

## РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

УДК 606:636.4

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

<sup>1</sup>Академик РАМН Е. А. Корнева, <sup>2</sup>С. В. Перекрест<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Россия<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

## INTERACTIONS OF THE NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS IN HEALTH AND DISEASE

<sup>1</sup>Academic RAMS E. A. Korneva, <sup>2</sup>S. V. Perekrest<sup>1</sup>St.-Petersburg State University, Russia<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine of the North West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, St.-Petersburg, Russia

© Е. А. Корнева, С. В. Перекрест, 2013 г.

В статье рассмотрены исторические аспекты становления иммунофизиологии как науки, а также приведен обзор современных исследований взаимодействия нервной и иммунной систем в норме и при патологии. Приводятся новейшие данные, описывающие реакции ЦНС на антигенные стимулы различной природы, а также возможность вовлечения в эти реакции нейронов разной эргичности, в частности орексин-содержащих нейронов гипоталамуса. Кроме того, в статье рассматривается одна из возможных гипотез о пути передачи информации об антигене от иммунной системы к нервной.

**Ключевые слова:** нейроиммунные взаимодействия, антиген, гипоталамус, орексин.

The historical aspects of formation of immunophysiology as a sciences as well as the review of modern studies of interactions between nervous and immune systems in health and disease are reviewed in the article. The recent data describing the CNS reactions to antigen stimuli of different nature and possibility of involvement in these reactions of neurons of different ergicity, in particular, orexin-containing hypothalamic neurons are cited. Besides, one of the possible hypotheses about information transduction pathways from immune system to the nervous is observed in the article.

**Key words:** neuroimmune interactions, antigen, hypothalamus, orexin.

Изучение проблемы взаимодействия нервной и иммунной систем — одна из крупных и важных проблем фундаментальной биологии и медицины — в последние десятилетия привлекает пристальное внимание исследователей. Интерес обусловлен еще и тем обстоятельством, что расшифровка механизмов взаимодействия этих систем является ключом к пониманию патогенеза многих заболеваний различной природы и основой для поиска способов их лечения.

Восприятие нейроиммунофизиологии за последние 50 лет изменилось от «не может быть» до «само собой разумеется, это всем известно», то есть от невероятного до очевидного. Лучше всего это демонстрирует карта мира, на которой отмечены лаборатории, работавшие в этом направлении в 1960-е годы и в настоящее время (рис. 1).

Основные этапы развития нейроиммунофизиологии могут быть схематически представлены следующим образом.

1-й этап — появление первых фактов — конец XIX — начало XX века.

2-й этап — период накопления феноменов, демонстрирующих влияние ЦНС на функции иммунной системы — первая половина XX века.

3-й этап — становление иммунофизиологии как научной дисциплины. Изучение механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем — вторая половина XX — начало XXI века.

4-й этап (современный) — изучение молекулярно-биологических механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем и роли иммунной системы в функциях мозга и изучение нарушений этого взаимодействия при различных формах патологии — конец XX — начало XXI века.

Крупным шагом в развитии этого научного направления стало открытие ранее неизвестного явления — влияния определенных структур гипоталамуса на интенсивность иммунного ответа.

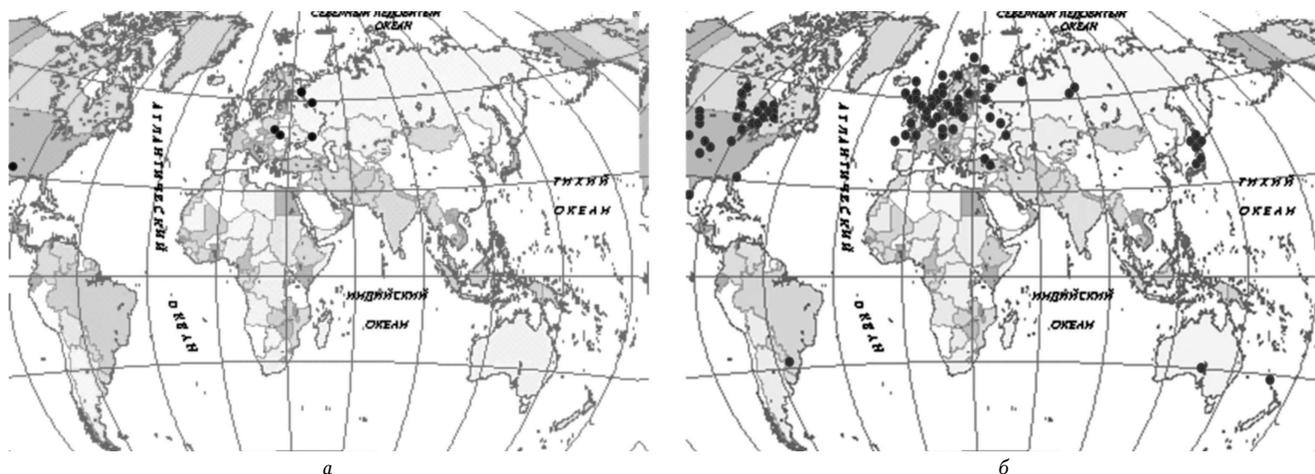


Рис. 1. Локализация научных центров, занимавшихся исследованиями в области нейроиммунофизиологии в 60-е годы XX века (а) и в настоящее время (б).

Важность этого открытия заключается еще и в том, что появилась экспериментальная модель, которая позволила исследовать различные варианты изменений функций иммунной системы при повреждении или раздражении конкретной структуры мозга — заднего гипоталамического ядра.

Накопление знаний и демонстрация ряда принципиально важных фактов позволили показать, что мозг реагирует на введение антигена [1–8], лимфоидные органы богато иннервированы [9–13], а клетки иммунной системы имеют на своих мембранах рецепторы к нейромедиаторам [14–20]. Предложенная концепция организации системы нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы [4, 21–26] легла в основу дальнейшего поиска механизмов нейроиммунного взаимодействия и обусловила резкую интенсификацию исследований в этой области.

Крупным этапом в развитии нейроиммунологии явились детальное изучение иннервации лимфоидных органов: не только экстраорганный иннервации, но и распределения нервных волокон и их окончаний внутри органов иммунной системы [9, 27–29]. Сформировалось представление об открытии синапса, которым оканчиваются нервные волокна. В результате поступления определенных модулирующих сигналов нервные окончания выделяют нейромедиаторы в непосредственной близости от лимфоидных клеток и таким образом «доносят» до иммунцитов определенные сигналы [11, 30].

Разумеется, при этом клетка должна обладать способностью воспринимать полученную информацию. Это самый главный аспект проблемы. Вот почему обнаружение рецепторов к нейромедиаторам, гормонам, регуляторным пептидам на мембране иммунцитов явилось важнейшим событием, вехой в развитии нейроиммунологии. Открытие рецепторов к нейромедиаторам на мембране лимфоидных

клеток объяснило возможность восприятия этими клетками изменений нейромедиаторного микроокружения, а представление об открытом синапсе связало эти компоненты в целостную цепь реализации взаимодействия между нервной и иммунной системами через нейромедиаторы.

