

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-092:612.017.1] + 616.43-009

Самотруева М.А.¹, Ясенявская А.Л.¹, Цибизова А.А.¹, Башкина О.А.¹, Галимзянов Х.М.¹,
Тюренок И.Н.²

НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИНОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, г. Астрахань;
²ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131,
г. Волгоград

В обзоре рассмотрены ключевые проблемы развивающейся медико-биологической науки — нейроиммуноэндокринологии. Аргументированы современные представления о нервной регуляции функций иммунной системы, иммунной регуляции нервной системы и механизмах нейроиммуноэндокринных взаимодействий в поддержании динамического гомеостаза. Опираясь на представленный литературный обзор, можно сделать вывод об актуальности изучения принципов интеграции деятельности регуляторных систем и разработки способов фармакологической коррекции нейроиммуноэндокринных нарушений.

Ключевые слова: *нейроиммуноэндокринные взаимодействия; регуляция функций иммунной системы; нейроиммуноэндокринология.*

Для цитирования: Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Тюренок И.Н. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах. Иммунология. 2017; 38(1): 49-59. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59

Samotrueva M.A.¹, Yasenyavskaya A.L.¹, Tsibizova A.A.¹, Bashkina O.A.¹, Galimzyanov H.M.¹, Tyurenkov I.N.²

NEUROIMMUNOENDOCRINOLOGY: MODERN CONCEPTS OF MOLECULAR MECHANISMS

¹Astrakhan State Medical University, 414000, Russia;

²Volgograd state medical university, 400131, Russia

In this review the key problems of emerging biomedical science — neuroimmunoendocrinology were considered. Modern concepts of nervous regulation of the immune system, immune regulation of the nervous system and the mechanisms of neuroimmunoendocrine interactions in maintaining dynamic homeostasis were argued. Based on this review, we can conclude that the study of the principles of integration of regulatory systems and development of ways of pharmacological correction of neuroimmunoendocrine disorders are actual.

Key words: *neuroimmunoendocrine interactions; regulation of immune function; neuroimmunoendocrinology.*

For citation: Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A.A., Bashkina O.A., Galimzyanov H.M., Tyurenkov I.N. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. Immunologiya. 2017; 38(1): 49-59. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59

For correspondence: Samotrueva Marina A., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, E-mail: ms1506@mail.ru.

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Acknowledgments. *The study had no sponsorship.*

Received 04.06.16
Accepted 16.08.18

С позиций современной науки изучение различных аспектов функционирования единой нейроиммуноэндокринной системы — одна из актуальных проблем экспериментальной медицины и биологии. Накоплено значительное число фактов, рассматривающих иммунную систему совместно с нервной и эндокринной как многокомпонентную морфофункциональную общерегуляторную систему [1]. Взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем обеспечивает нормальное функционирование организма, и, несомненно, именно эти три системы поддерживают постоянство среды организма, служа «треугольником гомеостаза» [2—7]. Изучение морфофункциональных основ общих регуляторных реакций, механизмов клеточной сигнализации в формировании связей между различными структурами нейроиммуноэндокринной системы с целью сохранения гомеостаза относится

к одной из фундаментальных задач физиологии и патологии, которая приобрела определенную систематизированную теоретическую базу в последние 20—30 лет [2, 8—11]. Предмет исследования нейроиммуноэндокринологии — изучение экстраиммунных (нервных, гормональных и других гуморальных) механизмов регуляции функций иммунной системы в целостном организме и роли иммунных механизмов в функционировании нейроэндокринной системы [8, 12—15].

Современные тенденции в изучении общих нейроэндокринных, нейрохимических и иммунологических аспектов изменений функционирования организма позволили сформулировать концепцию о взаимообусловленности физиологических и патологических процессов в центральной нервной, иммунной и эндокринной системах [15—21]. Представления о механизмах развития большинства патологических состояний, возникающих в результате воздействия различных факторов, складываются с учетом огромного вклада в этот биологический процесс нейроиммуноэндокринных структурно-функциональных связей, формирующихся в тех органах, в которых сосредоточено наибольшее количество клеток этой системы [9, 22, 23].

Для корреспонденции: Самотруева Марина Александровна, д-р мед. наук, зав. каф. фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии Астраханского государственного медицинского университета, E-mail: ms1506@mail.ru

Структура нейроиммуэндокринной триады, несмотря на жесткую взаимообусловленность всех ее составляющих, имеет элемент иерархии. Краеугольный камень нейроиммуэндокринных взаимодействий — центральная нервная система (ЦНС). Поэтому представляется перспективным изучение механизмов центральной регуляции систем жизнеобеспечения, в том числе и иммунной системы. Это послужит одним из основных условий успешной терапии различных патологий, в развитии которых иммунные нарушения играют определенную роль [16, 24—26].

Данные, подтверждающие влияние мозга на функции иммунной системы, получены еще в 1891 г., когда Савченко И.Г. впервые показал, что перерезка спинного мозга делает голубей восприимчивыми к сибирской язве; аналогичный эффект возникает и при удалении полушарий головного мозга. Впервые были продемонстрированы антигенные свойства мозга Мечниковым И.И. в 1901 г., а позднее доказана цитотоксичность сыворотки крови животного, иммунизированного экстрактом из ткани мозга. Всемирно признанным родоначальником систематических исследований в области иммунофизиологии считается Метальников С.И., который еще в 1925 г. сформулировал идею и поставил вопрос о возможности существования регулирующих влияний нервной системы на защитные функции организма и провел первые эксперименты в этом направлении. Следующим этапом в развитии иммунофизиологии стало изучение иннервации лимфоидных органов в работах Bulloch K. (1985) и Tollefson L. (1989). Важным шагом в изучении данного направления были исследования Bulloch K. (1985), связанные с изучением значения различных нейромедиаторных систем в регуляции иммуногенеза. В 60-х годах XX в. перспективным в разработке данного направления считалось исследование Хиса и Краппа, в котором авторы, используя метод иммунофлуоресценции, пришли к выводу, что при шизофрении имеется атипичный иммуноглобулин, реагирующий с элементами мозговой ткани [15].

По мнению большинства исследователей, иммунитет является диссеминированным мобильным («головным мозгом»). Иммунная система наряду с ЦНС способна распознавать, запоминать и извлекать информацию из памяти. При этом носители функций неврологической памяти — нейроны анализаторной и лимбической систем мозга, а носители функции иммунологической памяти — определенные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, названные лимфоцитами памяти [9, 27, 28].

Многочисленные исследования, как экспериментальные, так и клинические, позволили выявить факторы, посредством которых реализуются межсистемные связи между нервной, иммунной и эндокринной системами при различных состояниях [29].

Существуют несколько способов передачи управляющих сигналов от мозга к иммунной системе: через нейромедиаторные системы; гормональные пути, когда эндокринные железы, подчиняясь сигналам ЦНС, изменяют количество и соотношение выделяемых гормонов и тем самым влияют на функции иммунной системы; а также посредством вовлечения нейропептидных молекул, которые корректируют интенсивность работы клеток и органов иммунной системы [30, 31].

Обнаружено, что различные медиаторы нейроэндокринной системы могут селективно модулировать иммунную систему, влияя на пролиферацию иммунокомпетентных клеток и продукцию ими цитокинов [32]. В то же время выявлены и механизмы обратной связи иммунной и нейроэндокринной систем, реализуемые посредством медиаторов иммунной системы, в первую очередь цитокинов [33].

Представления о механизмах трехсистемного взаимодействия в последние десятилетия значительно расширились в связи с открытием клеток-эффекторов, продуцирующих вещества, которые его осуществляют, и клеток-мишеней, выявленных как в иммунной, так и нейроэндокринной системах

[8—10]. Тесные взаимосвязи трех регуляторных систем происходят в каждом висцеральном органе посредством пептид/аминергических нейронов [34, 35], иммунокомпетентных клеток [36] и апудоцитов [37].

Если проанализировать многочисленные исследования научные школы, то схема нейроиммуэндокринного взаимодействия представляется следующим образом: нейроактивные вещества одним из перечисленных выше путей проникают в иннервируемые ими ткани и влияют на процессы иммуногенеза, при этом изменяя химическое окружение клеток, осуществляющих защиту. Изменения химического состава нейромедиаторов воспринимаются рецепторами на мембранах лимфоцитов, и клетки начинают реагировать на сдвиги в количественном соотношении в окружающей их среде гормонов и нейромедиаторов. Встречаясь с чужеродным белком, клетка отвечает комплексом реакций, при этом в процесс вовлечены другие клетки и синтезируются различные биологически активные факторы. И наоборот, со стороны иммунной системы поступают сигналы, которые ускоряют или замедляют аксональный транспорт в зависимости от химической природы воздействующего фактора. Клетками лимфоидной ткани продуцируются гуморальные факторы, синтезируемые также клетками нервной и эндокринной системы (норадреналин, ацетилхолин, серотонин, вещество Р, соматотропин, кортикотропин, вазопрессин, окситоцин и др.), а в нервной ткани и эндокринной системе секретируются интерлейкины, интерфероны и ряд других медиаторов иммуномодуляции [2, 8, 10, 16, 38].

В иммунорегуляции наиболее значимое корректирующее влияние, по мнению большинства исследователей, оказывают структуры мозга, модулирующие интенсивность иммунного ответа, а именно переднее и заднее гипоталамические поля, гиппокамп, ядра шва, ретикулярная формация среднего мозга, миндалевидный комплекс [32]. Участие в регуляции иммуногенеза коры больших полушарий, перегородки, базальных ядер, а также лимбической системы доказывает взаимосвязь между когнитивными функциями и иммуномодуляцией [39, 40].

Работами последних десятилетий доказана роль центральных нейромедиаторных (серотонинергической, ГАМК-ергической и допаминергической) систем в регуляции функционирования иммунной системы. Установлено, что на мембране иммунокомпетентных клеток имеются специфические рецепторы к глутамату, допамину, серотонину, гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) и др. [1, 15, 32, 41, 42]. При изучении биохимических механизмов реализации действия нейромедиаторов на метаболизм и функциональную активность клеток иммунной системы показано, что передача сигнала происходит через систему циклических нуклеотидов (цГМФ, цАМФ), кальциевые потоки, мембранные АТФ-азы, через сфингомиелиновый путь [3].

