

## ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ. КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России,  
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43;  
тел. 8 (632) 34-24-55. E-mail: D.Sozaeva@rambler.ru

В обзоре представлены история развития представлений и результаты современных исследований механизмов патогенеза, опосредующих взаимодействие нервных и иммунных функций мозга. Обозначены системы (эффektorные клетки, их рецепторы и лиганды), участвующие в реализации патофизиологических реакций в нервной системе. Показано, что взаимодействие нервной и иммунной систем, осуществляемое по принципу взаиморегуляции, определяет риск расстройства функций одной из них при патологии другой. Участие дублирующих факторов регуляции в нейроиммунных взаимодействиях ограничивает риск развития таких нарушений, компенсируя недостаточность или гиперпродукцию одних регуляторов за счет соответствующих изменений других. При срыве компенсаторных механизмов возникает нейрогенный иммунный дефицит с последующим формированием вторичных неврологических нарушений.

*Ключевые слова:* нервная система, иммунная система, патология нервной регуляции, иммунные расстройства.

**D. I. SOZAEVA, S. B. BEREZHANSKAY**

THE BASIC MECHANISMS OF INTERACTION NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS.  
CLINICO-EXPERIMENTAL DATA

FGBY «RNIAP» Ministry of health of Russia,  
Russia, 344012, Rostov-on-Don, Mechnikova street, 43;  
tel. 8 (632) 34-24-55. E-mail: D.Sozaeva@rambler.ru

This review summarizes the history of the development of ideas and results of modern studies of the pathogenesis mechanisms that mediate the interaction of nerve and immune functions of the brain. Indicated system (effector cells, their receptors and ligands) participating in the pathophysiological reactions in the nervous system. The interaction between the nervous and immune systems, carried out on the basis of interactive regulation, defines risk impairment of function of one of them in the pathology of the other. Participation duplicative regulatory factors in neuroimmune interactions limits the risk of such violations, compensate insufficient accuracy or overproduction of some regulators by other appropriate changes. When there is failure of compensatory mechanisms neurogenic immune deficiency and the subsequent formation of secondary neurological disorders.

*Key words:* nervous system, immune system, disorders of the nervous regulation, immune disorders.

Вопросы феноменологического сходства нервной и иммунной систем как систем, обеспечивающих адекватное реагирование целостного организма на изменения окружающей внешней и внутренней среды, широко изучаются в течение последних десятилетий. Прослеживается аналогия почти буквально, путем переноса некоторых понятий и участников иммунных взаимодействий в нервную систему, появления новых схем, объясняющих облегчение синаптической проводимости на основе иммунохимических механизмов. Стало очевидным, что объяснение этих взаимодействий будет зависеть от понимания молекулярных событий и определения роли кон-

кретных молекул, вовлеченных в эти процессы. Молекулярные механизмы этих реакций в значительной степени связаны с существованием общих для обеих систем лигандов (чаще всего пептидной природы): наличием сходных рецепторов и антигенов, включая рецепторы регуляторных пептидов, общими принципами кодирования, молекулярной организации и функциональной активности целого ряда рецепторных молекул на поверхности антигенных детерминант клеток нервной и иммунной систем [17].

Доказано, что нервная система иннервирует центральные и периферические иммуокомпетентные органы, а лимфоциты и макрофаги могут

даже вступать в непосредственный контакт с нервными волокнами [9].

Установлено, что взаимодействие иммунной и нервной систем имеет комплексный характер, начиная от индуцирования их афферентных отделов на ранних этапах иммуногенеза и кончая последующей активацией эфферентных звеньев указанных систем. В основе этого взаимодействия лежит способность цитокинов выступать в качестве как иммунорегулятора, так и нейропептида.

Показано, что взаимодействию иммунной и нервной систем присущи системные интегративные признаки: способность иммунореактивных веществ воздействовать на афферентные анализаторы и изменять интенсивность иммунного ответа в крови, способность иммуномодуляторов изменять базисные параметры функционирования нервной системы [7].