Регулирующие влияния могут передаваться и гуморально — через изменение уровня гормонов, регулирующих содержание пептидов в крови, притекающей к лимфоидным органам, а в некоторой мере и за счет изменения их кровоснабжения.

Своеобразное направление представлено в работах Эдера, касающихся условно-рефлекторного воспроизведения эффекта подавления функций иммунной системы [31–34]. Авторам удалось показать, что, применяя препарат иммунодепрессивного действия циклофосфамид в качестве безусловного сигнала, можно условно-рефлекторно воспроизвести его действие на примере гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа, а также воздействовать на развитие иммунопатологического процесса. Эдер избрал удивительно удачную модель, в которой условно-рефлекторно воспроизводится фармакологический эффект циклофосфана и как результат — подавление функций иммунной системы.

Современная биологическая и медицинская наука характеризуется небывало быстрым развитием исследований в области иммунофизиологии, что обуславливает появление потока новой информации, организацию новых лабораторий, журналов, выделение крупных средств на работы этого рода.

Причиной интенсификации такого рода, по-видимому, является не только стремление расшифровать загадку «белого пятна», существующую в этой области науки, но и перспективность этого научного направления в смысле возможностей использования полученных знаний в медицине.

Действительно, стало очевидным, что не только синдром хронической усталости обусловлен нарушением нейроиммунного взаимодействия, но и в патогенезе ряда заболеваний (развитии рассеянного склероза, мозговой формы СПИДа, течения черепно-мозговой травмы) нарушение этих взаимодействий играет существенную роль.

Рассмотреть все линии и результаты развития современных исследований невозможно, слишком широк их спектр и объем материала. Приведем лишь небольшую часть, демонстрирующую принятые современной наукой способы решения этой проблемы и отражающие их уровень.

Развитие методической базы позволило разработать новые подходы в исследовании нейроиммунных взаимодействий, в частности в изучении реакции структур ЦНС на антигенные стимулы.

Иммуногистохимическая детекция белка *c-Fos* — общепризнанного маркера активации — в клетках гипоталамуса позволила определить структуры, вовлеченные в центральные механизмы регуляции нейроиммунных взаимодействий, а также выявить специфический паттерн их реакции на антигенный стимул. Введение таких антигенов, как столбнячный анатоксин и липополисахарид, приводит к активации клеток гипоталамических структур, которая наиболее выражена в переднем (АНН) и паравентрикулярном (PVH) гипоталамическом ядре, латеральной гипоталамической области (ЛНА) и заднем гипоталамическом поле (РН) [35, 36].

В противоположность ЛПС, такой тимус-зависимый антиген, как стафилококковый энтеротоксин В (SEB), вызывает иной паттерн экспрессии белка *c-Fos* в структурах ЦНС: преимущественно происходит активация нейронов ядра солитарного тракта и центральной амигдалы при слабом ответе в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [36, 37].

Иной паттерн активации гипоталамических структур наблюдается и при введении другого тимус-зависимого антигена — бычьего сывороточного альбумина (БСА). При меньшем количестве *c-Fos* позитивных клеток наблюдается более выраженная экспрессия его гена в клетках вентромедиального гипоталамического ядра (VMH), ЛНА и РН, чем при введении ЛПС [38, 39].

Полученные данные позволили говорить о том, что различные патогенные стимулы по-разному влияют на активацию структур мозга, что обуславливается характером развития иммунного ответа на конкретный антиген.

Применение маркеров, обладающих способностью к ретроградному (вирус псевдобешенства, фтористое золото) или антероградному (аглоулины

пшеницы и фасоли, рабдовирусы) нейрональному транспорту, позволило выявлять определенные пути передачи сигналов между нервной и иммунной системами. Существуют данные, свидетельствующие о наличии путей от нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса к симпатическим преганглионарным нейронам, а также показан и эфферентный мультисинаптический путь, от нейронов гипоталамуса до симпатических окончаний в селезенке [40, 41].

Специального внимания заслуживают исследования афферентных путей передачи информации от иммунной системы к структурам ЦНС.

Впервые в 1994 году W. L. Wan и соавт. продемонстрировали, что индукция синтеза белка *c-Fos* в клетках паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса в ответ на внутрибрюшинное введение ЛПС блокируется предварительной субдиафрагмальной перерезкой *n.vagus*. Также было показано, что субдиафрагмальная ваготомия сглаживает изменения поведенческих реакций, вызванных действием ЛПС [42] (Bluthe R. M. et al., 1994), при этом наблюдается отмена характерных гипералгезии и гипертермии [43, 44], причем ЛПС-индуцированная продукция цитокинов в различных органах, в том числе в ЦНС, а также их уровень в крови не изменяются [42, 45–47], т. е. наличие неповрежденного *n.vagus* необходимо для формирования полноценного ответа ЦНС на введение этого антигена. Однако при высокой дозе ЛПС (1000 мкг/кг) субдиафрагмальная ваготомия не влияет на развитие лихорадки [48]. Следует отметить, что у мышей ваготомия оказывает не столь сильное влияние на проявление ЛПС- и IL-1-индуцированных реакций ЦНС, как у крыс [49].

Частичная блокада проведения сигнала при ваготомии может объясняться тем фактом, что IL-1 и IL-6 могут воздействовать непосредственно на клетки ЦНС в области *area postrema* и сосудистого органа концевой пластинки [50, 51].

Установлено, что как внутривенное, так и внутрибрюшинное введение IL-1 или ЛПС, а также стафилококкового энтеротоксина В (СЭВ) вызывает экспрессию *c-Fos* белка в чувствительных нейронах *n.vagus* [52, 53]. Используя свойство фтористого золота к ретроградному транспорту, L. E. Goehler и соавт. (2000) выявили наличие иннервации определенных лимфатических узлов от верхнего и нижнего узлов блуждающего нерва.

Особый интерес представляют данные о локализации дендритных клеток (ДК) между волокон *n.vagus*, а также в *area postrema* [13, 54]. Наличие широкого спектра рецепторов на мембране ДК и способность к синтезу провоспалительных цитоки-

нов в ответ на антигенное воздействие может играть ключевую роль при передаче сигнала от иммунной системы к нервной, поскольку расположенные вблизи ДК окончания афферентных волокон блуждающего нерва экспрессируют на своей поверхности рецепторы к различным медиаторам иммунной системы [55]. Кроме того, при введении ЛПС было выявлено увеличение количества перитонеальных макрофагов в соединительной ткани вокруг окончаний *n.vagus*, а также показано повышение с-Fos-иммунореактивности и экспрессии мРНК IL-1R в нейронах нодозного ганглия блуждающего нерва [56]. Позже в этих клетках были выявлены TLR4 и его мРНК, что предположительно создает основу для активации афферентных волокон *n.vagus* на уровне нодозного ганглия и может объяснять сохранение реакций ЦНС на введение ЛПС при субдиафрагмальной ваготомии [57].