Установлено, что активация ГАМК-ергической и допаминергической систем способствует повышению иммунологической реактивности, в то время как стимуляция серотонинергической системы вызывает снижение иммуногенеза [13, 32, 43]. При этом реализация иммуномодулирующего действия нейромедиаторных систем возможна только при целостности гипоталамо-гипофизарного комплекса [3]. Данные, свидетельствующие о наличии NMDA-рецепторов в клетках лимфоцитарной морфологии, подтверждают существование глутаматной регуляции иммунокомпетентных клеток [4].

В последние годы доказана важная роль пептидергических механизмов регуляции в процессах пролиферации и дифференцировки нервных и иммунокомпетентных клеток посредством нейропептидов, пептидов тимуса, миелопептидов (МП) и их синтетических аналогов [13, 15, 33, 44].

Значительный интерес исследователей вызывает изучение роли нейропептидов в регуляции иммунного ответа и непо-

средственно нейроиммунных взаимодействий. Установлено, что нейропептиды содержат до 50 аминокислотных остатков и взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами, при этом размер активного центра, как правило, не превышает 4—5 аминокислотных остатков, остальные же участки нейропептидов выполняют дополнительные функции, например определяют особенности взаимодействия с протеолитическими ферментами. Многочисленные экспериментальные работы свидетельствуют о секреции нейропептидов в кровь клетками гипофиза, надпочечников, щитовидной железы, APUD-системы, а также из периферической нервной системы в иннервируемые ткани (в том числе в лимфоидные). Обнаружение нейропептидных рецепторов наряду со способностью иммунных клеток продуцировать нейропептиды подчеркивает их участие в межсистемных кооперативных реакциях. Нейропептиды регулируют практически все функции ЦНС (болеуязвимость, состояние сон—бодрствование, половое поведение, процессы фиксации информации и др.). Кроме того, нейропептиды управляют вегетативными реакциями организма, регулируя температуру тела, дыхание, артериальное давление, мышечный тонус и т. д. Нейропептиды контролируют стрессиндуцированные изменения иммунной системы, а также опосредуют интегративное взаимодействие иммунной и нервной систем, изменяя, в частности, уровни субпопуляций циркулирующих лимфоцитов и эозинофилов и соответственно цитокинов [10, 32, 45].

Подтверждением важной роли нейропептидной и нейромедиаторной регуляции функций иммунной системы служат исследования, посвященные изучению роли нейропептидов и нейромедиаторов в процессах репарации кожи при инфекционно-воспалительных, аутоиммунных и аллергических заболеваниях [46, 47]. Сложный патогенез заболеваний не ограничивается только воспалением, развившимся в результате воздействия агрессивных экзогенных факторов, но и включает в себя механизмы нейрогенного воспаления с участием нейропептидов. Открытие взаимной связи между иммунологическим и нейрогенным звеньями воспалительной реакции рассматривают как одно из наиболее значимых достижений в клинической пульмонологии и аллергологии. Доказано, что аллергическое воспаление в коже индуцирует нейрональную дисфункцию, таким образом модулируя связанные с воспалением изменения в поврежденных тканях. Имеются также доказательства нейрональной регуляции воспалительных процессов в коже. Кроме того, представлены сведения, что структурные клетки кожи и иммунные клетки экспрессируют нейрональные рецепторы и секретируют нейромедиаторы. Доказано, что нейропептидные рецепторы, рецепторы к цитокинам или рецепторы к хемокинам наряду с гистаминовыми рецепторами играют важную роль в патофизиологии аллергических заболеваний кожи. Нейропептиды, секретируемые сенсорными нейронами кожи, имеют высокое сродство к эпидермальным клеткам, изменяя функции кератиноцитов, клеток Лангерганса, тучных клеток, кожных капиллярных эндотелиальных клеток и иммунных клеток, определяя развитие заболеваний кожи. Во время аллергической реакции клетки кожи не только служат источником нейромедиаторов, но и представляют собой также мишень для действия нейропептидов или нейротрофилов. Это может стать основой для дальнейших исследований по разработке путей нейропептидной и нейромедиаторной фармакокоррекции [48, 49].

Установлено также, что сигналы из ЦНС поступают к органам иммунной системы при участии парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы [10]. Главный вегетативный центр, регулирующий функции иммунной системы, — гипоталамическая область головного мозга [50, 51]. Принципиальная возможность воздействия на интенсивность иммунологических процессов посредством раздражения гипоталамических структур впервые показана

в работе Groote J. и Harris G., которые, раздражая маммиллярные тела и серый бугор гипоталамуса (ГТ), наблюдали торможение иммунных реакций [51]. До сих пор нет единой точки зрения касательно точной локализации иммунорегуляторного центра в гипоталамусе. Так, по данным одних авторов, латеральная часть, а по данным других — медиальная часть преоптической области ГТ служит интегративным центром, регулирующим функции иммунной системы. Однако вполне вероятно, что существует определенная специализация гипоталамических зон в отношении иммунорегуляторных функций. Так, цитотоксичность натуральных киллеров селезенки супрессируется медиальной преоптической частью ГТ через симпатическую иннервацию, а электрическое раздражение латерального ГТ ведет к значительной активации NK-клеток [52]. В то же время при сравнении экспериментальных групп крыс с повреждением вентромедиальной области ГТ и ложнооперированных показано, что эта область может быть воспринимательной иммуногенные сигналы, но не служит центром нейроиммунотензии [9]. В пользу латеральных ядер ГТ свидетельствуют данные, полученные при вживлении в эти структуры электродов, оказывающих под воздействием электрических импульсов стимуляцию ответа на введение Т-зависимых антигенов: эритроцитов барана (ЭБ) и бычьего сывороточного альбумина (БСА). Согласно литературным данным, эта область мозга поддерживает структуру лимфоидных органов и функциональную интеграцию в иммунной системе [52]. При исследовании влияния ирритации подбугорья на титры антител позволили констатировать стимулирующее (или угнетающее при большой силе тока) влияние раздражения ГТ на антителообразование [15]. Результаты экспериментов Paraventricularis N. и Supraopticus N. говорят, что нейроэндокринные отделы гипоталамуса — центр нейроиммуноэндокринной системы [52].

В работах Акмаева И.Г. и соавт., посвященных нейроиммуноэндокринологии гипоталамуса, установлено, что в условиях острого и хронического иммунного стресса, индуцированного введением липополисахарида (ЛПС) *E. coli*, наблюдали изменение всех звеньев нейроиммуноэндокринной сети. При остром иммунном стрессе (однократное введение ЛПС в дозе 250 мкг/100 г) отмечали повышение секреции кортиколиберина, что в итоге приводило к повышению секреции адренкортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе и соответственно кортикостероидов (КС) в надпочечниках. Хроническое введение ЛПС в дозах от 25 до 250 мкг/100 г в течение 13 дней, напротив, угнетало секрецию рилизинг-гормона в ГТ, тогда как секреция АКТГ и КС сохранялась на том же высоком уровне. При этом была повышена секреция медиаторов иммунитета, особенно IL-1. В ходе исследований сделан вывод, что в роли стимулятора АКТГ при хронической гипериммунизации ЛПС выступают цитокины, в частности IL-1 β , секретируемый клетками передней доли гипофиза (ГФ). Секреция цитокинов в клетках передней доли ГФ и в нейронах паравентрикулярного ядра простагландин-зависима и усиливается при действии ЛПС [52, 53].

Нейроэндокринная система — высший регулятор иммуновоспалительных реакций. В частности, пролактин и фактор роста стимулируют рост, дифференцировку и функционирование иммунных клеток. Нейропептиды гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) (АКТГ, кортикотропин, меланоцитстимулирующий гормон, β -эндорфин) оказывают воздействие на лимфоциты посредством глюкокортикоидов и непосредственно, а также индуцируют нервные импульсы, направленные на лимфоидные органы. В этом ряду регуляторов иммунной системы АКТГ-адреналовая ось проявляет себя как антагонист факторов роста и пролактина, которые в свою очередь обладают иммуностимулирующим эффектом [54].

Гипоталамические сигналы передаются через нейромедиаторы, которые воспринимаются рецепторами лимфоидных

клеток, и через систему вторичных передатчиков — циклических нуклеотидов изменяют метаболизм и функциональную активность лимфоцитов. Активацию системы цАМФ связывают со стимуляцией функций лимфоидных клеток, а активацию системы цАМФ — с подавлением их функций. Между лимфоидными клетками и ГТ существует обратная связь, о чем свидетельствует сообщение — включение норадреналина и адреналина в иммунный процесс может индуцироваться продуктами активации макрофагов (например, IL-1) на гипоталамическую область мозга [32].

По данным ряда исследователей, способность клеточных элементов гипоталамуса к нейросекреции и наличие, с одной стороны, связи с отделами нервной и иммунной систем, с другой — с периферическими эндокринными железами благодаря гипоталамо-гипофизарным и парагипофизарным отношениям определяет его роль «дирижера» функционирования всего организма в целом [2, 52].

Модуляция иммунных реакций посредством симпатической нервной системы может осуществляться в результате выброса адреналина в кровь из мозгового слоя надпочечников, высвобождения норадреналина из синапсов и непосредственно синтеза катехоламинов в клетках иммунной системы [55, 56]. Катехоламины, которые выделяют нервные окончания, способны воздействовать на пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток через специфические рецепторы клеточных мембран. Имеются данные и о том, что клетки лимфоидных органов участвуют в поддержании гомеостаза на органном уровне путем выработки биогенных аминов, что определяет возможность их воздействия на другие иммунокомпетентные клетки, в частности те из них, на мембране которых экспрессированы адренорецепторы. Так, после антигенной стимуляции содержание катехоламинов увеличивается в лимфоцитах через сигнальные пути, инициируемые протеинкиназой С, играющей ключевую роль в активации Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток и фагоцитов [57]. По другим данным, катехоламины подавляют пролиферацию Т-клеток, ускоряя дифференцировку Т-супрессоров, что также может вести и к ингибированию антителообразования плазмочитами [55].

