 10. P. 1121–1128.
28. Sonmez F.M., Serin H.M., Alver A., Aliyazicioglu R., Cansu A., Gamze C., Zaman D. Blood Levels of Cytokines in Children with Idiopathic Partial and Generalized Epilepsy // Seizure. 2013. Vol. 22, № 7. P. 517–521.
29. Слободян О.И. Интерлейкины как маркеры поражения сосудов при артериальной гипертензии у детей и подростков // Перинатология и педиатрия. 2012. № 2. С. 99.
30. Пат. № 2459577 РФ. Способ прогноза нейроиммунных нарушений при инсулиннезависимом сахарном диабете / Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В., Дёмин Д.Б., Ставинская О.А., Полетаева А.В. Правообладатель ИФПА УрО РАН. Оpubл. 27.08.2012, Бюл. № 24.
31. Wilson D.R., Warise L. Cytokines and Their Role in Depression // Perspect. Psychiatr. Care. 2008. Vol. 44, № 4. P. 285–289.
32. Une H., Uehara T., Tateishi T., Shigetou H., Oyagi Y., Kira J. Case of Non-Convulsive Status Epilepticus After Influenza Virus B Infection // Rinsho Shinkeigaku. 2014. Vol. 54, № 3. P. 227–230.

33. *Master S.L., Amodio D.M., Stanton A.L., Yee C.M., Hilmert C.J., Taylor S.E.* Neurobiological Correlates of Coping Through Emotional Approach // *Brain Behav. Immun.* 2009. Vol. 23, № 1. P. 27–35.
34. *Penkowa M., Hidalgo J.* IL-6 Deficiency Leads to Reduced Metallothionein-I+II Expression and Increased Oxidative Stress in the Brain Stem After 6-Aminonicotinamide Treatment // *Exp. Neurol.* 2000. Vol. 163, № 1. P. 72–84.
35. *Armario A., Hernandez J., Bluethmann H., Hidalgo J.* IL-6 Deficiency Leads to Increased Emotionality in Mice: Evidence in Transgenic Mice Carrying a Null Mutation for IL-6 // *J. Neuroimmunol.* 1998. Vol. 92, № 1–2. P. 160–169.
36. Пат. 2557536 RU. Способ прогноза успешности биоуправления параметрами variability сердечного ритма с учетом уровня интерлейкина-6 в периферической крови / Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В., Дёмин Д.Б., Ставинская О.А., Балашова С.Н. Правообладатель ИФПА УрО РАН. Оpubл. 20.07.2015, Бюл. № 20.
37. *Иовлева Н.Н., Сороко С.И.* Влияние социальных факторов на личностную социально-психологическую адаптацию и функциональное состояние ЦНС детей-северян // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2015. Т. 101, № 6. С. 731–744.
38. *Дёмин Д.Б., Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В.* Сравнительная оценка изменений структуры ЭЭГ при кардиотренинге у подростков приполярных и заполярных территорий Севера // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2014. Т. 100, № 1. С. 128–138.
39. *Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В.* Распределение уровня постоянного потенциала головного мозга у младших школьников с высокой тревожностью // *Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Медико-биол. науки.* 2015. № 3. С. 30–36.
40. *Джос Ю.С., Грибанов А.В., Багрецова Т.В.* Биоэлектрическая активность головного мозга у детей-северян 9–10 лет при различной длительности светового дня // *Экология человека.* 2014. № 7. С. 37–43.
41. *Поскотинова Л.В., Галашева З.В., Дёмин Д.Б., Кривоногова Е.В., Ставинская О.А., Балашова С.Н.* Показатели электроэнцефалограммы и уровни интерлейкинов в крови у подростков-северян 15–17 лет // *Вестн. урал. мед. акад. науки.* 2014. № 3(49). С. 84–86.
42. *Добродеева Л.К., Сергеева Е.В.* Состояние иммунной системы в процессе старения. Екатеринбург, 2014. 136 с.
43. *Шатунов А.Ю., Кривошапкин В.Г.* Уровни цитокинов в крови лиц, проживающих в условиях Крайнего Севера (исследование якутской популяции) // *Дальневост. мед. журн.* 1999. № 3. С. 39–42.
44. *Ставинская О.А., Травникова О.Е.* Активность апоптоза клеток крови жителей Ненецкого автономного округа // *Экология человека.* 2010. № 5. С. 59–64.
45. *Репина В.П.* Пролиферативная активность клеток крови у жителей Ненецкого автономного округа // *Экология человека.* 2010. № 5. С. 51–54.
46. *Петров И.М.* Эффективность интервенционных профилактических программ в лечении метаболического синдрома у жителей Крайнего Севера: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень, 2015. 40 с.
47. *Чердниченко А.А., Трифонова Е.А., Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Степанов В.А.* Связь полиморфизма генов цитокинов и их рецепторов в популяциях человека с климатическими и географическими факторами // *Генетика.* 2014. Т. 50, № 10. С. 1254–1258.
48. *Хусаинова А.Н.* Молекулярно-генетическое исследование рассеянного склероза: полиморфизм генов цитокиновой сети: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2012. 24 с.