Как известно, афферентные волокна блуждающего нерва достигают продолговатого мозга, оканчиваясь в дорсальном комплексе *n.vagus*, в который входят *area postrema*, ядро солитарного тракта и заднее ядро блуждающего нерва. В ряде работ показано, что во всех перечисленных структурах происходит повышение экспрессии белка с-Fos через 2 часа после введения ЛПС [35, 58–61]. При этом наблюдается и активация вышележащих структур ЦНС: паравентрикулярного ядра гипоталамуса, структур миндалины, а также ядер таламуса. На основе вышеизложенных данных авторы предполагают три возможных мишени поступления информации о повышении уровня цитокинов через *n.vagus*: к паравентрикулярному ядру гипоталамуса; к ядрам таламуса и к структурам миндалины [13].

Еще одно подтверждение возможного пути передачи информации от иммунной системы через волокна блуждающего нерва к катехоламинергическим нейронам продолговатого мозга и далее к центральным ядрам миндалины получено при помощи мечения нейронов пероксидазой хрена, конъюгированной с агглютинином пшеницы. Показано одновременное выявление белка с-Fos с пероксидазой хрена и тирозин-гидроксилазой в нейронах продолговатого мозга и центральных ядер миндалины при внутрибрюшинном введении ЛПС. После субдиафрагмальной ваготомии количество с-Fos-позитивных клеток в этих структурах снижается [62].

Кроме того, при инактивации дорсального комплекса *n.vagus* наблюдаемая через 2 часа после внутрибрюшинного введения ЛПС активация нейронов центральных ядер миндалины, концевой полоски, PVN и вентромедиальной преоптической области была значительно снижена. При этом полностью отменялось

влияние ЛПС на поведение животных, что говорит о вовлечении дорсального комплекса блуждающего нерва в передачу информации об антигене к структурам, модулирующим социальное поведение [63].

Особый интерес представляют исследования афферентных путей передачи сигнала на моделях бактериального заражения, что представляется более физиологичным, чем введение ЛПС. Показано, что пероральное введение мышам *Compylobacter jejuni* приводит к значительному увеличению экспрессии гена с-fos в нейронах чувствительного ганглия *n.vagus*, ядра солитарного тракта и PVN через 1–2 дня после заражения [64, 65]. При этом уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) в плазме крови не менялся. Исследование поведенческих реакций выявило повышение уровня тревожности у зараженных мышей в открытом поле [66]. Описанная реакция, вероятно, опосредована активацией нейронов PVN, базолатеральных ядер миндалины, ядер концевой полоски и медиальной префронтальной коры. В то же время у контрольных животных, которым вместо *C. jejuni* вводили изотонический раствор натрия хлорида, проявление тревожного поведения в открытом поле было опосредовано активацией нейронов центральных и базолатеральных ядер миндалины.

Приведенные данные предлагают один из возможных механизмов передачи информации об антигене в ЦНС, не исключающий существование других путей афферентации антигенного стимула, что демонстрирует необходимость дальнейшего исследования данной проблемы.

Как отмечалось выше, введение антигена приводит к активации различных структур ЦНС, в которых локализованы нейроны различной эргичности, вовлекающиеся в регуляцию цикла сон/бодрствование, пищевого поведения, водно-солевого обмена, стрессорных реакций и т.д., что приводит к изменению многих функций организма и формированию реакций, характерных для инфекционного процесса [37, 67, 68]. В многочисленных исследованиях показано участие различных медиаторных систем в механизмах реализации взаимодействия нервной и иммунной систем.

К примеру, показано, что холинергическая система не только участвует в проведении сигнала от иммунной системы в ЦНС, но и регулирует продукцию провоспалительных цитокинов, снижая риск развития септического шока [61, 63–65], а вовлечение катехоламинергической системы (активация катехоламинергических нейронов и усиление секреции катехоламинов) направлено, в первую очередь, на активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечни-

ковой оси и формирование стресс-подобных реакций, развитие и поддержание лихорадки, а также на активацию механизмов нейроэндокринной регуляции развивающегося иммунного ответа [36, 66–73].

Антигенное воздействие также влияет на систему моноаминов: после введения ЛПС или провоспалительных цитокинов наблюдаются активация гистаминергических нейронов и повышение метаболизма гистамина в гипоталамусе крыс [67, 74], а также активация транспортеров серотонина, усиление обратного захвата этого нейромедиатора и снижение уровня синтеза его рецепторов, что, в свою очередь, приводит к изменению поведенческих реакций у животных, увеличению степени тревожности и нарушению социального/коммуникативного поведения у потомства [75–77].

Наконец, было продемонстрировано, что для развития комплекса реакций, характерных для продромального синдрома (повышение температуры тела, уровня кортикостеронов в крови, снижение двигательной активности, исследовательского поведения, потребления воды и пищи и т. д.), необходимо сохранение лиганд-рецепторных взаимодействий в системе нейронов, содержащих нейропептид Y (NPY). В то же время их активация необходима для восстановления нарушенных при эндотоксемии физиологических функций, в частности пищевого поведения [78–80].

В последнее время большое внимание уделяется изучению открытого в 1998 году нейромедиатора орексина [81], участвующего в регуляции многих вегетативных функций (пищевое поведение, цикл сон/бодрствование, терморегуляция, восприятие боли, стресс). Особое место занимает вопрос о возможном участии локализованных в ЛНА орексин-содержащих нейронов в механизмах реализации реакций ЦНС на антигенный стимул и в формировании системного ответа.

Известно, что орексины, являясь нейромедиаторами, принимают участие в модулировании функций нейроэндокринной системы [82], а нарушение интенсивности синтеза орексинов может вызывать изменения функциональной активности нейронов, приводящие к нарушению энергетического обмена, сна, аппетита и других функций [83–86]. Рецепторы к орексинам широко распространены не только в центральной нервной системе [87, 88], но и вне ЦНС, например, на мембранах клеток надпочечников, почек, щитовидной железы, легких, печени, селезенки, а также на стволовых клетках (фенотип CD34<sup>+</sup>) [40, 89, 90].

Основная масса орексин-содержащих нейронов локализована в области латерального поля гипотала-

муса [91–94]. Аксоны орексин-содержащих нейронов проецируются в различные отделы головного и спинного мозга от шейных до крестцовых сегментов [95–99]. Методом ретроградного и anterogradного транспорта показано, что отростки орексин-содержащих нейронов определенных областей латерального гипоталамического поля проецируются в различные участки паравентрикулярного ядра гипоталамуса [95, 100, 101]. Отростки орексин-содержащих нейронов обнаружены также в эпендиме мозговых желудочков и эндотелии сосудов [92, 102]. В небольшой концентрации орексины содержатся в крови и спинномозговой жидкости, что позволяет ряду авторов предполагать возможность гуморальной передачи и действия на периферические органы [92, 93, 96, 102]. Также орексины были выявлены в клетках поджелудочной железы, энтерохромаффинных клетках и нейронах, иннервирующих двенадцатиперстную кишку [103, 104].