Как в стрессе, так и в паренхиме лимфоидных органов имеются нервные окончания из парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Согласно результатам многих исследований, ингибирование ацетилхолинэстеразы в нервной системе супрессирует иммунный ответ, таким образом ацетилхолин играет роль ингибитора иммунной системы. *In vitro* он угнетает пролиферацию спленоцитов, вызванную иммунизацией, но только до начала или сразу по началу экспозиции, когда Т-лимфоциты активируются посредством мускариновых холинэргических рецепторов. И напротив, гуморальный ответ к ЭБ у крыс ингибирует выработку ацетилхолина в ЦНС. Согласно данным других исследователей, ацетилхолин активирует иммуностимуляцию, в частности показано, что во время гуморального иммунного ответа на введение ЭБ (3—6-й день после иммунизации) активность ацетилхолинэстеразы в ГТ и гиппокампе значительно снижалась. Доказано, что ацетилхолин опосредованно стимулирует пролиферацию лимфоцитов в связи с усилением продукции IL-1 и, возможно, интерферона. Как известно, указанные гуморальные факторы оказывают воздействие на пролиферацию и дифференцировку клеток В-звена иммунитета, ускоряя образование зрелых В-лимфоцитов из пре-В-элементов и тем самым стимулируют гуморальный иммунный ответ [32].

Современные данные свидетельствуют о том, что практически все популяции клеток, участвующих в иммунных реакциях, снабжены помимо специфических рецепторов к факторам, реализующим иммунный ответ, к нейромедиаторам, рецепторами к гормонам, что определяет возможность модулирующего влияния этих агентов на функции иммунокомпетентных клеток [12, 58].

Показана зависимость пролиферации лимфоцитов в пер-

вичных и вторичных органах иммунной системы от продукции таких гормонов, как пролактин и гормон роста. Эти гормоны позволяют иммуноцитам отвечать на антигенный стимул и цитокины. Цитокины иммунных клеток индуцируют воспалительные реакции, изменяют нейротрансмиссивную активность нейронов головного мозга и секреторную активность гипофиза. В последующем, как правило, активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы цитокинами ведет к иммуносупрессии [9].

По данным работ последних лет установлено, что гипофиз и эпифиз с помощью особых пептидных биорегуляторов, получивших наименование «цитомедины», контролируют деятельность тимуса. Наличие рецепторов наряду со способностью самих иммунокомпетентных клеток продуцировать цитомедины создает вероятность их участия в межклеточных кооперативных процессах [9, 32]. Проведя аналогию с данными о влиянии нейромедиаторов, можно предположить, что цитомедины воздействуют на иммунные клетки через специфические рецепторы. Так, АКТГ оказывает влияние на функцию макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, усиливает рост и дифференцировку В-клеток в отличие от супрессирующего влияния на антителообразование. На данный момент исследовано влияние аденогипофизарного тиреотропного гормона (ТТГ) на развитие гуморального иммунитета, характеризующееся усилением антителопродукции. Для реализации эффекта ТТГ необходимо присутствие Т-лимфоцитов [59]. Доказано также, что при развитии Т-клеточного иммунодефицита соматотропный гормон (СТГ) стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток-эффекторов. Лактотропный гормон также оказывает регулирующее влияние на иммуногенез: в эксперименте введение лабораторным животным данного гормона вызывало дозозависимое изменение синтеза антиэритроцитарных антител: в малых дозах — стимулирующее действие, при увеличении дозы — отсутствие эффекта [1, 9, 12]. Известны также иммунотропные функции хорионического гонадотропина, проявляющиеся индукцией образования Т-супрессоров и подавлением естественных киллеров и цитотоксических Т-клеток [12].

Нейрогипофизарные гормоны окситоцин и вазопрессин способны замещать функцию IL-2, индуцирующего пролиферацию и рост Т-лимфоцитов, а также предохраняющего клетки от апоптоза и препятствующего развитию иммунологической толерантности. Выявлен нейроэндокринный пептидный гормон тимуса — нейрофизин, биологическая активность которого подобна окситоцину [39].

В работах последних десятилетий отмечают существенное иммуностимулирующее влияние мелатонина на иммунные процессы, которое проявляется в активации антителообразования. Механизм действия мелатонина достоверно неизвестен, но предполагают, что мелатонин действует через опиоидные молекулы, лимфокины либо другие эндокринные изменения. Возможно, имеет место прямое действие мелатонина на лимфоидную ткань, поскольку мелатонинсвязывающие рецепторы обнаруживают в гомогенатах мембран тимуса, селезенки. Установлены изменения плотности мелатониновых рецепторов в течение суток и их снижение с возрастом [9, 10, 36].

Тиреоидные гормоны воздействуют на различные иммунокомпетентные клетки, ткани и органы иммунной системы [50]. Изменение функциональной активности иммунокомпетентных клеток коррелирует с гормональными дисфункциями. Практически все популяции клеток, которые участвуют в иммунных реакциях, снабжены помимо специфических рецепторов к нейро- и иммуномедиаторам также рецепторами к гормонам, что определяет возможность модулирующего влияния этих агентов на функции иммунокомпетентных клеток [10, 44, 59].

Тиреоидные гормоны усиливают реакции гуморального иммунитета, стимулируют фагоцитарную активность лейкоцитов, повышают способность моноцитов периферической

крови к созреванию и дифференцировке, а также регулируют функцию натуральных киллеров [9, 32, 59]. Трийодтиронин (T_3) регулирует продукцию IgM и IgA, тогда как тироксин (T_4) выступает в качестве ингибитора синтеза IgG, поддерживая оптимальный уровень в крови Т-активных лимфоцитов. T_3 и T_4 наряду с воздействием на клеточный и гуморальный иммунитет оказывают также влияние на эритро- и лейкопоэз [1, 50]. Действие гормона паращитовидной железы (паратгормона) на иммунную систему проявляется снижением пролиферативной активности тимоцитов [9, 32].

Доказано, что и гормон поджелудочной железы — инсулин обладает выраженными стимулирующими свойствами при нарушениях иммунного ответа. Нет полной ясности в вопросе о функционировании рецепторного аппарата, обеспечивающего действие гормона на иммунологические функции. Экспериментальными данными подтверждено, что покоящиеся лимфоциты лишены рецепторов к инсулину. Антигенная стимуляция приводит к появлению этих рецепторов, что отражает процесс дифференцировки клетки и свидетельствует о приобретении ею компетентности для ответа на стимулы, специфические для данных рецепторов [9, 32].

Многочисленные эксперименты доказали, что глюкокортикоидные гормоны вызывают торможение клеточного и гуморального иммунного ответа и активности отдельных клеточных пулов, участвующих в многочисленных иммунологических реакциях. Важный аспект действия глюкокортикоидных гормонов — способность гормонов угнетать процессы пролиферации, которая зависит от способности подавлять продукцию IL-1 и IL-2. Установлено, что IL-1, вырабатываемый стимулированными макрофагами и моноцитами, служит фактором, индуцирующим продукцию Т-клетками IL-2, который, в свою очередь, необходим для нормального процесса клеточной пролиферации. Не следует упускать из виду тот факт, что, по мнению ряда исследователей, физиологический уровень глюкокортикоидов обладает не иммуносупрессирующим, а иммуномодулирующим действием [9, 32, 60]. В условиях антигенного стресса глюкокортикоиды подавляют острую фазу иммунных реакций, опосредованную цитокинами. Известно, что в процессе иммунной реакции Т-хелперы поначалу проявляют Th-1 фенотип, в этом состоянии они продуцируют в основном IL-2, IL-12, ИФγ, тем самым стимулируя клеточный иммунитет. В дальнейшем Т-хелперы переключаются на Th-2-фенотип, продуцирующий в основном IL-4, IL-6, IL-10, тем самым усиливая гуморальный иммунитет. Показано, что глюкокортикоидные гормоны провоцируют переключение Т-хелперов на Th-2-фенотип преждевременно. Таким образом, при стрессорном повышении уровня глюкокортикоидов прежде всего страдает клеточное звено иммунитета. Для нормального функционирования иммунной системы при стрессе должен иметь место механизм, который снижает продукцию кортикотропных гормонов ГТ [10]. По данным Pruet S.B., стрессзависимая иммуномодуляция гормонами, цитокинами и нейротрансмиттерами определяется интенсивностью и продолжительностью действия стресс-факторов [61].

В исследованиях также показано, что гормоны репродуктивной системы обладают способностью влиять на иммунологические функции. Это действие реализуется через ряд специфических рецепторов, существование которых в лимфоидных клетках подтверждено прямыми радиохимическими методами. Эстрогены и андрогены вызывают снижение активности иммунокомпетентных клеток, массы тимуса, а также подавляют проявление гуморальных и клеточных иммунных реакций [9, 32].

В последние десятилетия появились работы, посвященные регулированию влиянию иммунной системы на неиммунные функции организма, включающие выработку нейромедиаторов, факторов свертывания крови, гормонов и т. д. [4]. Известно, что клетки иммунной системы синтезируют множество биологически активных веществ, считавшихся

ранее продуктами нейроэндокринной системы. Имеются данные о том, что в лимфоидных органах содержатся клетки, которые по своим гистохимическим и иммуногистохимическим свойствам могут быть отнесены к АПУД-системе [2, 9, 62].