References

1. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny* [Cytokines]. St. Petersburg, 2008. 552 p.
2. Rossi J.-F. Interleukin-6 как терапевтическая мишень при иммунопатологии и онкологических заболеваниях [Interleukin-6 as a Therapeutic Target for Dysimmune Disease and Cancer]. *Immunologiya gemopoeza*, 2012, vol. 10, no. 2, pp. 8–35.

3. Zubareva O.E., Klimentko V.M. Povyshenie urovnya provospalitel'nykh tsitokinov v rannem vozraste kak faktor riska razvitiya nervnoy i psikhicheskoy patologii [Elevation of Proinflammatory Cytokines Level at Early Age as the Risk Factor of Neurological and Mental Pathology Development]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2011, vol. 97, no. 10, pp. 1048–1059.
4. Milyukhina I.V., Karpenko M.N., Timofeeva A.A., Klimentko V.M., Skoromets A.A. Uroven' interleykina-10 v syvorotke krovi i tserebrospinal'noy zhidkosti patsientov s boleznyu Parkinsona [The Level of Interleukin-10 in Serum and Cerebrospinal Fluid in Patients with Parkinson's Disease]. *Nevrologicheskiy zhurnal*, 2013, no. 5, pp. 27–30.
5. Pal'tsev M.A., Kvetnoy I.M. *Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii* [A Guide to Neuroimmune Endocrinology]. 2nd ed. Moscow, 2008. 512 p.
6. Benedict C., Scheller J., Rose-John S., Born J., Marshall L. Enhancing Influence of Intranasal Interleukin-6 on Slow-Wave Activity and Memory Consolidation During Sleep. *FASEB J.*, 2009, vol. 23, no. 10, pp. 3629–3636.
7. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S., Harris T.H., Kipnis J. Structural and Functional Features of Central Nervous System Lymphatic Vessels. *Nature*, 2015, vol. 523, no. 7560, pp. 337–341.
8. Chen C.C., Manning A.M. TGF-Beta 1, IL-10 and IL-4 Differentially Modulate the Cytokine-Induced Expression of IL-6 and IL-8 in Human Endothelial Cells. *Cytokine*, 1996, vol. 8, no. 1, pp. 58–65.
9. Arimoto T., Choi D.Y., Lu X., Liu M., Nguyen X.V., Zheng N., Stewart C.A., Kim H.C., Bing G. Interleukin-10 Protects Against Inflammation-Mediated Degeneration of Dopaminergic Neurons in Substantia Nigra. *Neurobiol. Aging*, 2007, vol. 28, no. 6, pp. 894–906.
10. Bodienkova G.M., Titova Zh.V. Rol' polimorfizma i ekspresii otdel'nykh genov tsitokinov v formirovaniy patologii [Polymorphism and Cytokine Gene Expression in the Formation of Pathology (Review)]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2015, no. 1, pp. 616–620.
11. Godukhin O.V., Levin S.G., Parnyshkova E.Yu. Vliyanie interleykina-10 na razvitie epileptiformnoy aktivnosti v gippokampe, indutsiruemoi kratkovremennoy gipoksii, bikukullinom i elektricheskim kindlingom [The Effect of IL-10 on the Development of Epileptiform Activity in the Hippocampus Induced by Transient Hypoxia, Bicuculline and Electrical Kindling]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*, 2008, no. 3, pp. 351–358.
12. Turovskaya M.V., Turovskiy E.A., Kononov A.V., Zinchenko V.P. Kratkovremennaya gipoksiya vyzyvaet selektivnyuyu gibel' GAMK-ergicheskikh neyronov [Acute Hypoxia Causes Selective Death of GABAergic Neurons]. *Biologicheskie membrany*, 2013, vol. 30, no. 5–6, p. 479.
13. Yoon B.H., Park C.-W., Chaiworapongsa T. Intrauterine Infection and the Development of Cerebral Palsy. *BJOG*, 2003, vol. 110, suppl. 20, pp. 124–127.
14. Lebedeva O.V., Cherkasov N.S., Manzhieva O.S. Znachenie sistemy tsitokinov v immunopatogeneze perinatal'nykh oslozhneniy u novorozhdennykh s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela [The Significance of the Cytokine System in the Pathogenesis of Perinatal Complications in the Neonate with Very Low and Extremely Low Body Weight]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*, 2012, no. 2, pp. 9–13.
15. Seghaye M.-C., Heyl W., Grabitz R.G., Schumacher K., von Bernuth G., Rath W., Duchateau J. The Production of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Neonates Assessed by Stimulated Whole Cord Blood Culture and by Plasma Levels at Birth. *Biol. Neonate*, 1998, vol. 73, no. 4, pp. 220–227.
16. Volodin N.N., Degtyareva M.V., Simbirtsev A.S., Kotov A.Yu., Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Dolgov V.V., Lipagina A.A., Asmolova G.A., Bakhtikyan K.K., Karachunskaya E.M., Soldatova I.G., Polyakova O.V. Rol' pro- i protivovospalitel'nykh tsitokinov v immunnoy adaptatsii novorozhdennykh detey [The Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in the Immune Adaptation of Neonates]. *Int. J. Immunorehabilitation*, 2000, vol. 2, no. 1, pp. 175–185.
17. Aleksandrova Yu.N. Rol' sistemy tsitokinov v patologii perinatal'nogo perioda [The Role of the Cytokine System in Perinatal Pathology]. *Pediatriya*, 2007, vol. 86, no. 1, pp. 116–118.
18. Resch B., Radinger A., Mannhalter C., Binder A., Haas J., Müller W.D. Interleukin-6 G (-174)C Polymorphism Is Associated with Mental Retardation in Cystic Periventricular Leucomalacia in Preterm Infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2009, vol. 94, no. 4, pp. F304–F306.