Поскольку нейроны ЛНА реагируют на введение антигена, приведенные данные позволяют поднять вопрос о возможном участии системы орексин-содержащих нейронов и самого орексина как нейромедиатора в регуляции иммунных процессов.

Хотя некоторые факты, установленные к настоящему времени, свидетельствуют в пользу возможного участия системы орексин-содержащих нейронов и самого орексина в регуляции функций иммунной системы, прямые данные по этому поводу до последнего времени в литературе не были представлены.

Лишь в недавних исследованиях было показано, что активация орексин-содержащих нейронов (по белку c-Fos) при исследовательском поведении у крыс значительно снижается после введения ЛПС, в то же время само введение липополисахарида приводит к увеличению количества c-Fos-позитивных орексин-содержащих нейронов в дневное время [72]. Напротив, в ночное время, когда животные активны, введение ЛПС приводило к снижению активации орексин-содержащих нейронов, что совпадало с некоторыми проявлениями продромального синдрома.

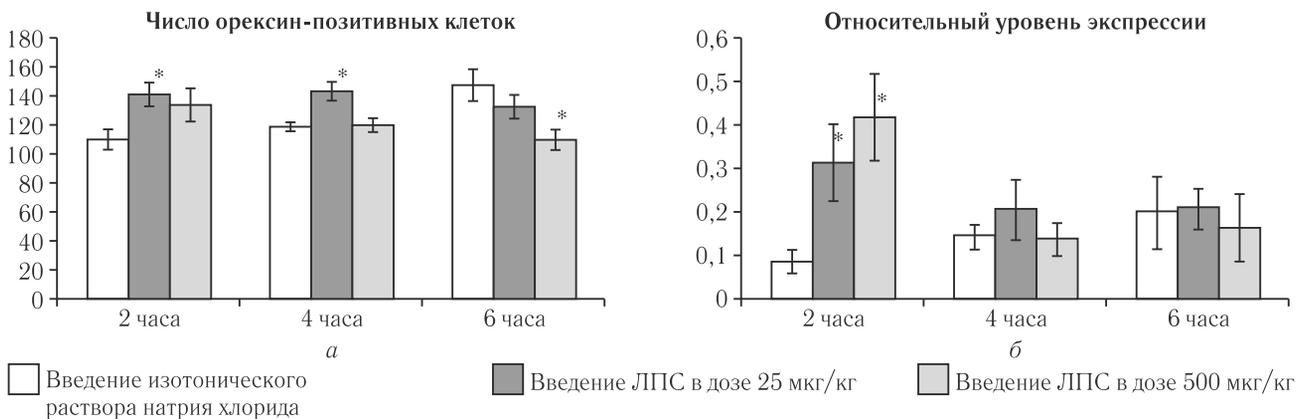
У мышей, которым после 12-часового голодания давали корм, через 6 часов после введения ЛПС также было продемонстрировано снижение экспрессии гена c-Fos в орексин-позитивных нейронах латеральной гипоталамической области, что коррелировало со сниженным потреблением пищи [105].

Помимо изменения степени активации орексин-содержащих нейронов, при введении липополисахарида в них изменяется содержание орексина, что проявляется в изменении их иммунореактивности и как следствие изменении количества орексин-позитивных нейронов, выявляемых иммуногистохимически

в гипоталамических структурах на срезах мозга. Динамика этих изменений зависит от дозы введенного антигена. Введение ЛПС в дозе 500 мкг/кг массы тела приводит к снижению количества орексин-позитивных нейронов только через 6 часов после инъекции [106]. Данная доза является достаточно высокой и характеризуется как субсептическая. В отличие от нее, введение ЛПС в дозе 25 мкг/кг вызывает, напротив, увеличение количества орексин-позитивных нейронов через 2 и 4 часа после инъекции [107]. Увеличение или снижение содержания орексина в нейронах свидетельствует об изменении баланса между синтезом и потреблением этого нейропептида, то есть выявленные иммуногистохимически изменения могут быть связаны с превалированием одного из этих процессов над другим (рис. 2, а).

реакции дает возможность достаточно определенно судить, какой из указанных механизмов лежит в основе выявленных изменений. Показано, что через 2 часа после введения ЛПС в дозах как 25 мкг/кг, так и 500 мкг/кг массы тела животного, в клетках гипоталамуса увеличивается экспрессия гена препроорексина [108], что отражает увеличение количества мРНК препроорексина и может быть косвенным свидетельством возрастания синтеза орексина в нейронах. Через 4 и 6 часов изменений не наблюдается (рис. 2, б).

Сопоставление приведенных данных позволяет говорить о различиях реакций орексин-содержащих нейронов на введение разных доз ЛПС. Хотя в обоих случаях они направлены на увеличение процессов синтеза препроорексина в нейронах, процессы по-



**Рис. 2.** Реакция орексин-содержащих нейронов гипоталамуса на введение различных доз липополисахарида: а — количество орексин-позитивных нейронов в структурах гипоталамуса через 2, 4 и 6 часов после введения липополисахарида (табл. 1); б — экспрессия гена препроорексина в клетках гипоталамуса через 2, 4 и 6 часов после введения липополисахарида (табл. 2).

\*  $p < 0,05$  по сравнению с введением изотонического раствора натрия хлорида.

Таблица 1

**Количество орексин-позитивных нейронов в структурах гипоталамуса через 2, 4 и 6 часов после введения липополисахарида**

Показатель	Через 2 ч	Через 4 ч	Через 6 ч
Введение изотонического раствора натрия хлорида	110,76±6,13	118,5±3,91	148,48±9,98
ЛПС в дозе 25 мкг/кг	141,07±8,31	143,71±6,36	133,04±8,79
ЛПС в дозе 500 мкг/кг	134,98±11,19	120,05±4,92	110,79±6,73

Таблица 2

**Экспрессия гена препроорексина в клетках гипоталамуса через 2, 4 и 6 часов после введения липополисахарида**

Показатель	Через 2 ч	Через 4 ч	Через 6 ч
Введение изотонического раствора натрия хлорида	0,086±0,025	0,140±0,030	0,197±0,083
ЛПС в дозе 25 мкг/кг	0,311±0,091	0,204±0,070	0,206±0,046
ЛПС в дозе 500 мкг/кг	0,416±0,102	0,136±0,037	0,164±0,078

Определение уровня экспрессии гена препроорексина методом количественной полимеразной цепной

реакции при введении субсептической дозы идет более интенсивно, сдвигая баланс синтеза

и потребления орексина в сторону преобладания его утилизации.