Установлено, что в периферических лимфоидных органах, как в нервных окончаниях, так и в неиннервируемых структурах, в большом количестве содержатся серотонин и катехоламины. В центре лимфоидных фолликулов имеются крупные специфические межфолликулярные гранулярные клетки типа макрофагов, которые контактируют с адренергическими волокнами, внутрифолликулярными клетками и лимфоидной паренхимой. В тимусе к специфическим адресодержащим структурам нужно отнести субкапсулярные корковые гранулярные люминесцирующие клетки, тимусные тельца. К структурам, выполняющим общерегуляторную роль, в лимфоидных образованиях относятся эластические волокна, тромбоциты и тучные клетки. Доказано, что Т-лимфоциты периферической крови содержат норадреналин и L-ДОФА, а В-клетки — только L-ДОФА, а также подтверждена способность лимфоцитов *in vitro* синтезировать норадреналин как из тирозина, так и из L-ДОФА, т. е. доказана способность синтезировать катехоламины из их естественных предшественников [32]. Исследователи отметили, что соотношение норадреналин/адреналин в лимфоцитах периферической крови аналогично таковому в плазме, и изменение лимфоцитарного адреналина коррелирует с содержанием натуральных киллеров (NK) (CD3-CD56⁺) клеток и цАМФ. Кроме того, важную роль в активации секреции норадреналина и адреналина клетками мозгового слоя надпочечников играют факторы, выделяемые мононуклеарными клетками иммунной системы [8].

В клетках иммунной системы синтезируется и депонируется часть молекул вненейронального ацетилхолина, с которым связывают регуляцию таких важных клеточных функций, как митоз, автоматизм, трофика, межклеточные контакты, барьерная и защитная функции; важно участие ацетилхолина во взаимодействии развивающихся Т-лимфоцитов с эпителием тимуса. Значительная часть ацетилхолина находится в циркулирующих мононуклеарах, Т-лимфоцитах (в CD4⁺ выше, чем в CD8⁺), но не обнаружена в моноцитах и В-лимфоцитах [12, 32].

Доказано, что активированные Т- и В-лимфоциты продуцируют нейротрофический фактор, первоначально считавшийся ростовым фактором нейронов, а также фактор, который поддерживает рост глии. Лимфоциты селезенки синтезируют фактор, влияющий на функциональную активность симпатических нейронов [43].

Важную роль во взаимодействии между иммунной и нейроэндокринной системами играют медиаторы, вырабатываемые в центральных органах иммуногенеза — костном мозге и тимусе. Доказано, что клетки тимуса и костного мозга вырабатывают проопиомеланокортин с образованием α-, β- и γ-эндорфинов, β-липотропина, нейротропный эффект которых проявляется анальгезирующим и стресспротективным действием [8, 63].

Работы последних десятилетий демонстрируют данные, касающиеся синтеза гормонов клетками иммунной системы. β-эндорфин и АКГГ синтезируются не только в аденогипофизе, но и в лимфоцитах под индуцирующим влиянием кортикотропин-рилизинг-фактора. Кроме того, в лимфоцитах синтезируется тиреотропный гормон, который по структуре аналогичен гипофизарному. Гормон эпифиза мелатонин также образуется в тучных клетках, эозинофилах, нормальных киллерах, клетках тимуса [1, 9, 32]. Вилочковая железа способна синтезировать глюкокортикоидные гормоны благодаря наличию в их клетках ферментов и кофакторов, необходимых для такого процесса, как стероидогенез. Доказано также, что гормоны тимуса не только оказывают регуляторное действие на

иммунную систему, но и представляют собой важный компонент эндокринной системы, который, в свою очередь, находится под контролем гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Так, тимулин, образующийся в вилочковой железе, находится под цир-регулирующим влиянием соматотропина, пролактина и тиреоидных гормонов. Белковые молекулы, секретируемые в тимусе, регулируют секрецию гормонов классических эндокринных желез. Кроме того, доказано, что тимулин оказывает модулирующее действие на чувствительность периферических нервов, включая восприятие боли [9, 64].

В центральных и периферических лимфоидных органах выявляют два источника синтеза вазоактивного интестинального пептида (VIP) (нейропептида и гормона диффузной эндокринной системы): нервные окончания и непосредственно лимфоидные клетки. Под влиянием ряда факторов, таких как активация пролиферации или антигенная стимуляция, воспаление или апоптоз, образование VIP возрастает [65].

Кветной И.М. и Ингель И.Э. (2000) обобщили данные литературы о функциях клеток иммунной системы и выявили следующий спектр продуцируемых биологически активных веществ: тимоциты синтезируют серотонин, мелатонин, ацетилхолин, катехоламины, АКТГ, СТГ, ТТГ, лютеинизирующий гормон и др.; клетки костного мозга — мелатонин, серотонин, СТГ, пролактин, окситоцин, VIP; спленоциты — серотонин, гистамин, ацетилхолин; лимфоциты периферической крови — АКТГ, СТГ, мелатонин, пролактин; естественные киллеры — серотонин, мелатонин, эндорфины; эозинофильные лейкоциты — мелатонин, серотонин, VIP; макрофаги — сосудистый натрийуретический пептид; тучные клетки — серотонин, мелатонин, гистамин, VIP [60, 66].

Связи иммунной системы с нейроэндокринной не ограничиваются только гуморальными механизмами, они имеют также морфологическую основу. Накапливаются доказательства об иммунонадпочечниковом взаимодействии, в котором макрофаги играют важную роль; обнаружена надпочечниковая макрофагальная система. Макрофаги, по своему фенотипу относящиеся к фагоцитирующим, находятся в прямом контакте с корковыми и хромаффинными клетками, при этом создавая клеточную основу для участия в формировании локальной иммунонадпочечниковой оси [10].

В последние годы значительный интерес вызывают цитокины, т. к. они вмешиваются во все физиологические процессы, протекающие в организме. Цитокины, будучи медиаторами межсистемного взаимодействия, осуществляют свои эффекты на достаточно удаленные расстояния от их источника. Накопление фактов о полифункциональности цитокинов, их выработке не только в лимфоидных органах, о наличии рецепторов к медиаторам иммунитета на клетках нервной системы указывает на участие иммуномедиаторов в межсистемных кооперативных процессах и в первую очередь во взаимодействии между иммунной и нейроэндокринной системами [32, 67]. Цитокины оказывают влияние на функцию всех эндокринных систем как через ЦНС, так и на периферическом уровне. Цитокины, образовавшиеся в месте воспаления, проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и вызывают повышение выброса кортизола гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, которая производит системный противовоспалительный эффект. Сигналы, которые повышают выброс кортизола, идут через вагусную афферентацию, и регуляция выброса кортизола происходит непосредственно в воспаленной ткани через различные механизмы (в том числе аффинность кортизоловых рецепторов и изменение равновесия кортизол/метаболиты), это равновесие поддерживается цитокинами [68]. Цитокины влияют на все три звена гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Предполагают, что при выраженных острых процессах воздействие реализуется через гипоталамус, тогда как через гипофиз и надпочечники цитокины воздействуют медленнее, и, вероятно, эти пути используются при продол-

жительной секреции цитокинов (инфекции, хронические воспаления) [69].

Интерлейкин-1 считается связующим медиатором между нейроэндокринной и иммунной системами. Экспериментально показано, что рецепторы к IL-1 распространены в различных отделах ЦНС с разной степенью частоты. Доказано, что IL-1 проявляет анальгезирующие свойства, действует на глюкозный гомеостаз и стимулирует метаболизм норадреналина в ЦНС, а также играет важную роль в индукции астроглиальной пролиферации, которая наблюдается при повреждении мозга, в том числе посредством регуляции уровня фактора роста нервов [9]. В литературе приводят большое количество данных, свидетельствующих о важной роли IL-1 в различных патологических процессах, таких как лихорадка, поведенческие нарушения, афагия, адипсия, изменения болевой чувствительности и др. Известно, что периферически синтезированный IL-1 влияет на ЦНС. Однако остаются неустановленными пути взаимодействия. Предполагают, что IL-1 воздействует на афферентные окончания парасимпатической системы в качестве главного механизма либо как добавочный к прямому цитокиновому доступу в мозг. Субдиафрагмальная ваготомия блокирует IL-1-рецепторозависимую секрецию норадреналина и отменяет IL-1-рецепторозависимое повышение сывороточного кортикостерона. Полученные данные предполагают, что IL-1 активизирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось посредством вагальной афферентации [32].

При изучении влияния IL-1 α и β на эндокринные процессы показано, что периферийное введение IL-1 вызывает дозозависимый рост концентрации кортикостерона и АКТГ в плазме. Этот рост обусловлен повышением продукции кортикотропин-рилизинг-фактора в паравентрикулярных ядрах ГТ. Введение IL-1 в мозг, но не ГТ, изменяет секрецию лютеинизирующего гормона и овуляцию через механизмы, которые задействуют эндогенные опиаты. Введение IL-1 в паравентрикулярные ядра ГТ не ведет к изменению уровня гонадотропин-рилизинг-гормона, но введение его в медианную преоптическую область снижает секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона. Таким образом, IL-1 изменяет активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси через повышение секреции кортикотропин-рилизинг-фактора в паравентрикулярных ядрах. IL-1 α является иммунорегуляторным протеином и в отличие от большинства протеинов, находящихся в кровотоке, обладает способностью легко проходить сквозь ГЭБ и оказывать значительное влияние на процессы взаимодействия нервной и иммунной системы [12]. В свою очередь IL-1 β вызывает повышение продукции простагландинов E₂, которые активируют нейроны к продукции провоспалительных цитокинов через EP4-рецепторы [70]. В свою очередь EP4-рецепторы нейронов играют роль в активации глюкокортикоидов. Достаточно интересен факт, что интравентрикулярное введение IL-1 вызывает увеличение IL-6 в крови лабораторных животных [12].

Другой цитокин, IL-2, известный как фактор роста Т-клеток, имеет множество иммунорегуляторных функций и другие биологические свойства, не связанные с иммунной системой. В отношении нервной системы показано, что IL-2 индуцирует пролиферацию олигодендроцитов, способствует секреции гормонов и трансмисмиттеров, влияет на реактивность нейронов гипоталамуса, модулирует биоэлектрическую активность [42]. IL-2 может быть вовлечен в регуляцию сна, локомоции, памяти и способен модулировать нейроэндокринный фон организма. Рецепторы к IL-2 обнаружены в большинстве отделов ЦНС и на всех типах клеток. Известно, что он способен проникать через ГЭБ и, возможно, служит регулятором взаимодействия ЦНС и периферических тканей. IL-2 взаимодействует с нейронами и глией в нормальных условиях. Нарушение соотношения IL-2 и рецепторов к данному интерлейкину, вероятно, ведет к патологическим изменениям как в иммунной системе, так и в ЦНС. По ходу

проведения исследований цитокиновой регуляции выяснилось, что в гипоталамусе *nude* мышей IL-2 вызывает выработку окситоцина и вазопрессина [9].