При анализе сходства в организации нервной и иммунной систем привлекает внимание тот факт, что обе системы состоят из большого числа фенотипически различающихся клеток, организованных в сложные сети [8]. В пределах таких сетей клетки взаимосвязаны и функционируют по принципу обратной связи, когда пусковым сигналом служит адекватный раздражитель, а конечный ответ направлен на обеспечение полезного результата. Различие заключается в том, что в нервной системе клетки жестко фиксированы в пространстве, тогда как в иммунной они непрерывно перемещаются и лишь кратковременно взаимодействуют друг с другом.

Установлено, что мозг помимо сложнейших психических и неврологических функций, обладая набором лимфоидных и нелимфоидных клеточных элементов и их гуморальных продуктов, не только участвует в генерации и регуляции иммунных ответов в ЦНС и общей иммунной системы [10]. Мозг осуществляет иммунные функции с помощью различных морфологических и функционально отличающихся подсистем: лимфоидные клетки спинномозговой жидкости (Т- и В-лимфоциты и их субпопуляции), естественные киллерные клетки, моноциты и макрофаги, нелимфоидные клетки нервной ткани: микроглия, астроциты, олигодендроциты, клетки эндотелия мозговых сосудов; гуморальные факторы, биологически активные вещества-медиаторы, пептиды, цитокины.

Начало развития работ в области иммунофизиологии может быть отнесено к концу IX – началу XX века, когда впервые работами И. Г. Савченко (1891), а затем Е. С. Лондона (1899) было показано влияние перерезки или удаления частей мозга на течение инфекционного процесса, и только несколько десятилетий спустя появились первые предположения об участии мозга в регуляции им-

мунологических реакций (Н. Ф. Мельников-Разведенков, 1926). В более поздних работах в опытах на собаках он показал, что перерезка спинного мозга в шейном отделе оказывает тормозящее влияние на образование антител. Позднее в более тонких экспериментах установлено, что локальное электрическое повреждение области заднего гипоталамического поля сопровождается выраженным подавлением продукции антител, а его электростимуляция – увеличением их выработки [14]. Наиболее выраженные изменения фагоцитарной активности наблюдали при электростимуляции задних и средних отделов подбугорья. Таким образом, было установлено влияние разрушения и электростимуляции структур головного мозга на протекание иммунологических процессов.

Известно, что в мозге отсутствует лимфоидная система, а гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) препятствует проникновению высокомолекулярных белков и иммунокомпетентных клеток из крови, т. е. этот орган в норме изолирован от иммунной системы организма. Поэтому длительное время оставалось неизвестным, существует ли (и если да, то как осуществляется) иммунная защита мозга (вне механизмов развития аутоиммунных реакций). Однако, в настоящее время появились данные, позволяющие частично ответить на этот вопрос. Оказалось, что мозг имеет свою, относительно автономную иммунную систему, позволившую считать его органом иммунитета [1, 2].

Понятие «иммунная привилегия мозга» возникло из-за особенностей иммунных ответов паренхимы мозга (нейронов и глии), в частности, из-за более длительного по сравнению с другими органами выживания в нем трансплантатов [11]. Биологическая трактовка этого феномена основывалась на том, что для мозга «непозволительно» повреждение или сильное проявление иммунной реакции, поскольку неконтролируемое воспаление из-за объемных ограничений черепа может быстро привести к резкому возрастанию интракраниального давления и, соответственно, нарушить нейрофизиологические функции, вызывая гибель критически важных и слабо восполняемых нейронов. Для ограничения возможности развития такого сценария мозг сравнительно хорошо защищен от физического повреждения черепом и амортизирующей спинномозговой жидкостью. Кроме того, пассивный вход многих патогенных организмов, присутствующих в крови, снижается благодаря наличию плотных контактов между эндотелиальными клетками сосудистой системы мозга ГЭБ. Помимо тесных межклеточных контактов с чрезвычайно высоким электрическим сопротивлением для ГЭБ характерны другие особенности не встречающиеся в микрососудах других органов [29].