Как известно, введение ЛПС приводит к повышению синтеза и высвобождению в экстрацеллюлярное пространство различных цитокинов, которые влияют не только на клетки иммунной системы, но и на нервные клетки, в частности на нейроны гипоталамуса, вызывая их активацию и вовлекая их в регуляцию процессов, участвующих в механизмах развития иммунных реакций [109].

Поскольку введение ЛПС сопровождается повышением температуры, отказом от пищи, сонливостью, а система орексин-содержащих нейронов, как сказано выше, регулирует пищевое поведение, состояние сон/бодрствование, восприятие боли и уровень метаболизма, можно предположить, что все вышеперечисленные проявления в определенной мере опосредованы активацией орексин-содержащих нейронов, проявляющейся усилением его потребления,

и обусловлены снижением содержания в них орексина, которое и было показано при введении ЛПС.

Комплекс приведенных данных, отражающих наиболее важные и изученные аспекты проявления нейроиммунных взаимодействий, свидетельствует, что в ответ на введение антигена развивается сложная реакция ЦНС, вовлекающая множественные ансамбли нейронов различной эргичности, отвечающие за регуляцию многих вегетативных функций и обеспечивающие комплексные изменения в организме в ходе формирования реакции на антиген и развития инфекционного процесса. Создание целостной картины комплекса реакций мозга на антигенный стимул, основанное на изучении процессов нейроиммунных взаимодействий, и прояснение центральных механизмов взаимной регуляции нервной и иммунной систем будут способствовать расшифровке патогенеза многих заболеваний, а также разработке новых способов их терапии.

### Литература

1. Броун Г. Р., Могутов С. С., Кан Г. С. Роль некоторых структур гипоталамуса в регуляции иммунологических процессов при иммунизации организма вакциной БЦЖ. // Бюл. эксперим. биол. и мед.— 1970.— Т. 70, № 7.— С. 74–78.
2. Клименко В. М., Корнева Е. А. Нейрональная активность гипоталамуса и гомеостатические реакции // Мат. конф. Общества физиологов и патофизиологов ГДР. Халле.— 1974.— С. 17–18.
3. Besedovsky H. O., Sorkin E., Felix D., Haas H. Hypothalamic changes during the immune response // Eur. J. immunol.— 1977.— Vol. 7.— P. 323–325.
4. Корнева Е. А., Клименко В. М., Шхинек Э. К. Нейрогормональное обеспечение иммунного гомеостаза.— Л.: Наука, 1978.— 248 с.
5. Григорьев В. А. Влияние экспериментальной модуляции функционального состояния гипоталамуса на развитие иммунного ответа // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова.— 1981.— Т. 67, № 3.— С. 463–467.
6. Rivest S., Torres G., Rivier C. Differential-effects of central and peripheral injection of interleukin-1-beta on brain c-fos expression and neuroendocrine function // Brain res.— 1992.— Vol. 587, № 1.— P. 13–23.
7. Chang S. L., Ren T., Zadina J. E. Interleukin-1 activation of FOS proto-oncogene protein in the rat hypothalamus // Brain Res.— 1993.— Vol. 617.— P. 123–130.
8. Ericsson A., Kovacs K. J., Sawchenko P. E. A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons // J Neurosci.— 1994.— Vol. 14.— P. 897–913.
9. Bulloch K. Neuroanatomy of lymphoid tissue: a review // Neural modulation of immunity.— N. Y., 1985.— P. 111–140.
10. Vizi E. S., Orso E., Osipenko O. N. et al. Neurochemical, electrophysiological and immunocytochemical evidence for a noradrenergic link between the sympathetic nervous system and thymocytes // Neurosci.— 1995.— Vol. 68.— P. 1263–1276.
11. Felten S. Y., Olschowka J. J. Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: II. Tyrosine hydroxylase (TH)-positive nerve terminals form synaptic-like contacts on lymphocytes in the splenic white pulp // Neurosci. Res.— 1987.— Vol. 18.— P. 37–48.
12. Denes A., Boldogkoi Z., Uhereczky G. Central automatic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus // Neurosci.— 2005.— Vol. 134, № 3.— P. 947–963.
13. Goehler L. E., Gaykema R. P. H., Maier S. E., Watkins L. R. Vagal afferents innervate deep cervical and iliac lymph nodes in the rat // Soc. neurosci. abstr.— 2000.— Vol. 26.— P. 1184.
14. Cake M. N., Litwak G. The glucocorticoid receptors // Biochemical actions of hormones. / Ed.G. Litwak.— N. Y.: Acad. Press, 1975.— Vol. 3.— P. 317–390.
15. Werb Z., Foley R., Munck A. Interaction of glucocorticoids with macrophages. Identification of glucocorticoid receptors in monocytes and macrophages // J. Exp. Med.— 1978.— Vol. 147.— P. 1684–1694.
16. Helderman J. H., Strom T., Strannegard O. J. Specific insulin binding site on T and B lymphocytes as a marker of cell activation // Nature.— 1978.— Vol. 274.— P. 62–63.