19. Garaev V.R., Gorelik Yu.V., Lyubimenko V.A., Shabalov N.P., Klimenko V.M. Provospalitel'nye tsitokiny v krovi i povtornaya sudorozhnaya aktivnost' u donoshennykh novorozhdennykh s tserebral'noy ishemiei [Pro-Inflammatory Cytokines in the Blood and Re seizure Activity in Full-Term Newborns with Cerebral Ischemia]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2013, no. 2, pp. 33–37.
20. Harré E.M., Galic M.A., Mouihate A., Noorbakhsh F., Pittman Q.J. Neonatal Inflammation Produces Selective Behavioural Deficits and Alters N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunit mRNA in the Adult Rat Brain. *Eur. J. Neurosci.*, 2008, vol. 27, no. 3, pp. 644–653.
21. Bilbo S.D., Schwarz J.M. Early-Life Programming of Later-Life Brain and Behavior: A Critical Role for the Immune System. *Front. Behav. Neurosci.*, 2009, vol. 3, p. 14.
22. Ling Z., Zhu Y., Tong C.W., Snyder J.A., Lipton J.W., Carvey P.M. Prenatal Lipopolysaccharide Does Not Accelerate Progressive Dopamine Neuron Loss in the Rat as a Result of Normal Aging. *Exp. Neurol.*, 2009, vol. 216, no. 2, pp. 312–320.
23. Liu X., Lee J.G., Yee S.K., Bresee C.J., Poland R.E., Pechnick R.N. Endotoxin Exposure *in utero* Increases Ethanol Consumption in Adult Male Offspring. *Neuroreport*, 2004, vol. 15, no. 1, pp. 203–206.
24. Smith S.E., Li J., Garbett K., Mirmics K., Patterson P.H. Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development Through Interleukin-6. *J. Neurosci.*, 2007, vol. 27, no. 40, pp. 10695–10702.
25. Samuelsson A.M., Jennische E., Hansson H.A., Holmäng A. Prenatal Exposure to Interleukin-6 Results in Inflammatory Neurodegeneration in Hippocampus with NMDA/GABA (A) Dysregulation and Impaired Spatial Learning. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2006, vol. 290, no. 5, pp. 1345–1356.
26. Parker-Athill E., Luo D., Bailey A., Giunta B., Tian J., Shytle R.D., Murphy T., Legradi G., Tan J. Flavonoids, a Prenatal Prophylaxis Via Targeting JAK2/STAT3 Signaling to Oppose IL-6/MIA Associated Autism. *J. Neuroimmunol.*, 2009, vol. 217, no. 1–2, pp. 20–27.
27. Khandaker G.M., Pearson R.M., Zammit S., Lewis G., Jones P.B. Association of Serum Interleukin-6 and C-Reactive Protein in Childhood with Depression and Psychosis in Young Adult Life: A Population-Based Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*, 2014, vol. 71, no. 10, pp. 1121–1128.
28. Sonmez F.M., Serin H.M., Alver A., Aliyazicioglu R., Cansu A., Gamze C., Zaman D. Blood Levels of Cytokines in Children with Idiopathic Partial and Generalized Epilepsy. *Seizure*, 2013, vol. 22, no. 7, pp. 517–521.
29. Slobodyan O.I. Interleukiny kak markery porazheniya sosudov pri arterial'noy gipertenzii u detey i podrostkov [Interleukins as Markers of Vascular Affection at Arterial Hypertension in Children and Adolescents]. *Perinatologiya i pediatriya*, 2012, no. 2, p. 99.
30. Poskotinova L.V., Krivonogova E.V., Demin D.B., Stavinskaya O.A., Poletaeva A.V. *Sposob prognoza neyroimmunnykh narusheniy pri insulinnezavisimom sakharnom diabete* [The Method of Predicting Neuroimmunological Disorders in Insulin-Independent Diabetes Mellitus]. Patent RF, no. 2459577, 2012.
31. Wilson D.R., Warise L. Cytokines and Their Role in Depression. *Perspect. Psychiatr. Care*, 2008, vol. 44, no. 4, pp. 285–289.
32. Une H., Uehara T., Tateishi T., Shigetou H., Oyagi Y., Kira J. Case of Non-Convulsive Status Epilepticus After Influenza Virus B Infection. *Rinsho Shinkeigaku*, 2014, vol. 54, no. 3, pp. 227–230.
33. Master S.L., Amodio D.M., Stanton A.L., Yee C.M., Hilmert C.J., Taylor S.E. Neurobiological Correlates of Coping Through Emotional Approach. *Brain Behav. Immun.*, 2009, vol. 23, no. 1, pp. 27–35.
34. Penkowa M., Hidalgo J. IL-6 Deficiency Leads to Reduced Metallothionein-I+II Expression and Increased Oxidative Stress in the Brain Stem After 6-Aminonicotinamide Treatment. *Exp. Neurol.*, 2000, vol. 163, no. 1, pp. 72–84.
35. Armario A., Hernandez J., Bluethmann H., Hidalgo J. IL-6 Deficiency Leads to Increased Emotionality in Mice: Evidence in Transgenic Mice Carrying a Null Mutation for IL-6. *J. Neuroimmunol.*, 1998, vol. 92, no. 1–2, pp. 160–169.
36. Poskotinova L.V., Krivonogova E.V., Demin D.B., Stavinskaya O.A., Balashova S.N. *Sposob prognoza uspeshnosti bioupravleniya parametrami variabel'nosti serdechnogo ritma s uchetom urovnya interleykina-6 v perifericheskoy krovi* [The Method of Predicting the Efficiency of Heart Rate Variability Biofeedback Taking into Account the Level of Interleukin-6 in the Peripheral Blood]. Patent RU, no. 2557536, 2015.