Так, в эндотелиальных клетках отсутствуют пиноцитические пузырьки, что лимитирует трансклеточный поток, экспрессированы другие цитоплазматические энзимы и специфические транспортные системы для импорта метаболитов и экспорта токсичных продуктов. Эндотелиальные клетки в ГЭБ представляют собой «переднюю линию защиты», за которой располагаются астроциты, почти полностью обволакивающие сосуды своими отростками, а также перициты и периваскулярные клетки. В целом наличие ГЭБ в мозге лимитирует доступ многих компонентов иммунной системы к паренхиме мозга, чем объясняются значительно более низкие уровни иммуноглобулинов и компонентов комплемента в ЦНС по сравнению с плазмой крови и существенно меньшее поступление в нее иммунных клеток. Кроме того, отсутствие организованного лимфатического дренажа, низкая экспрессия или невозможность выявления главных комплексов гистосовместимости (МНС) в глии и, особенно, в ряде случаев, нейронах рассматривались как факторы, ограничивающие иммунные реакции, но что следует подчеркнуть, не отменяющие их. И в этом смысле иммунную привилегию мозга следует понимать как относительную [5, 15].

Известно, также, что мозг не является гомогенной анатомической структурой. Хориодное сплетение, желудочки, менингеальные оболочки и цереброспинальная жидкость имеют больше прямых контактов с иммунной системой, чем сама паренхима мозга, и поэтому иммунные ответы в них сходны с таковыми в других органах. Взаимодействия же паренхимы мозга с иммунной системой более слабые, и именно к ней адресуется термин «иммунная привилегированность» [3].

В последние годы накопились новые экспериментальные данные, которые расширили наше понимание особенностей взаимоотношения иммунной системы и мозга и ослабили прежние представления его иммунной привилегированности, поставили новые проблемы в ее изучении.

Ослаблению представлений об иммунологической привилегии мозга способствовало прежде всего внедрение новых экспериментальных подходов, позволивших прицельно исследовать роль отдельных участников иммунного ответа в мозге. Стало ясно, что большинство вирусных и бактериальных инфекций, поражающих нейроны, устраняется с помощью активного иммунного ответа, хотя и с иной кинетикой, чем в других тканях. Долгое время представления об иммунной привилегированности мозга подкреплялись многочисленными неудачными попытками обнаружить в нейронах комплекса гистосовместимости I типа (МНС I). После преодоления методологических погрешностей последовал поток публикаций об обнаружении МНС I в нейронах различных отде-

лов мозга и о возможности индуцирования чужеродной мозговой тканью опосредованного МНС I трансплантационного иммунитета [6, 16].

Однако до сих пор не воссоздана полная картина основных этапов иммунных реакций в мозге. Особенно это касается начальных этапов иммунного ответа, связанных с захватом антигена, его презентацией и иммунным узнаванием. По существующим представлениям, примирование наивных Т-лимфоцитов происходит в специальном микроокружении, создаваемом вторичными лимфоидными органами, где антигенпрезентирующая клетка взаимодействует с Т-лимфоцитом. Поскольку клетки собственно паренхимы мозга не мигрируют за его пределы, возникает вопрос: какие клетки и как реализуют механизм презентации антигена из паренхимы мозга [18,]. Один из возможных сценариев заключается в том, что воспалительный процесс в мозге ослабляет ГЭБ и тем самым усиливает выделение хемокинов и экспрессию молекул адгезии и, соответственно, поступление в мозг дендритных клеток. Поглотив антигены в мозге дендритные клетки мигрируют в ближайшие вторичные лимфоидные органы, где и происходит примирование наивных Т-клеток. По другому сценарию, фрагменты антигенов из мозга мигрируют в общую циркуляцию и в итоге попадают во вторичные лимфоидные органы, в которых при участии резидентных антигенпрезентирующих клеток, захвативших мигрировавшие антигены, запускается иммунная реакция. Этот сценарий представляется вполне возможным, поскольку воспалительная реакция в организме вне мозга также изменяет проницаемость ГЭБ для некоторых провоспалительных цитокинов, о чем свидетельствуют изменения поведения больного и его физиологических показателей, которые запускаются иммунной системой, но регулируются и частично определяются мозгом под воздействием проникших в него провоспалительных цитокинов. Ослабление ГЭБ при воспалении действует, по-видимому, в обоих направлениях, и антигены паренхимы мозга через различные пути, например, через те, которые используются для входа мозг лейкоцитами [23], могут попадать в общую циркуляцию.