Трансгенные мыши с гиперпродукцией IL-3 к 5-му месяцу жизни имеют прогрессирующие моторные заболевания. У них показана активная пролиферация микроглии и астроглии с фагоцитозом липидов и миграцией тучных и макрофагов клеток в паренхиме. Лимфоциты инфильтрируют уже на поздних стадиях. Тучные клетки, незначительно представленные в таламусе и менингеальном пространстве беспородных мышей, значительно возрастают в количестве в этих областях мозга. Показано, что у тех же трансгенных мышей обнаруживают значительную демиелинизацию и дистрофию аксонов в различных областях мозга. Внутривенное введение пероксидазы хрена показывает у них пробой ГЭБ [9]. И наоборот, у мышей с IL-6-дефицитом воспаление в ЦНС значительно снижено из-за ингибирования костномозгового лейкопоэза. Дефицит IL-6 ведет также к снижению нейропротективных эндоантиоксидантов и усилению проявлений оксидантного стресса в ЦНС. Этот цитокин регулирует выживаемость и дифференциацию олигодендроцитов [71, 72].

В отношении IL-10 известно, что он вырабатывается нейронами гипофиза, гипоталамуса и главным образом лимфоцитами; служит модулятором провоспалительных цитокинов (IL-1, фактор некроза опухоли (ФНО)); повышает уровень АКТГ, кортикотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе и гипофизе [16].

Цитокины семейства интерферонов (ИФ) вызывают огромный интерес исследователей с позиции их нейроиммунорегуляторных функций. ИФβ-1α известен как иммуномодулирующий и антипролиферативный агент. Однако в *in vitro* условиях ИФβ-1α не снижает экспрессию МНС-II на поверхности астроцитов и микроглии, а ИФγ — повышает экспрессию МНС-II на этих клетках, и его введение в паренхиме ведет к каскаду нейропептидных и нейротрансмиттерных реакций, вызванных усилением экспрессии МНС-II на микро- и макроглиоцитах [32].

Среди эндогенных биорегуляторов значительный интерес представляет фактор роста нервов (ФРН), который является активным промотором дифференциации и роста нейронов и оказывает модулирующее влияние на нейроиммуноэндокринные функции. Установлено, что мишенями для ФРН служат клетки гемопозитической и иммунной систем, а также популяции клеток нервной ткани, которые отвечают за нейроэндокринные процессы. Другое свидетельство иммуномодулирующей активности ФРН — то, что его уровень повышается при многих аутоиммунных состояниях параллельно с повышением количества тучных клеток. ФРН сначала характеризовался как вещество, необходимое для выживания и дифференцировки эмбриональных чувствительных и симпатических нейронов, а сейчас благодаря многим авторам считается ответственным за широкий спектр биологических функций. ФРН — важнейший модулятор ноцицептивной чувствительности, он обуславливает гипералгезию при воспалительных процессах в тканях. ФРН и тучные клетки вовлечены в воспалительные реакции, где ФРН действует как основная сигнальная система при локальном и генерализованном стрессорном воздействии. Таким образом, ФРН рассматривают как мультифакторный модулятор нейроиммуноэндокринных функций; он имеет важное значение в регуляции гомеостаза, включаясь в патологические процессы, происходящие из дезрегуляции локального или системного гомеостатического баланса [32].

Из числа цитокинов, нейроиммунорегуляторная роль которых до последнего времени даже не предполагалась, выделим фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и эритропоэтин (ЕРО). ФАТ имеет целый спектр биологических функций и воздействует посредством специфических к нему рецепторов. В ЦНС единственный тип клеток с рецепторами к данному фактору — астроциты. Предполагается, что наличие рецепторов к ФАТ

играет определенную роль при развитии иммунных процессов при повреждениях мозга [73]. Другой цитокин, эритропоэтин — гемопозитический фактор роста, который стимулирует пролиферацию и дифференциацию эритроидных прекурсоров, а также повышает нейротрофную активность в ЦНС. Однако малоизученной остается экспрессия ЕРО и его рецепторов в ткани ЦНС. ЕРО генерируется только в астроцитах, тогда как ЕРО-R экспрессируются на нейронах, астроцитах и микроглии у человека. Олигодендроциты не обнаруживают ни ЕРО, ни ЕРО-R. Под воздействием провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, ФНОα) уровень секреции ЕРО снижается. В нейронах ФНОα повышает уровень ЕРО-R. Таким образом, провоспалительные цитокины регулируют взаимодействие различных типов клеток в ЦНС [10].

Доказана роль лейкоцит-активирующего фактора (CD-100) в регуляции функции нервной системы. Данный фактор отнесен к разряду семафоринов иммунной системы. Недавно семафорины описаны для нервной системы как вещества, управляющие ее онтогенетическим развитием. CD-100 способствует В-клеточной агрегации и дифференциации в условиях *in vitro* [10]. Работа над обнаружением агентов, регулирующих нейроиммунные взаимодействия, продолжается.

В литературе имеются данные о том, что иммунокомпетентные клетки обладают способностью вмешиваться в морфогенез, а также участвовать в регуляции репаративной регенерации тканей. В активирующем регенерации эффекте иммунной системы существенную роль отводят Т-супрессорам [28]. Результаты многих исследований показывают, что клетки системы фагоцитирующих мононуклеаров способны модулировать продукцию локальных регуляторов роста [4]. Еще одним механизмом регуляции обновления тканей служит воздействие иммунной системы на апоптоз. Так, IL-1 индуцирует апоптоз панкреатических β-клеток и ингибирует этот процесс у гепатоцитов, IL-3 ингибирует программно запрограммированную гибель тучных и миелоидных клеток, ИФγ является индуктором апоптоза клеток костного мозга и гепатоцитов [74].

В последние десятилетия поставлен вопрос о сенсорной функции иммунной системы. Наиболее отчетливая сенсорная функция иммунной системы проявляется на уровне желудочно-кишечного тракта. Слизистая оболочка, которая содержит несколько типов детекторов, а именно нейроны, иммунные и эндокринные клетки, непосредственно контактирует с содержимым кишечника и защищает организм от вторжения вредных агентов. Воспринятые сигналы передаются либо локально и регулируют моторику, секрецию, перфузию сосудов, либо к другим органам (желчному пузырю, желудку), либо в ЦНС, изменяя пищевое поведение, тем самым желудочно-кишечный тракт формирует интегрированный ответ на изменения содержимого кишечника [32, 62].

Огромный интерес представляют работы, доказавшие, что на мембране нейронов и Т-лимфоцитов имеется общий антиген Тх-1, и это еще раз свидетельствует в пользу общности нервной и иммунной систем. Проведены интересные эксперименты, в которых цыплят условно рефлекторно обучали не склевывать гранулы красного цвета. После этого обученным птицам вводили моноклональные антитела к Тх-1-антигену Т-лимфоцитов. В результате у цыплят развивалась амнезия, строго зависящая от дозы антител. Птицы начинали склевывать гранулы всех цветов. Полученные данные дали возможность авторам сделать вывод о том, что Т-лимфоциты принимают активное участие в процессе формирования памяти [32].

Иммунные механизмы участвуют непосредственно в ядерных механизмах активации генома нейронов, задействованных в поведенческих реакциях. Показано, что иммунные реакции участвуют в формировании обстановочной афферентации и доминирующих мотиваций, в механизмах взаимодействия и памяти. Полагают, что иммунные механизмы участвуют в построении аппарата предвидения потребных результатов, обеспечивая взаимодействие мотивации и подкрепления, а также

формирование и оценку эмоций [27]. Результаты многих экспериментов прямо указывают на роль иммунных механизмов в формировании эмоциональных реакций [32].

Согласно современным данным, в ЦНС работает свой иммунный механизм, стимулируемый нервными и гуморальными влияниями, которые поступают с периферии [2]. Считают, что ключевым элементом нейроиммунных связей в ЦНС является гематоэнцефалический барьер, проницаемость которого обуславливает интенсивность взаимодействия двух систем. Доказано, что эндотелий ГЭБ регулирует прохождение лейкоцитов и вырабатывает различные иммунные факторы в физиологических условиях и вовлечен в процессы пробоя барьера лимфоцитами в условиях патологии [16]. Несмотря на основные принципы реализации захвата антигена, антигенпрезентация в ЦНС происходит за счет наличия в ней собственных иммунокомпетентных клеток и присутствия ГЭБ [10]. ГЭБ управляет типом и числом лимфоцитов, проникающих в ЦНС посредством специфических молекул адгезии на эндотелии [9, 10].

Наряду с установлением ключевой роли ГЭБ во взаимодействиях нервной и иммунной систем установлено, что не менее, а может, и более выраженной оказывается интерактивная связь двух систем посредством обоюдонаправленной вагусной регуляции. Этот нейрогенный путь регуляции дополняется гуморальным. Показано, что цитокины, которые продуцируются в иммунной системе, проникнув через ГЭБ, вызывают вторую волну цитокинопродукции в самой ЦНС, а именно в паренхиме мозга, и в зависимости от источника этих продуцированных локально цитокинов они могут как избирательно воздействовать на специфические области мозга, так и диффундировать в паренхиму. Кроме того, цитокиновая активация нейронов может быть как прямой, так и опосредованной простагландинами [75].