37. Iovleva N.N., Soroko S.I. Vliyanie sotsial'nykh faktorov na lichnostnuyu sotsial'no-psikhologicheskuyu adaptatsiyu i funktsional'noe sostoyanie TsNS detey-severyan [Influence of Social Factors on Personal Social and Psychological Adaptation and Functional State of the CNS in Northern Children]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2015, vol. 101, no. 6, pp. 731–744.

38. Demin D.B., Poskotinova L.V., Krivonogova E.V. Sravnitel'naya otsenka izmeneniy struktury EEG pri kardiotreninge u podrostkov pripolyarnykh i zapolyarnykh territoriy Severa [Comparison of Electroencephalogram Changes at Cardiovascular Training in Adolescents of Subpolar and Polar Northern Territories]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2014, vol. 100, no. 1, pp. 128–138.

39. Nekhoroshkova A.N., Gribanov A.V. Raspredelenie urovnya postoyannogo potentsiala golovnogogo mozga u mladshikh shkol'nikov s vysokoy trevozhnost'yu [Distribution of DC Potential Level in Primary School Children with High Level of Anxiety]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki*, 2015, no. 3, pp. 30–36.

40. Dzhos Yu.S., Gribanov A.V., Bagretsova T.V. Bioelektricheskaya aktivnost' golovnogogo mozga u detey-severyan 9–10 let pri razlichnoy dlitel'nosti svetovogo dnya [Brain Bioelectrical Activity in Northern Children Aged 9–10 Years by Different Day Length]. *Ekologiya cheloveka*, 2014, no. 7, pp. 37–43.