17. Russel D. N., Matrision L., Kibler R. Prolactin receptor on human lymphocytes and their modulation by cyclosporine // *Biochem. biophys. res. commun.*— 1984.— Vol. 121.— P. 899–906.
18. Richman D. P., Arnason B. G. Nicotinic acetylcholine receptor: evidence for a functionally distinct receptor of human lymphocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1979.— Vol. 76.— P. 4632–4635.
19. Hasum E., Chang K. J., Cuatrecasas P. Specific nonopioid receptors for beta endorphins. // *Nature.*— 1979.— Vol. 205.— P. 1033–1035.
20. Stanisz A., Scicchitano R., Pagan D., Bienenstock J. In vitro studies of immunoregulation by substance P and somatostatin // *Ann. NY Acad. Sci.*— 1987.— Vol. 496.— P. 217–255.
21. Корнева Е. А., Хай Л. М. Влияние разрушения участков гипоталамической области на процесс иммуногенеза. // *Физиол. журн.*— 1963.— Т. 49, № 1.— С. 42–48.
22. Лесников В. А., Аджиева С. Б., Исаева Е. Н. Гипоталамическая модуляция гемопоэтической функции костного мозга // *Сб. I Всесоюз. Иммунол. Съезда. Тез. Т. 1.*— М., 1989.— С. 331.
23. Muncz A., Guyre P. M. Glucocorticoids and immune function // *Psychoneuroimmunology* / eds. R. Ader, D. Felten, N. Cohen.— N. Y.: Acad. press inc.— 1991.— P. 447–513.
24. Bateman A., Singh A., Kral T., Solomon S. The immunohypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Endocr Rev.*— 1989.— Vol. 10.— P. 92–111.
25. Snow E. C. Insulin and growth hormone function as minor growth factors that—potentiate lymphocyte activation // *J. immunol.*— 1985.— Vol. 135.— P. 776s–778s.
26. Berczi I., Nagy E. Effects of hypophysectomy on immune function // *Psychoneuroimmunology. Ed. 2* / eds. Ader, D. Felten, N. Cohen.— N. Y.: Acad. press inc. 1991.— P. 339–375.
27. Bulloch K., Cullen M. R., Schuartz R. H., Longo D. L. Development of innervation within syngenic thymus tissue transplanted under the kidney capsule of the nude mouse: a light and ultrastructural microscope study // *J. Neurosci. Res.*— 1987.— Vol. 8, № 1.— P. 16–27.
28. Ballou L. R., Laulederkind S. J. F., Rosloniec E. F., Raghov R. Ceramide signaling and the immune response // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1996.— Vol. 1301.— P. 273–287.
29. Felten D. L., Felten S. Y., Belinger D. L. Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function // *Immunol. Rev.*— 1987.— Vol. 100.— P. 225–260.
30. Jankovic B. D., Spector N. H. Effect on the immune system of lesioning and stimulation of the nervous system: neuroimmunomodulation // *Enkephalins and endorphins: Stress and immune system* / ed. N. P. Plotnikoff et al.— N. Y.; London, 1986.— P. 189–220.
31. Долин А. О., Крылов В. Н. Экспериментальное изучение роли коры головного мозга в иммунном ответе тела. // *Журн. высшей нервной деятельности.*— 1952.— Т. 11, № 4.— С. 547–560.
32. Danzer R., Bluthe R.-M., Laye S. et al. Cytokines and Sickness Behavior // *Annals of New York Acad. Sci.*— 1998.— Vol. 840.— P. 586–590.
33. Dressler K. A., Mathias S., Kolesnick R. N. Tumor necrosis factor-alpha activates sphingomyelin signal transduction pathway in a cell-free system // *Science.*— 1992.— Vol. 255.— P. 1715–1718.
34. Dorshkind K., Horseman N. D. Anterior pituitary hormones, hormones, stress, and immune system homeostasis // *Bioassays.*— 2001.— Vol. 23, № 3.— P. 288–294.
35. Elmquist J. K., Ackermann M. R., Register K. B. et al. Induction of Fos-like immunoreactivity in the rat brain following *Pasteurella multocida* endotoxin administration // *Endocrinology.*— 1993.— Vol. 133.— P. 3054–3057.
36. Gaykema R. P. A., Goehler L. E., Armstrong C. B. et al. Differential FOS expression rat brain induced by lipopolysaccharide and staphylococcal enterotoxin B // *Neuroimmunomodulation.*— 1999.— Vol. 6.— P. 220.
36. Zhang Y.-H., Lu J., Elmquist J. K. et al. Lipopolysaccharide activates specific populations of hypothalamic and brainstem neurons that project to the spinal cord // *J. of Neurosci.*— 2000.— Vol. 20, № 17.— P. 6578–6586.
37. Goehler L. E., Gaykema R. P. A., Hansen K. Staphylococcal enterotoxin B induces fever, brain c-Fos expression, and serum corticosterone in rats // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*— 2001.— Vol. 280.— P. R1434–R439.
37. Корнева Е. А., Казакова Т. Б., Носов М. А. Экспрессия c-fos мРНК и c-Fos-подобных белков в клетках гипоталамических структур при введении антигена. // *Аллергология и иммунология.*— 2001.— № 1.— С. 37–44.
38. Перекрест С. В., Гаврилов Ю. В., Абрамова Т. В. и др. Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы (по экспрессии c-fos гена) // *Медицинская иммунология.*— 2006.— Т. 8, № 5–6.— С. 631–636.
39. Гаврилов Ю. В., Перекрест С. В., Новикова Н. С. Экспрессия c-Fos белка в клетках различных структур гипоталамуса при электроболевым раздражении и введении антигенов // *Физиологический журнал им. И. М. Сеченова.*— 2006.— Т. 92, № 10.— С. 1195–1203.
40. Zhang S., Blache D., Vercoe P. E. Expression of orexin receptors in the brain and peripheral tissues of the male sheep // *Regul. Pept.*— 2005.— Vol. 124.— P. 81–87.
41. Cano G., Sved A. F., Rinaman L. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing. // *J. of comp. neurol.*— 2001.— Vol. 439.— P. 1–18.