Изучение продукции медиаторов иммунитета в ЦНС показало, что цитокины — мощные регуляторы функций глияльных клеток в ЦНС. В ЦНС цитокины вырабатываются иммунными клетками, глияльными клетками, нейронами, мозговым васкулярным эндотелием и могут выступать нейродегенераторами и нейротрофакторами, при этом регенерация нейронов зависит от нейротрофических цитокинов; они модулируют активность нейротрансмиттеров и нейропептидов [76, 77]. Известно, что цитокины и хемокины играют важную роль при патологии нервной системы, и данную модуляцию функций цитокинов в ЦНС многие авторы рассматривают как новую стратегию при нейродегенеративных процессах. В ряде работ установлено, что такие медиаторы, как IL-1, IL-2, фактор некроза опухолей, тимозин, способны регулировать функции нервной системы. Среди цитокинов, которые синтезируются в ЦНС, особо отметим IL-6, обладающий как про-, так и антиинфламаторными свойствами, ИФγ, служащий проинфламатором, и трансформирующий фактор роста (TGF), обладающий иммуносупрессивной активностью [12].

Доказано, что клетки микроглии и астроглии мозга продуцируют один из ключевых цитокинов иммунной системы — IL-1, стимулирующий пролиферативные процессы. IL-1 принимает участие в регуляции синтеза фактора роста нервов в ЦНС. Синтезируемый астроцитами IL-2 в больших количествах содержится в структурах ГТ; способствует снижению электрической активности паравентрикулярного и супраоптического ядер ГТ, стимуляции высвобождения кортиколиберина, снижению поведенческой активности, нарушению сна [10]. Имеются данные, что IL-2 модулирует синтез и/или высвобождение, метаболизм нейротрансмиттеров в мозге. Есть сведения о продукции в ЦНС фактора некроза опухолей и IL-6 (продуцируется фолликулярно-звездчатыми клетками аденогипофиза и астроцитами), которые играют существенную роль в патогенезе заболеваний нервной системы. Кроме того, IL-6 участвует в реализации взаимосвязей между гипофизом и гипоталамусом, обладает анальгезирующей активностью, активирует гипоталамо-гипофиз-адренорезистивную

систему, регулирует пищевую мотивацию, а также проявляет действие, идентичное эффекту ФРН [78]. Синтезируемый IL-18 в интерпедункулярном ядре и эпандиме 2-го и 3-го желудочков мозга участвует в модуляции стрессорной реакции. Доказано, что при эмоциональном стрессе значительно повышается уровень этого цитокина, также имеются данные об участии его в процессах памяти и ее регуляции [32]. В работах ряда авторов приводятся данные о продукции клетками астроглии ИФа и ИФβ. ИФа способствует изменению биоэлектрической активности в сенсомоторной коре, гиппокампе, гипоталамусе, таламусе, оказывает влияние на поведение и процессы обучения; эффект цитокина опосредуется опиоидными рецепторами и оксидом азота [9, 32].

Качественный и количественный анализ цитокиновых взаимодействий в нервной ткани позволяет сделать вывод, что клетки микроглии оказывают на микроокружение в большей степени иммуносупрессирующий, чем провоспалительный эффект. Понимание биологического смысла доминирующего синтеза цитокинов, ингибирующих развитие иммунного ответа в нервной ткани, позволяет объяснить патогенез многих заболеваний ЦНС [39].

Таким образом, в современной литературе сформировалось четкое представление о том, что нервная и эндокринная системы модулируют функции иммунной системы с помощью нейротрансмиттеров, нейропептидов и гормонов, а иммунная система взаимодействует с нейроэндокринной системой с помощью цитокинов, а также других иммуотрансмиттеров и иммунопептидов [4, 79]. И с позиций теории функциональных систем иммунные механизмы, выступающие как компоненты саморегулирующихся функциональных систем, участвуют в построении различной адаптивной результативной деятельности организма [27]. Опираясь на представленный литературный обзор, мы делаем вывод, что дальнейшее изучение принципов интеграции деятельности регуляторных систем (особенно в условиях патологии, когда в реализацию патофизиологического пути включаются все звенья, формирующие гомеостаз) и разработки способов фармакологической коррекции нейроиммуноэндокринных нарушений актуально.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. *Регуляторная мета-система (нейроиммуноэндокринная регуляция гомеостаза)*. М.: Медицина; 2002.
2. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития. *Успехи физиологических наук*. 2003; 34(4): 4—15.
3. Девойно Л.В., Ильющенок Р.Ю. *Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: дофамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды*. Новосибирск: ЦЭРИС; 1993.
4. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г. Иммунофизиология: проблемы и перспективы развития. *Вестник Уральской мед. академ. науки*. 2003; 1: 47—54.
5. Alford L. Findings of interest from immunology and psychoneuroimmunology. *Man. Ther.* 2007; 12(2): 176—80.
6. Sotelo J. The nervous and the immune systems: conspicuous physiological analogies. *J. Comp. Physiol. A Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.* 2015; 201 2): 185—94.
7. Walsh J.T., Watson N., Kipnis J. T cells in the central nervous system: messengers of destruction or purveyors of protection? *Immunology*. 2014; 141(3): 340—4.
8. Бабичев В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы. *Проблемы эндокринологии*. 2013; 1: 62—9.
9. Пальцев М.А., Кветной И.М. *Руководство по нейроиммуноэндокринологии*. М.: Медицина; 2008.
10. Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н. Пути реализации нейроиммуноэндокринных взаимодействий. *Естественные науки*. 2009; 4: 112—30.
11. Теплый Д.Л., Ясенявская А.Л., Кобзева Н.В. Функциональная взаимосвязь тиреоидной функции свободнорадикальных про-

- цессов на разных этапах онтогенеза. *Естественные науки*. 2008; 1: 49—54.
12. Абрамов В.В. *Взаимодействие иммунной и нервной систем*. Новосибирск: Наука; 1988.
 13. Гейн С.В., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А., Черешнева М.В. Влияние миелопептидов на пролиферацию лимфоцитов и продукцию ИЛ-1 и TNF мононуклеарами, моноцитами и нейтрофилами. *Цитокины и воспаление*. 2008; 1: 24—8.
 14. Игнатъева Г.А. Функции иммунной системы в отсутствии инфекций и изменения, наступающие при инфекционных процессах и травмах. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2006; 4: 6—10.
 15. Корнева Е.А. Основные этапы и тенденции развития иммунофизиологии (к 20-летию основания Международного научного общества по нейроиммуномодуляции). *Медицина XXI век*. 2007; 5(6): 16—23.
 16. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патофизиология нейроиммунных взаимодействий. *Патогенез*. 2010; 1: 4—9.
 17. Ланин Д.В. Анализ корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем в условиях воздействия факторов риска. *Анализ риска здоровью*. 2013; 1: 73—81.
 18. Besedovsky N.O., Del Rey A. Regulating inflammation by glucocorticoids. *Nat. Immunol.* 2006; 7(6): 537.
 19. Duenen M.A., Schruers K.R., Kenis G.R. Effects of experimental panic on neuroimmunological functioning. *J. Psychosom. Res.* 2008; 64(3): 305—10.
 20. Hufnberger R. Neuroimmunology: an expanding frontier in autoimmunity. *Front Immunol.* 2015; 6: 206.
 21. Liesz A., Hu X., Kleinschnitz C., Offner H. Functional role of regulatory lymphocytes in stroke: facts and controversies. *Stroke*. 2015; 46(5): 1422—30.
 22. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О., Кветная Т.В., Трофимов А.В. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения. *Успехи геронтологии*. 2009; 22(1): 24—36.
 23. Рожкова И.С., Теплый Д.Л. Адаптационная способность органов иммунной системы крыс в условиях стресса. *Естественные науки*. 2014; 49(4): 67—71.
 24. Самотруева М.А., Овчарова А.Н., Тюренков И.Н. Иммунокорригирующие свойства фенибута. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008; 15(3): 168—9.
 25. Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Теплый Д.Л., Лужнова С.А., Магомедов М.М. Выраженность иммунокорригирующих свойств фенотропила при применении в различные сроки относительно индукции иммуносупрессоров. *Медицинская иммунология*. 2009; 11 (6): 567—70.
 27. Судаков К.В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы. *Иммунология*. 2003; 6: 372—81.
 28. Юшков Б.Г., Климин В.Г. От иммунофизиологии к иммунопатофизиологии. *Вестник Уральской мед. академич. науки*. 2004; 4: 101—4.
 30. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. *Клиническая иммунология: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
 31. Караулов А.В. *Клиническая иммунология и аллергология: учебник для студентов медицинских вузов*. Москва; 2002.
 32. Магаева С.В., Морозов С.Г. *Нейроиммунофизиология*. М.: Изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН; 2005.
 33. Смирнов В.С. *Клиническая фармакология тимогена*. СПб.: ФАР-Миндекс; 2004.
 34. Трофимов А.В. Методология исследования биологической активности геропротекторных пептидов: автореф. дис. д-ра мед. наук. Санкт-Петербург; 2011.
 35. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения. *Успехи геронтологии*. 2009; 22(1): 11—23.
 36. Линькова Н.С., Полякова В.О., Трофимов А.В., Севостьянова Н.Н., Кветной И.М. Влияние пептидов эпифиза на функции тимуса при его старении. *Успехи геронтологии*. 2010; 23(4): 543—6.
 37. Кулиджанов А.Ю. *Диффузная эндокринная система и клеточное обновление эпителиоцитов желудка в этиопатогенезе и прогностическом течении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки*: автореф. дис. д-ра мед. наук. Саратов; 2003.
 38. Корнева Е.А., Шанин Н.С., Рыбакина Е.Г. Интерлейкин-1 в реализации стресс-индуцированных изменений функций иммунной системы. *Росс. физиол. журнал.* 2000; 86(3): 292—302.
 39. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. *Клиническая иммунология пограничных психических расстройств*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
 41. Болдырев А.А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы. *Природа*. 2005; 7: 178—87.
 42. Тюренков И.Н., Самотруева М.А., Сережникова Т.К. ГАМК-ергическая система и препараты ГАМК в регуляции иммуногенеза. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011; 11: 36—42.
 44. Рагинов И.С. Регенерация нейронов чувствительного узла спинномозгового нерва: автореф. дис. д-ра биол. наук. Саранск; 2006.
 46. Караулов А.В., Быков С.А., Быков А.С. *Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи*. Москва; 2012.
 50. Багирь Л.В., Батышева Т.Т., Бойко А.Н., Гусев Е.Н. Патология щитовидной железы и рассеянный склероз: возможное влияние на эффективность и переносимость лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 1: 10—15.
 52. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. *Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса*. М.: Медицина; 2003.
 55. Шилов Ю.И., Орлова Е.Г., Ланин Д.В. Роль алрэнергических механизмов в реализации иммуномодулирующих эффектов глюкокортикоидов при стрессе. *Вестник Уральской мед. академ.* 2004; 4: 87—93.
 58. Адо А.Д. О взаимодействиях нервной и иммунокомпетентной систем. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1993; 7: 48—51.
 60. Кветной И.М., Ингель И.Э. Гормональная функция неэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза. *Бюлл. экпер. биологии и медицины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000; 11: 483—7.
 62. Филиппова Л.В., Ноздрачев А.Д. *Интерорецепция и нейроиммунные взаимодействия*. СПб.: Наука, 2007.
 66. Попова Е.В., Тиньков А.А., Никоноров А.А., Попова Ю.В., Караулов А.В. Влияние пролактина на иммунитет при стрессе. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016; 1: 14—19.
 67. Караулов А.В., Калужин О.В. Цитокины: биологическое действие и клиническое применение. В кн.: Караулов А.В., ред. *Успехи клинической иммунологии и аллергологии*. Т. 1. М.: РАЕН; 2000: 193—205.
 68. Хаитов Р.М. *Физиология иммунной системы*. М.: ВИНТИ РАН; 2001.
 74. Хананашвили Я.А., Хлопонин П.А., Хлопонин Д.П. *Апоптоз: морфогенетические и физиологические аспекты*. Ростов-на-Дону: РГМУ; 2001.
 79. Караулов А.В. Механизмы развития иммунологических нарушений при стрессе и методы их коррекции. В кн.: Покровского В.И., ред. *Рук-во по реабилитации лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам*. Москва; 2004: 326—38.