С другой стороны, проникновение иммунокомпетентных клеток в мозг может осуществляться как при его воспалении, так и при нормальном состоянии. Но при воспалении аттракция эффекторных клеток под влиянием хемокинов более активна. Наличие ГЭБ существенно лимитирует эффективность проникновения лимфоцитов по сравнению с другими органами. В мышцах, например, она выше в 6 раз, а в печени – в 140 раз. Адаптивно перенесенные Т-лимфоциты поступали в мозг независимо от их специфичности. CD4+

и CD8+ Т-лимфоциты, активированные *in vitro* митогеном, быстро проникали в мозг, достигая максимальной концентрации через 9–12 часов после внутривенного введения. CD4+ Т-лимфоциты, реактивные к основному миелиновому белку, избирательно задерживались в паренхиме мозга, в то время как Т-лимфоциты иной специфичности покидали мозг в течение 1–2 суток. Сходная картина отмечалась и в отношении CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к вирусным антигенам [22, 26].

Существование ГЭБ предполагает, что вход и активность иммунных эффекторов строго регулируются в мозге, и решающая роль в сдерживании инфильтрации его эффекторными клетками иммунной системы принадлежит, по-видимому, его эндотелиальным клеткам, которые, как и астроциты, конститутивно экспрессируют лиганды для Fas-рецептора (FasL), запускающего механизмы апоптоза клеток. Оба эти типа клеток резистентны к Fas-опосредованному апоптозу. Нейроны в клетках микроглии также экспрессирует FasL, но главной и первой линией обороны мозга от притока эффекторных клеток являются, вероятно, эндотелиальные клетки и астроциты ГЭБ. При различных поражениях мозга экспрессия системы FasL- Fas оказывается в нем повышенной [30].

Помимо подверженности вирусным, бактериальным и опухолевым поражениям мозг иммунологически уязвим, потенциально больше, чем какой-либо другой орган, и такие заболевания, как рассеянный склероз и паранейропластическая нейрологическая дегенерация, наиболее яркие тому свидетельства. В связи с этим следует подчеркнуть, что одна из причин такой особенности мозга связана с тем, что для нейронов мозга характерна наиболее высокая активность генома. По данным гибридизации, в них транскрибируется до 10% последовательностей генома, в то время как в других органах транскрипция охватывает 3–5% генома [28].

В связи с трудностями изучения начальной фазы инициации иммунных реакций в мозге нельзя не отметить, что иммунный ответ представляет собой сложное взаимодействие клеток и молекул в специализированном окружении, а сегодняшние представления об иммунных механизмах сложились из редуционистского подхода, основанного на использовании отдельных клеточных линий и ограниченного числа молекул. При этом каждая фаза иммунного ответа является более сложной, чем мы себе представляем. Вполне возможно, что в мозге действует более сложный механизм инициации иммунной реакции.

Многочисленными исследованиями подтверждена тесная взаимосвязь функционирования нервной и иммунной систем. Известно, что биологически активные вещества, вырабатываемые одной из систем, оказывают влияние на функцио-

нальное состояние другой. Показано присутствие рецепторов к белкам нервной и иммунной систем на поверхности их клеток. Доказано, что антигенное воздействие приводит к активации различных структур головного мозга, причем характер реакции зависит от вида иммуногена, возраста и состояния организма. Повреждение определенных участков головного мозга приводит к угнетению функций иммунной регуляции. Известен временной интервал реакции ЦНС на антигенное воздействие. Выявлено, что в первую очередь на введение антигена реагируют структуры гипоталамуса [19].