42. *Bluthe R. M., Walter P., Parnet C. R. et al.* Lipopolysaccharide induces sickness behavior in rats by a vagal mediated mechanism // *Acad. Sci. III.*— 1994.— Vol. 317.— P. 499–503.
43. *Watkins L. R., Goehler L. E., Relton J. K. et al.* Blockade of interleukin-1-induced fever by subdiaphragmatic vagotomy; evidence for vagal mediation of immune brain communication // *Neurosci. Lett.*— 1995.— Vol. 183.— P. 27–31.
44. *Watkins L. R., Wiertelak E. P., Goehler L. E.* Neurocircuitry of illness-induced hyperalgesia // *Brain Res.*— 1994.— Vol. 639.— P. 283–299.
45. *Laye S., Bluthe R. M., Kent S. et al.* Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1 beta mRNA in mice brain in response to peripheral LPS // *Am. J. Physiol.*— 1995.— Vol. 268.— P. R1327–R1331.
46. *Hansen M. K., Nguyen K. T., Fleshner M. et al.* Effects of vagotomy on serum endotoxin, cytokines, and corticosterone after intraperitoneal lipopolysaccharide // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp Physiol.*— 2000.— Vol. 278, № 2.— P. R331–R336.
47. *Van Dam A. M., Bol J. G., Gaykema R. P. A. et al.* Vagotomy does not inhibit high dose lipopolysaccharide-induced interleukin-1beta immunoreactivity in rat brain and pituitary gland // *Neurosci. Lett.*— 2000.— Vol. 285, № 3.— P. 169–172.
48. *Azab A. N., Kaplanski J.* Vagotomy attenuates the effect of lipopolysaccharide on body temperature of rats in a dose-dependent manner // *Innate Immunity.*— 2001.— Vol. 7, № 5.— P. 359–364.
49. *Hermann G. E., Emch G. S., Tovar C. A., Rogers R. C.* C-Fos generation in the dorsal vagal complex after systematic endotoxin is not dependent on the vagus nerve // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*— 2001.— Vol. 280.— P. R289–R299.
49. *Wieczorek M., Swiergiel A. H., Pournajafi-Nazarloo H., Dunn A. J.* Physiological and behavioral responses to interleukin-1beta and LPS in vagotomized mice // *Physiol. Behav.*— 2005.— Vol. 85, № 4.— P. 500–511.
50. *Konsman J. P., Luheshi G. N., Bluthe R. M., Dantzer R.* The vagus nerve mediates behavioural depression, but not fever, in response to peripheral immune signals; a functional anatomical analysis // *Eur. J. Neurosci.*— 2000.— Vol. 12, № 12.— P. 4434–4446.
52. *Goehler L. E., Gaykema R. P. A., Hammach S. E. et al.* Interleukin-1 induces c-Fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve // *Soc. neurosci. abstr.*— 1998.— Vol. 804.— P. 306–310.
53. *Gaykema R. P. A., Goehler L. E., Bol F. J. H. et al.* Bacterial endotoxin induces Fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve // *Neuroimmunomodulation* 1998.— Vol. 5.— P. 234–240.
54. *Goehler L. E., Erisir A., Gaykema R. P. A.* Neural-immune interface in the rat area postrema // *Neuroscience.*— 2006.— Vol. 140, № 4.— P. 1415–1434.
55. *Ek M., Kurosawa M., Lundeberg T., Ericsson A.* Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1b: role of endogenous prostaglandins // *J. Neurosci.*— 1998.— Vol. 18.— P. 9471–9479.
56. *Lu X. Y., Yang G. Z., Sun H. C.* The activation of vagus afferent in response to lipopolysaccharide the role of interleukin-1 // *Sheng Li Xue Bao.*— 2002.— Vol. 54, № 2.— P. 111–114.
57. *Hosoi T., Okuma Y., Matsuda T., Nomura Y.* Novel pathway for LPS-induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion // *Auton. Neurosci.*— 2005.— Vol. 120, № 1–2.— P. 104–107.
58. *Elmqvist J. K., Saper C. B.* Activation of neurons projecting to the paraventricular hypothalamic nucleus by intravenous lipopolysaccharide // *J. of comp. neurol.*— 1996.— Vol. 374, № 3.— P. 315–331.
59. *Elmqvist J. K., Scammell T. E., Jacobson C. D., Saper C. B.* Distribution of Fos-like immunoreactivity in the rat brain following intravenous lipopolysaccharide administration // *J. of Comp. Neurol.*— 1996.— Vol. 371, № 1.— P. 85–103.
60. *Day H. E., Akil H.* Differential pattern of c-fos mRNA in rat brain following central and systemic administration of interleukin-1-beta: implications for mechanism of action // *Neuroendocrinology.*— 1996.— Vol. 63, № 3.— P. 207–218.
60. *Sagar S. M., Price K. J., Kasting N. W., Sharp F. R.* Anatomic patterns of Fos immunostaining in rat-brain following systemic endotoxin administration // *Brain res. bul.*— 1995.— Vol. 36, № 4.— P. 381–392.
61. *Gaykema R. P., Balachandran M. K., Godbout J. P. et al.* Enhanced neuronal activation in central autonomic network nuclei in aged mice following acute peripheral immune challenge // *Auton. Neurosci.*— 2007.— Vol. 131, № 1–2.— P. 137–142.
62. *Ge X., Yang Z., Duan L., Rao Z.* Evidence for involvement of the neural pathway containing the peripheral vagus nerve, medullary visceral zone and central amygdaloid nucleus in neuroimmunomodulation // *Brain Res.*— 2001.— Vol. 914, № 1–2.— P. 149–158.
63. *Gaykema R. P. A., Goehler L. E.* Ascending caudal medullary catecholamine pathways drive sickness-induced deficits in exploratory behavior: brain substrates for fatigue? // *Brain Behav. Immun.*— 2011.— Vol. 25, № 3.— P. 443–460.
63. *Marvel F. A., Chen C. C., Badr N. et al.* Reversible inactivation of the dorsal vagal complex blocks lipopolysaccharide-induced social withdrawal and c-Fos expression in central autonomic nuclei // *Brain Behav. Immun.*— 2004.— Vol. 18, № 2.— P. 123–134.
64. *Gaykema R. P. A., Goehler L. E., Lyte M.* Brain response to cecal infection with *Campylobacter jejuni*: analysis with Fos immunohistochemistry // *Brain Behav. Immun.*— 2004.— Vol. 18, № 3.— P. 238–245.
64. *Pavlov V. A., Wang H., Czura C. J. et al.* The Cholinergic Anti-inflammatory Pathway: A Missing Link in Neuroimmunomodulation // *Molecular Med.*— 2003.— Vol. 9, № 5–8.— P. 125–134.