REFERENCES

1. Poletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.E. *The regulatory meta-system (neuroimmunoendocrine regulation of homeostasis). [Regulyatornaya metasistema (neuroimmunoendokrinnaya regulyatsiya gomeostaza)]*. Moscow: Meditsina; 2002. (in Russian)
2. Akmaev I.G. Neuroimmuno-endocrinology: origins and perspectives of development. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2003; 34(4): 4—15. (in Russian)
3. Devoyno L.V., Il'yuchenok R.Yu. *Neuromediator system in psychoneuroimmuno-nomodulation: dopamine, serotonin, GABA, neuropeptides. [Neuromediatornye sistemy v psikhoneuroimmunomodulyatsii: dofamin, serotonin, GAMK, neuropeptidy]*. Novosibirsk: TsERIS, 1993. (in Russian)
4. Chereshev V.A., Yushkov B.G., Klimin V.G. Immunophysiology: problems and prospects. *Vestnik Ural'skoy med. akadem. Nauki*. 2003; 1: 47—54. (in Russian)
5. Alford L. Findings of interest from immunology and psychoneuroimmunology. *Man. Ther.* 2007; 12(2): 176—80.
6. Sotelo J. The nervous and the immune systems: conspicuous physiological analogies. *J. Comp. Physiol. A Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.* 2015; 201 2): 185—94.
7. Walsh J.T., Watson N., Kipnis J. T cells in the central nervous system: messengers of destruction or purveyors of protection? *Immunology*. 2014; 141(3): 340—4.
8. Babichev V.N. The organization and functioning of the neuroendocrine system. *Problemy endokrinologii*. 2013; 1: 62—9. (in Russian)
9. Pal'tsev M.A., Kvetnoy I.M. *Guidance on neuroimmunoendocrinology. [Rukovodstvo po neuroimmunoendokrinologii]*. Moscow: Meditsina; 2008. (in Russian)
10. Samotruueva M.A., Teplyy D.L., Tyurenkov I.N. Ways of realization of neuro-immuno-endocrine interactions. *Estestvennye nauki*. 2009; 4: 112—30. (in Russian)
11. Teply D.L., Yasenyavskaya A.L., Kobzeva N.V. The functional rela-

- tionship of thyroid function of free radical processes at different stages of ontogeny. *Estestvennye nauki*. 2008; 1: 49—54. (in Russian)
12. Abramov V.V. *The interaction of the immune and nervous systems. [Vzaimodeystvie immunnoy i nervnoy sistem]*. Novosibirsk: Nauka. 1988. (in Russian)
 13. Geyn S.V., Gavrilova T.V., Chereshnev V.A., Chereshneva M.V. Effect of mielo-peptides on proliferation of lymphocytes and production of IL-1 and TNF mononuclear cells, monocytes and neutrophils. *Tsitokiny i vospalenie*. 2008; 1: 24—8. (in Russian)
 14. Ignat'eva G.A. The function of the immune system in the absence of infection and changes coming in infectious processes and injuries. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2006; 4: 6—10. (in Russian)
 15. Korneva E.A. The main stages and trends in the development immunophysiology (the 20th anniversary of the founding of the International Research Society on neuroimmunomodulation. *Meditsina XXI vek*. 2007; 5(6): 16—23. (in Russian)
 16. Kryzhanovskiy G.N., Magaeva S.V. Pathophysiology of neuroimmune interactions. *Patogenez*. 2010; 1: 4—9. (in Russian)
 17. Lanin D.V. The analysis of the co-regulation between the immune and neuroendocrine systems under exposure to risk factors. *Analiz riska zdorov'yu*. 2013; 1: 73—81. (in Russian)
 18. Besedovsky H.O., Del Rey A. Regulating inflammation by glucocorticoids. *Nat. Immunol*. 2006; 7(6): 537.
 19. Duenen M.A., Schruers K.R., Kenis G.R. Effects of experimental panic on neuroimmunological functioning. *J. Psychosom. Res*. 2008; 64(3): 305—10.
 20. Huftberger R. Neuroimmunology: an expanding frontier in autoimmunity. *Front Immunol*. 2015; 6: 206.
 21. Liesz A., Hu X., Kleinschnitz C., Offner H. Functional role of regulatory lymphocytes in stroke: facts and controversies. *Stroke*. 2015; 46(5): 1422—30.
 22. Pal'tsev M.A., Kvetnoy I.M., Polyakova V.O., Kvetnaya T.V., Trofimov A.V. Neuroimmunoendocrine mechanisms of aging. *Uspekhi gerontologii*. 2009; 22(1): 24—36. (in Russian)
 23. Rozhkova I.S., Teply D.L. Adaptive ability of the immune system of rats under stress. *Estestvennye nauki*. 2014; 49(4): 67—71. (in Russian)
 24. Samotrueva M.A., Ovcharova A.N., Tyurenkov I.N. Immunocorrecting properties of phenibut. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2008; 15(3): 168—9. (in Russian)
 25. Samotrueva M.A., Tyurenkov I.N., Teply D.L., Luzhnova S.A., Magomedov M.M. Intensity of phenotropil's immunocorrective properties in the application at different times relative to induction immunosuppression. *Meditsinskaya immunologiya*. 2009; 11 (6): 567—70. (in Russian)
 26. Samotrueva M.A., Tsbizova A.A., Yasenyavskaya A.L., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N. The pharmacological activity of pyrimidine derivatives. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 10(1): 12—29. (in Russian)
 27. Sudakov K.V. Immune mechanisms of the system of the organism: facts and hypotheses. *Immunologiya*. 2003; 6: 372—81. (in Russian)
 28. Yushkov B.G., Klimin V.G. From immunophysiology to immunopathophysiology. *Vestnik Ural'skoy med. akademich. Nauki*. 2004; 4: 101—4. (in Russian)
 29. Elenkov I.J. Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochem. Int*. 2008; 52(1—2): 40—51.
 30. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Karaulov A.V. *Clinical Immunology: textbook. [Klinicheskaya immunologiya: uchebnik]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
 31. Karaulov A.V. *Clinical Immunology and Allergology: the textbook for medical students. [Klinicheskaya immunologiya i allergologiya: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov]*. Moscow; 2002. (in Russian)
 32. Magaeva S.V., Morozov S.G. *Neuroimmunophysiology. [Neyroimmunofiziologiya]*. Moscow: Izd-vo GU NII biomeditsinskoy khimii im. V.N. Orekhovicha RAMN; 2005. (in Russian)
 33. Smirnov B.C. *Clinical pharmacology of Thymogen. [Klinicheskaya farmakologiya timogena]*. St. Petersburg: FARMindex; 2004. (in Russian)
 34. Trofimov A.V. *The methodology of the study of the biological activity of geroprotective peptides*. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. St. Petersburg; 2011. (in Russian)
 35. Khavinson V.Kh., Anisimov V.N. 35 years of research experience of peptide regulation of aging. *Uspekhi gerontologii*. 2009; 22(1): 11—23. (in Russian)
 36. Lin'kova N.S., Polyakova V.O., Trofimov A.V., Sevost'yanova N.N., Kvetnoy I.M. The effect of peptides on thymic function of the pineal gland during its aging. *Uspekhi gerontologii*. 2010; 23(4): 543—6. (in Russian)
 37. Kulidzhanov A.Yu. *Diffuse endocrine system and cellular renewal of gastric epitheliocytes in the etiopathogenesis and prognosis of the ulcer of the stomach and duodenum*. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Saratov; 2003. (in Russian)
 38. Korneva E.A., Shanin N.S., Rybakina E.G. Interleukin-1 in realization of the stress induced changes of the immune system. *Ross. fiziol. Zhurnal*. 2000; 86(3): 292—302. (in Russian)
 39. Aleksandrovskiy Yu.A., Chekhonin V.P. *Clinical immunology of borderline mental disorders. [Klinicheskaya immunologiya pogranichnykh psikhicheskikh rasstroystv]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. (in Russian)
 40. Kemeny M.E., Schedlowski M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain Behav. Immun*. 2007; 21(8): 1009—18.
 41. Boldyrev A.A. Neuronal receptors in cells of immune system. *Priroda*. 2005; 7: 178—87. (in Russian)
 42. Tyurenkov I.N., Samotrueva M.A., Serezhnikova T.K. GABAergic system and preparations of GABA in the regulation immunogenesis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011; 11: 36—42. (in Russian)
 43. Bjarnadottir M., Misner D.L., Haverfield-Gross S., Bruun S, Helgason V.G., Stefansson H. et al. Neuregulin1 (NRG1) signaling through Fyn modulates NMDA receptor phosphorylation: differential synaptic function in NRG1 +/- knock-outs compared with wild-type mice. *J. Neurosci*. 2007; 27(17): 4519—29.
 44. Raginov I.S. *Regeneration of neurons sensitive node of spinal nerve*. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences. Saransk; 2006. (in Russian)
 45. Sitte N., Busch M., Mousa S.A., Labuz D, Rittner H, Gore C. et al. Lymphocytes upregulate signal sequence-encoding proopiomelanocortin mRNA and beta-endorphin during painful inflammation in vivo. *J. Neuroimmunol*. 2007; 183(1): 133—45.
 46. Karaulov A.V., Bykov S.A., Bykov A.S. *Immunology, microbiology and immunopathology of skin. [Immunologiya, mikrobiologiya i immunopatologiya kozhi]*. Moscow; 2012. (in Russian)
 47. Chéret J., Lebonvallet N., Carré J.L., Misery L., Le Gall-Ianotto C. Role of neuropeptides, neurotrophins, and neurohormones in skin wound healing. *Wound Repair Regen*. 2013; 21(6): 772—88.
 48. Cevikbas F., Steinhoff A., Homey B., Steinhoff M. Neuroimmune interactions in allergic skin diseases. *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol*. 2007; 7(5): 365—73.
 49. Raap U., Kapp A. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases. *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol*. 2005; 5(5): 419—24.
 50. Bagir' L.V., Batysheva T.T., Boyko A.N., Gusev E.I. Thyroid disease and multiple sclerosis: potential impact on efficacy and tolerability of treatment. *Journal of Neurology and Psychiatry SS Korsakov*. 2009; 1: 10—15. (in Russian)
 51. Groot J., Harris G. Hypothalamic control of anterior pituitary gland and blood lymphocytes. *J. Physiol*. 1950; 111: 335—46.
 52. Akmaev I.G., Grinevich V.V. *Neuroimmuno-endocrinology of hypothalamus. @[Hejpoimmunoendokrinologiya gipotalamysa]*. Moscow; 2003. (in Russian)
 53. Iwasa T., Matsuzaki T., Kinouchi R., Gereltsetseg G, Murakami M, Nakazawa H. et al. Effect of immune stress on body weight regulation is altered by ovariectomy in female rats. *J. Reprod. Immunol*. 2011; 8: 18.
 54. Costanza M., Binart N., Steinman L., Pedotti R. Prolactin: a versatile regulator of inflammation and autoimmune pathology. *Autoimmun. Rev*. 2015; 14(3): 223—30.
 55. Shilov Yu.I., Orlova E.G., Lanin D.V. The role of adrenergic mechanisms in realization of the immunomodulatory effects of glucocorticoids in stress. *Vestnik Ural'skoy med. akadem. Nauki*. 2004; 4: 87—93. (in Russian)
 56. Schulze J., Vogelgesang A., Dressel A. Catecholamines, steroids and immune alterations in ischemic stroke and other acute diseases. *Ag-ing Dis*. 2014; 5(5): 327—39.
 57. Cosentino M., Marino F., Bombelli R., Ferrari M, Lecchini S, Frigo G. Unravelling dopamine (and catecholamine) physio-pharmacology in lymphocytes: open questions. *Trends Immunol*. 2003; 24(11): 581—83.
 58. Ado A.D. About the interactions of the nervous and immunocompetent systems. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 1993; 7: 48—51. (in Russian)