41. Poskotinova L.V., Galasheva Z.V., Demin D.B., Krivonogova E.V., Stavinskaya O.A., Balashova S.N. Pokazateli elektroentsefalogrammy i urovni interleykinov v krovi u podrostkov-severyan 15–17 let [Electroencephalogram Indicators and Interleukins Serum Levels in Adolescents-Northerners 15–17 Years]. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2014, no. 3(49), pp. 84–86.

42. Dobrodeeva L.K., Sergeeva E.V. *Sostoyanie immunnogo sistema v protsesse stareniya* [The State of the Immune System During Ageing]. Yekaterinburg, 2014. 136 p.

43. Shatunov A.Yu., Krivoschapkin V.G. Urovni tsitokinov v krovi lits, prozhivayushchikh v usloviyakh Kraynego Severa (issledovanie yakutskoy populyatsii) [Blood Cytokine Levels in People Living in the Conditions of the Far North (a Survey on Yakut Population)]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*, 1999, no. 3, pp. 39–42.

44. Stavinskaya O.A., Travnikova O.E. Aktivnost' apoptoza kletok krovi zhiteley Nenetskogo avtonomnogo okruga [Apoptotic Activity of Blood Cells in the Inhabitants of the Nenets Autonomous Area]. *Ekologiya cheloveka*, 2010, no. 5, pp. 59–64.

45. Repina V.P. Proliferativnaya aktivnost' kletok krovi u zhiteley Nenetskogo avtonomnogo okruga [Proliferative Activity of Blood Cells in the Inhabitants of the Nenets Autonomous Area]. *Ekologiya cheloveka*, 2010, no. 5, pp. 51–54.

46. Petrov I.M. *Effektivnost' interventsiy i profilakticheskikh programm v lechenii metabolicheskogo sindroma u zhiteley Kraynego Severa*: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk [The Effectiveness of Intervention and Prevention Programmes in the Treatment of Metabolic Syndrome in the Inhabitants of the Far North: Dr. Med. Sci. Diss. Abs.]. Tyumen, 2015. 40 p.

47. Cherednichenko A.A., Trifonova E.A., Vagaytseva K.V., Bocharova A.V., Stepanov V.A. Association of the Genetic Polymorphism of Cytokines and Their Receptors with Climate and Geographic Factors in Human Populations. *RUGE*, 2014, vol. 50, no. 10, pp. 1112–1116.

48. Khusainova A.N. *Molekulyarno-geneticheskoe issledovanie rasseyannogo skleroza: polimorfizm genov tsitokinovoy seti*: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk [Molecular Genetic Testing of Multiple Sclerosis: Gene Polymorphism of Cytokine Network: Cand. Biol. Sci. Diss. Abs.]. Ufa, 2012. 24 p.

*Federal Centre for Integrated Arctic Research, Russian Academy of Sciences (Arkhangelsk, Russian Federation)

**Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov (Arkhangelsk, Russian Federation)

**THE ROLE OF INTERLEUKIN-6 AND INTERLEUKIN-10 IN THE NERVOUS SYSTEM FUNCTION
AT THE EARLY AND MATURE STAGES OF ONTOGENY**

This paper presents a review of literature on the physiological role of pro- and anti-inflammatory cytokines, predominantly interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10), in the functioning of the nervous system during different age periods. It is shown here that both deficient and excessive secretion of cytokines in the peripheral blood and brain structures in humans and animals at the early stages of ontogeny determines its further cognitive and emotional development as well as the risk of pathology of the central nervous system during the pre- and postnatal periods, adolescence and mature age. Further, pathological conditions are pointed out, whose development can be attributed to a possible role of neuro-immune disorders, including those formed at the early stages of ontogeny: cerebral palsy, autism, schizophrenia, hyperactivity, depression, psychosis, epilepsy, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, meningitis, stroke and diabetes. It has been shown that the success of biofeedback of the autonomic regulation of cardiac activity in humans depends on the IL-6 level in the peripheral blood. In addition, we summarized literature data on the state of pro- and anti-inflammatory cytokines in the peripheral blood of northerners and their role in the formation of regional pathology. A possible adaptive role of pro- and anti-inflammatory cytokines, exemplified by IL-6 and IL-10, was identified in the formation of brain activity during adolescence and throughout one's life to maintain homeostasis in the human body in an uncomfortable environment.

Keywords: *cytokines, interleukin-6, interleukin-10, central nervous system.*

Поступила 29.03.2016

Received 29 March 2016

Corresponding author: Liliya Poskotinova, *address:* 249 prosp. Lomonosova, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; *e-mail:* liliya200572@mail.ru