Вместе с тем дизрегуляторные аспекты нейроиммунопатологии представляют большой интерес, так как нарушение механизмов взаимосвязи и взаиморегуляции ЦНС и иммунной системы может являться причиной или существенным звеном патогенеза многих неврологических расстройств. Наибольшее внимание в этой связи вызывают аутоантитела к нейромедиаторам, нейропептидам и цитокинам – биорегуляторам функций ЦНС и иммунной системы. С другой стороны, взаимодействие нервной и иммунной систем, осуществляемое по принципу взаиморегуляции, определяет риск расстройства одной из них при патологии другой. Участие дублирующих факторов регуляции в нейроиммунных процессах ограничивает риск развития таких расстройств, компенсируя недостаточность или гиперпродукцию одних регуляторов за счет соответствующих изменений других [21].

Ключевым звеном аппарата нервной регуляции является гипоталамус. Есть данные, что он весьма рано (через несколько минут) получает информацию о внедрении в организм антигена (или о вызываемых им изменениях). Гипоталамус дает начало сложному эфферентному пути передачи центральных нейрорегуляторных влияний на иммунокомпетентные клетки, которые обладают соответствующими рецепторами к факторам нервной регуляции (нейротрансмиттерам, нейропептидам), а также к гормонам эндокринных желез. Можно полагать, что иммунные расстройства возникают при патологии практически любого отдела мозга, если в этот процесс вовлекается в конечном счете гипоталамус, причем тяжесть нарушений функций иммунной защиты зависит от степени изменений именно гипоталамических структур [4].

В структуру центрального аппарата нейроиммуномодуляции входит также гиппокамп. Особая чувствительность гиппокампа связана с его функцией генератора патологически усиленного возбуждения, низким порогом судорожной активности, обширной афферентацией из различных экстеро- и интерорецептивных систем, особенностью васкуляризации, причастностью к эмоциям и эмоциональной памяти.

Заслуживают упоминания факты, свидетельствующие о способности гипоталамических нейро-секреторных клеток экспрессировать не только рецепторы к ИЛ-2, но и сам ИЛ-1, что было показано как в эксперименте, так и у человека. Кроме того, было установлено, что клетки астроцитарной глии способны секретировать эндогенный интерферон, выделение которого повышает экспрессию ИЛ-2 в нервных структурах мозга.

Показано, что продуцируемые иммунокомпетентными клетками интерлейкины воздействуют на гипоталамическую область мозга с последующим изменением ее функциональных, а в ряде случаев и морфологических параметров. Клеточные элементы иммунной и нервной систем продуцируют аналогичные гуморальные факторы, а на их поверхности экспрессировано большое количество идентичных мембранных маркеров, что делает их похожими по ряду фенотипических и функциональных параметров. Многие регуляторные пептиды образуются клетками данных систем и функционально значимы для обеих из них. При их взаимодействии происходят нейроиммунная коррекция защитных функций организма и реакция определенных структур мозга на изменение в активности иммунной системы [13].

Представляет интерес латерализация иммуномодуляторного действия коры головного мозга, проявляющаяся в контроле левого полушария за деятельностью Т-клеток, активность которых подавляется при его экспериментальном разрушении у крыс, что не влияло на функцию макрофагов и В-клеток. В противоположность этому повреждение правой гемисферы приводило к усилению активности Т-клеток. Эти данные коррелировали с доминированием той или иной руки и увеличением частоты ранней диагностики и развитием аутоиммунных заболеваний у левшей. Предполагается, что неокортекс выполняет связующую роль в повреждении иммунной системы под действием психоциальных факторов [25].

Можно также отметить, что некоторые регуляторные молекулы иммунной системы недавно были обнаружены и в нервной системе. К такому относится интерлейкин-1. Было также показано, что интерлейкиноподобный фактор способен высвобождаться астроцитами. По-видимому, астроциты могут выполнять роль антигенпрезентирующих клеток, представляя антиген на своей поверхности (например, основной белок миелина) Т-лимфоцитам, находящимся около сосудов. Эта функция астроцитов, основанная на их взаимодействии с клетками иммунной системы и связанная с иммунной стимуляцией, вероятно, лежит в основе ряда заболеваний ЦНС, сопровождающихся иммунологической реакцией по отношению к специфическим антигенам мозга и демиелинизацией [20].