59. De Vito P., Incerpi S., Pedersen J.Z., Luly P., Davis F.B., Davis P.J. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid*. 2011; 21(8): 879—90.
60. Kvetnoy I.M., Ingel' I.E. Hormonal function non-endocrine cells: role of the new biological phenomenon in the regulation of homeostasis. *Byull. eksper. biologii i meditsiny*. 2000; 11: 483—7. (in Russian)
61. Pruett S.B. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation. *J. Int. Immunopharmacol.* 2001; 1(3): 507—20.
62. Filippova L.V., Nozdrachev A.D. *Interoreception and neuroimmune interaction. [Interoretseptsiya i neyroimmunnye vzaimodeystviya]*. St. Petersburg: Nauka; 2007. (in Russian)
63. Takayasu S., Iwasaki Y., Nigawara T., Asai M., Yoshida M., Kageyama K. et al. Involvement of nuclear factor- κ B and Nurr-1 in cytokine-induced transcription of proopiomelanocortin gene in AtT20 corticotroph cells. *Neuroimmunomodulation*. 2010; 17(2): 88—96.
64. De Vito P., Incerpi S., Pedersen J.Z., Luly P., Davis F.B., Davis P.J. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid*. 2011; 21(8): 879—90.
65. Arranz A., Androulidaki A., Zacharioudaki V., Martinez C., Margioris A.N., Gomariz R.P. et al. Vasoactive intestinal peptide suppresses toll-like receptor 4 expression in macrophages via Akt1 reducing their responsiveness to lipopolysaccharide. *Mo. Immunol.* 2008; 10: 2970—80.
66. Popova E.V., Tin'kov A.A., Nikonov A.A., Popova Yu.V., Karaulov A.V. The effect of prolactin on the immune system under stress. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2016; 1: 14—19. (in Russian)
67. Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Cytokines: the biological action and clinical application. *Uspekhi klinicheskoy immunologii i allergologii*. Moscow; 2000. (in Russian)
68. Khaitov R.M. *Physiology of the immune system. [Fiziologiya immunnoy sistemy]*. Moscow: VINITI RAN; 2001. (in Russian)
69. Gaillard R.C. Interaction between the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the immunological system. *J. Ann. Endocrinol.* 2001; 62(2): 155—63. (in Russian)
70. Anisman H., Gibb J., Hayley S. Influence of continuous infusion of interleukin-1 β on depression-related processes in mice: corticosterone, circulating cytokines, brain monoamines, and cytokine mRNA expression. *Psychopharmacology*. 2008; 199(2): 231—44.
71. Gruol D.L. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. *Neuropharmacology*. 2015; 96: 42—54.
72. Penkowa M., Hidalgo J. IL-6 deficiency leads to reduced metallothionein-I + II expression and increased oxidative stress in the brain stem after 6-aminocotinamide treatment. *J. Exp. Neurol.* 2000; 163(1): 72—84.
73. Galinowski A. Neuro-psycho-immunology: the influence of aging on the biological mechanisms of stress, anxiety and depression. *Encephale*. 2006; 32: 1112—4.
74. Khananashvili Ya.A., Khloponin P.A., Khloponin D.P. *Apoptosis: morphogenetic and physiological aspects. [Apoptoz: morfogeneticheskie i fiziologicheskie aspekty]*. Rostov-on-Don: RGMU, 2001. (in Russian)
75. Dantzer R., Konsman J.P. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *J. Auton. Neurosci.* 2000; 1—3: 60—5.
76. Lotrich F.E. Inflammatory cytokine-associated depression. *Brain Res.* 2015; 617: 113—25.
77. Oosterhof N., Boddeke E., Van Ham T.J. Immune cell dynamics in the CNS: Learning from the zebrafish. *Glia*. 2015; 63(5): 719—35.
78. Billiau A. Interferon: the pathways of discovery I. Molecular and cellular aspects. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006; 17(5): 381—409.
79. Karaulov A.V. *Mechanisms of development of immune disorders under stress and methods of their correction. [Mekhanizmy razvitiya immunologicheskikh narusheniy pri stresse i metody ikh korrektsii]*. In: Pokrovskiy V.I., eds. Rukovodstvo po reabilitatsii lits, podvergshikh stressornym nagruzkam. Moscow; 2004. (in Russian)

Поступила 04.06.16
Принята к печати 16.08.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 612.017.1;577.2.083

Лебедин М.Ю.¹, Турчанинова М.А.^{1,2}, Егоров Е.С.^{1,2}, Британова О.В.^{1,2}, Чудаков Д.М.^{1,2}

АНАЛИЗ ДАННЫХ ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ РЕПЕРТУАРОВ АНТИТЕЛ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УНИКАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИДЕНТИФИКАТОРОВ

¹Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, г. Москва;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, г. Москва

Использование высокопроизводительного секвенирования сделало возможным проведение глубокого анализа репертуаров последовательностей гипервариабельных CDR3 участков иммунных рецепторов. Однако способность В-клеточных рецепторов к накоплению на всем протяжении вариабельного домена гипермутаций, неотличимых по своей природе от ошибок ПЦР, а также низкое качество протяженного секвенирования существенно затрудняют анализ репертуаров полноразмерных вариабельных последовательностей иммуноглобулинов. В настоящем обзоре мы показываем, как применение уникальных молекулярных идентификаторов (unique molecular identifiers, UMI) и биоинформатического анализа позволяет получить практически безошибочный репертуар иммуноглобулинов для сложных популяций В-лимфоцитов, содержащих минорные гипермутировавшие подварианты.

Ключевые слова: гуморальный адаптивный иммунитет; репертуар антител; В-лимфоциты; молекулярное баркодирование; высокопроизводительное секвенирование.

Для цитирования: Лебедин М.Ю., Турчанинова М.А., Егоров Е.С., Британова О.В., Чудаков Д.М. Анализ данных высокопроизводительного секвенирования репертуаров антител с использованием уникальных молекулярных идентификаторов. *Иммунология*. 2017; 38(1): 59-63. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-59-63

Для корреспонденции: Чудаков Дмитрий Михайлович, д-р биол. наук, зав. лабораторией геномики адаптивного иммунитета ИБХ РАН, E-mail: chudakovdm@mail.ru