Другой лимфокин – нейрорлейкин в иммунной системе, действуя в раннем ответе (*in vitro*), приводит к образованию антителсинтезирующих клеток (модулирует функции В-клеток) и продуцируется Т-клетками, стимулируемыми лектинами. В то же время нейрорлейкин высвобождается в головном мозгу и является фактором роста нейронов, усиливая выживание нейронов спинного и головного мозга в культуре.

Наличие общих для иммунной и нервной систем лигандов предполагает и присутствие на поверхности соответствующих клеток сходных рецепторных молекул. При этом для некоторых общих лигандов рецепторных систем показана идентичность на клетках иммунной и нервной систем, тогда как в других случаях свойства рецепторов различны.

Другим важнейшим фактором, имеющим значение для понимания связи между мозгом и иммунной системой, является обнаружение общих антигенных детерминант на поверхности олигодендроцитов и лимфоцитов Т-супрессоров. Аутоиммунные реакции, таким образом, могут быть одновременно направлены против обоих видов клеток, усугубляя генетически детерминированную недостаточность клеточного иммунитета у этих больных и вовлекая в процесс олигодендроциты, т. е. миелинообразующие мозговые клетки. В целом большинство авторов считают, что развитие иммунопатологического процесса в нервной системе в большинстве случаев предшествуют метаболические нарушения в глии [12].

В патогенезе иммунных расстройств при заболеваниях нервной системы важное место принадлежит патологии нервной регуляции функций иммунной системы. Большую роль в этой регуляции играет гипоталамус, состояние которого модулируется нейронами гиппокампа, миндалина, голубого пятна, стриатума, черной субстанции, вентрального поля покрышки и других отделов мозга. Нарушение состояния гипоталамуса и связанных с ним перечисленных отделов мозга может приводить к нейрогенному иммунодефициту. Установлено, что отдельные его проявления имеют место при черепно-мозговой травме, эпилепсии, паркинсонизме, патологических реакциях на психоэмоциональный стресс, шизофрении и других болезненных состояниях. Поэтому столь важное значение приобретает терапевтическая коррекция не только проявлений соответствующей неврологической, психической патологии, но и иммунных расстройств. Вместе с тем патогенетическая терапия нейрогенных иммунных расстройств должна быть направлена на коррекцию не только состояния иммунной системы, но и ее нервной регуляции [24, 27].

Чтобы понять причину загадочного на первый взгляд сходства в организации и функционирова-

нии столь разных регулирующих систем, полезно обратиться к их эволюционным истокам: эти системы были изначально запрограммированы на уровне одноклеточного организма. Такая клетка, соприкасаясь с внешней средой и получая от нее информацию, должна была уметь адаптироваться к этой среде, секретировав гормоны (аутокринная секреция), избегать повреждающих воздействий, что можно было делать с помощью либо двигательной (сократительной) активности, либо способности к фагоцитозу повреждающих агентов. Поскольку все эти события происходили в одной и той же клетке, складывалась некая кооперация перечисленных функций. Она запечатлилась (назовем это биологическим импрингом) на дальнейших этапах эволюции, когда одноклеточные организмы становились многоклеточными, а носители первоначальных регуляторных и защитных функций детерминировались в сложноорганизованные системы. Если подходить с таких позиций, то уже не покажется удивительным или загадочным импринг в нервных клетках мозга признаков организации и функционирования как эндокринных, так и иммунных клеток, что соответственно проявилось в существовании нервной, эндокринной и иммунной функций мозга, тесно взаимодействующих в регуляции гомеостаза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А. Д. Патологическая физиология. – М.: Триада-Х, 2000. – 607 с.
2. Александровский Ю. А., Чехонин В. П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. – М.: ГЭ-ОТАР-МЕДИА, 2005. – 256 с.
3. Белозеров Е. С., Мемкевич В. С. Клиническая иммунология. – Изд-во Альмар, 2006. – 248 с.
4. Бородин Ю. И. и соавт. Зависимость субпопуляционного состава клеток тимуса от времени суток, режима освещения и введения мелатонина // Материалы X конгресса Международной ассоциации лимфологов. – 2010. – Т. 137. № 4. – С. 39.
5. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. – М., 1983. – 702 с.
6. Ганнушкина И. В. Иммунологические аспекты травм и сосудистых поражений головного мозга. – М., 1974. – 568 с.
7. Григорян А. С., Кругляков П. В. Клеточная терапия при травме головного мозга // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т. 4. № 1. – С. 35–43.
8. Гусев Е. И. и соавт. К вопросу о механизмах развития воспалительной реакции в ткани мозга // Сборник юбилейной, X конференции «Нейроиммунология». – Том 2. – С. 223–297.
9. Давыдова Т. В. и соавт. Антитела к нейромедиаторам как возможные нейроиммунные маркеры риска формирования зависимости от психоактивных веществ // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 2. – С. 13–16.
10. Девойно Л. В. и соавт. Психонейроиммуномодуляция: поведение и иммунитет. Роль «нейромедиаторной установки мозга». – Новосибирск: «Наука», 2009. – 167 с.
11. Дмитриенко Е. В. Иммунная система мозга и черепно-мозговая травма: попытка коррекции // Медицинский академический журнал. – 2013. – Том 13. № 4. – С. 7–18.
12. Евсеев В. А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии. – М.: изд-во РАМН, 2007. – 148 с.
13. Киселева Н. М., Иноземцев А. Н. Возможная роль тимуса в работе стресс-имитирующей системы // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2010. – № 3. – С. 13–20.
14. Корнева Е. А. Основные этапы становления иммунопатологии // Нейроиммунология. 005. – Т. III. № 1. – С. 4–10.
15. Магаева С. В., Морозов С. Г. Нейроиммунофизиология. – М.: изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН, 2005. – 160 с.
16. Малашиха Ю. А. Иммунный барьер. – М., 1986. – 157 с.
17. Маркова Е. В. и соавт. Клеточный иммунный ответ и ориентировочно-исследовательское поведение у экспериментальных животных // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2/1. – С. 48–49.
18. Митин А. А. Экспрессия фактора FOXP3 и соотношение его изоформ в Т-клетках на разных стадиях дифференцировки // Иммунология. – 2012. – Т. 33. № 4. – С. 172–176.
19. Перекрест С. В., Гаврилов Ю. В., Абрамова Т. В. Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы (по экспрессии c-fos гена) // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. № 5–6. – С. 631–636.
20. Серебрянная Н. Б. Нуклеотиды как регуляторы иммунного ответа // Иммунология. – 2010. – № 5. – С. 273–281.
21. Умрюхин А. Е. Антитела в механизмах вегетативных и поведенческих функций организма // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 425–430.
22. Colberg E. E. et al. Effect of meditation on immune cells // Stress. medicine. – 2000. – Vol. 16. – P. 185–190.
23. Denes A. et al. Central autonomic control of the bone marrow: Multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus // Neuroscince. – 2005. – Vol. 25. – P. 1–17.
24. Downes C. E., Cruick P. J. Neural injury following stroke: are Toll-like receptors the link between the system and the CNS // Brain journal pharmacol. – 2010. – Vol. 60 (8). – P. 1872–1888.
25. Holschneidera D. P., et al. Flattened cortical maps of cerebral function in the rat: A region-of-interest approach to data sampling, analysis and display // Neuroscince letters. – 2008. – Vol. 434. Issue 2. – P. 179–184.
26. Lau C. et al. Exploration and visualization of gene expression with neuroanatomy in the adult mouse brain // BMC bioinformatics. – 2008. – Vol. 9. № 1. – P. 153.
27. Lehnardt S. A. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury // Glia. – 2010. – Vol. 58 (3). – P. 253–263.
28. Lein E. D. et al. Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain // Nature. – 2007. – Vol. 445. – P. 168–176.
29. Loane D. J., Bymes K. R. Role of microglia in neurotrauma // Neurotherapeutics. – 2010. – Vol. 7 (4). – P. 366–377.
30. Maniati E. et al. Control of apoptosis in autoimmunity // J. patrol. – 2008. – Vol. 214. – P. 190–198.

Поступила 23.04.2014