65. Gallowitsch-Puerta M., Pavlov V. A. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway // *Life Sci.*— 2007.— Vol. 80, № 24–25.— P. 2325–2329.
65. Goehler L. E., Gaykema R. P. A., Opitz N. et al. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni* // *Brain Behav. Immun.*— 2005.— Vol. 19, № 4.— P. 334–344.
66. Goehler L. E., Park S.-M., Opitz N. et al. *Campylobacter jejuni* infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior // *Brain Behav. Immun.*— 2008.— Vol. 22, № 3.— P. 354–366.
66. Tkacs N. C., Strack A. M. Systemic endotoxin induces fos-like immunoreactivity in rat spinal sympathetic regions // *J. of the autonomic nervous system.*— 1995.— Vol. 51, № 1.— P. 1–7.
67. Elenkov I. J., Wilder R. L., Chrousos G. P., Vizi E. S. The sympathetic nerve — an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system // *Pharmacol. Rev.*— 2000.— Vol. 52, № 4.— P. 595–638.
67. Gaykema R. P. A., Park S. M., McKibbin C. R., Goehler L. E. Lipopolysaccharide suppresses activation of the tuberomammillary histaminergic system concomitant with behavior: a novel target of immune-sensory pathways // *Neuroscience.*— 2008.— Vol. 152, № 1.— P. 273–287.
68. Park S.-M., Gaykema R. P. A., Goehler L. E. How does immune challenge inhibit ingestion of palatable food? Evidence that systemic lipopolysaccharide treatment modulates key nodal points of feeding neurocircuitry // *Brain Behav. Immun.*— 2008.— Vol. 22, № 8.— P. 1160–1172.
68. Vizi E. S., Elenkov I. J. Nonsynaptic noradrenaline release in neuro-immune responses // *Acta Biol Hung.*— 2002.— Vol. 53, № 1–2.— P. 229–244.
69. Mori K., Kaneko Y. S., Nakashima A. et al. Effect of peripheral lipopolysaccharide injection on dopamine content in murine anterior olfactory nucleus // *J. Neural. Transm.*— 2003.— Vol. 110, № 1.— P. 31–50.
70. Hollis J. H., Lightman S. L., Lowry C. A. Lipopolysaccharide has selective actions on sub-populations of catecholaminergic neurons involved in activation of the hypothalamic–pituitary-adrenal axis and inhibition of prolactin secretion // *J. of Endocrinology.*— 2005.— Vol. 184.— P. 393–406.
71. Kaneko Y. S., Mori K., Nakashima A. et al. Peripheral injection of lipopolysaccharide enhances expression of inflammatory cytokines in murine locus coeruleus: possible role of increased norepinephrine turnover // *J. Neurochem.*— 2005.— Vol. 94, № 2.— P. 393–404.
72. Gaykema R. P. A., Goehler L. E. Lipopolysaccharide challenge-induced suppression of Fos in hypothalamic orexin neurons: Their potential role in sickness behavior // *Brain, Behavior, and Immunity.*— 2009.— Vol. 23.— P. 926–930.
73. Ota A., Mori K., Kaneko Y. S. et al. Peripheral lipopolysaccharide administration affects the olfactory dopamine system in mice // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 2008.— Vol. 1148.— P. 127–135.
74. Chiba S., Itateyama E., Oka K. et al. Hypothalamic Neuronal Histamine Modulates Febrile Response but Not Anorexia Induced by Lipopolysaccharide // *Exp. Biol. Med.*— 2005.— Vol. 230, № 5.— P. 334–342.
75. Baharnoori M., Bhardwaj S. K., Srivastava L. K. Neonatal behavioral changes in rats with gestational exposure to lipopolysaccharide: a prenatal infection model for developmental neuropsychiatric disorders // *Schizophrenia Bulletin.*— 2010.— Aug 30. [Epub ahead of print].
76. Zhu Ch.-B., Lindler K. M., Owens A. W. Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters // *Neuropsychopharmacology.*— 2010.— Vol. 35.— P. 2510–2520.
77. Lin Y.-L., Lin S.-Y., Wang S. Prenatal lipopolysaccharide exposure increases anxiety-like behaviors and enhances stress-induced corticosterone responses in adult rats // *Brain, Behavior, and Immunity.*— 2012.— Vol. 26, № 3.— P. 459–468.
78. Kim Y. W., Kim K. H., Ahn D. K. et al. Time-course changes of hormones and cytokines by lipopolysaccharide and its relation with anorexia // *J. Physiol. Sci.*— 2007.— Vol. 57, № 3.— P. 159–165.
79. Painsipp E., Herzog H., Holzer P. Implication of neuropeptide-Y Y2 receptors in the effects of immune stress on emotional, locomotor and social behavior of mice // *Neuropharmacology.*— 2008.— Vol. 55, № 1.— P. 117–126.
80. Edelsbrunner M. E., Herzog H., Holzer P. Evidence from knockout mice that peptide YY and neuropeptide Y enforce murine locomotion, exploration and ingestive behaviour in a circadian cycle- and gender-dependent manner // *Behaviour Brain Research.*— 2009.— Vol. 203, № 1.— P. 97–107.
81. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M. et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior // *Cell.*— 1998.— Vol. 92.— P. 573–585.
82. Date Y., Ueta Y., Yamashita H. et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 1999.— Vol. 96.— P. 748–753.
83. Van den Pol A. N., Gao X. B., Obrietan K. et al. Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin // *J. Neurosci.*— 1998.— Vol. 18.— P. 7962–7971.
84. Van den Pol A. N. Narcolepsy: a neurodegenerative disease of the hypocretin system? // *Neuron.*— 2000.— Vol. 27.— P. 415–418.
85. Beuckmann C., Yanagisawa M. Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep/wake regulation. // *J. Mol. Med.*— 2002.— Vol. 80, № 6.— P. 329–342.
86. Van den Top M., Nolan M. F., Lee K. et al. Orexin induce increased excitability and synchronization of rat sympathetic preganglionic neurons // *J. Physiol.*— 2003.— Vol. 549, Pt. 3.— P. 809–821.

87. *Trivedi P., Yu H., MacNeil D. J. et al.* Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain // *FEBS Letters*.— 1998.— Vol. 438.— P. 71–75.
88. *Chen J., Randeve H. S.* Genomic organization of mouse orexin receptors: characterization of two novel tissue-specific splice variants // *Mol. Endocrinol.*— 2004.— Vol. 18, № 11.— P. 2790–2804.
89. *Randeve H. S., Karteris E., Grammatopoulos D., Hillhouse E. W.* Expression of orexin-A and functional orexin type 2 receptors in the human adult adrenals: implications for adrenal function and energy homeostasis // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*.— 2001.— Vol. 86, № 10 — P. 4808–4813.
90. *Steidl U., Bork S., Schaub S. et al.* Primary human CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells express functionally active receptors of neuromediators // *Blood*.— 2004.— Vol. 104.— P. 81–88.
91. *De Lecea L., Kilduff T. S., Peyron C. et al.* The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity // *Proc Natl Acad Sci USA*.— 1998.— Vol. 95.— P. 322–327.
92. *Sakurai S., Nishijima T., Takahashi S. et al.* Low plasma orexin A levels were improved by continuous positive airway pressure treatment in patients with severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome // *Chest*.— 2005.— Vol. 127.— P. 731–737.
93. *Peyron C., Tighe D. K., van den Pol A. N. et al.* Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems // *J. Neuroscience*.— 1998.— Vol. 18, № 23.— P. 9996–10015.
94. *Shainidze K. Z., Novikova N. S.* Immunoreactivity of Hypothalamic Orexin-Containing Neurons in Rats in Movement Restriction and Cooling // *Neurosci. Behav. Physiol.*— 2011.— Vol. 41, Iss. 2.— P. 213–221.
95. *Thakkar M. M., Winston S., McCarley R. W.* Orexin-A containing lateral hypothalamic neurons project both in the cholinergic basal forebrain and subcoeruleus pontine reticular formation: a retrograde tracing study // *Sleep*.— 2001.— Vol. A141.— P. 24.
96. *Chen C. T., Dun S. L., Kwok E. H. et al.* Orexin A-like immunoreactivity in the rat brain // *Neurosci. Lett.*— 1999.— Vol. 260.— P. 161–164.
97. *Nambu T., Sakurai T., Mizukami K. et al.* Distribution of orexin neurons in the adult rat brain // *Brain Res.*— 1999.— Vol. 827.— P. 243–260.
98. *Van den Pol A. N.* Hypothalamic hypocretin (orexin): robust innervation of the spinal cord // *J. Neurosci.*— 1999.— Vol. 19, № 8.— P. 3171–3182.
99. *Date Y., Mondal M. S., Matsukura S. et al.* Distribution of orexin/hypocretin in the rat median eminence and pituitary // *Brain. Res. Mol. Brain. Res.*— 2000.— Vol. 76.— P. 1–6.
100. *Larsen P. J., Hay-Schmidt A., Mikkelsen J. D.* Efferent connections from the lateral hypothalamic region and the lateral preoptic area to the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat // *J. Comp. Neurol.*—1994.— Vol. 342.— P. 299–319.
101. *Haj-Dahmane S., Shen R.-Y.* The wake-promoting peptide orexin-B inhibits glutamatergic transmission to dorsal raphe nucleus serotonin neurons through retrograde endocannabinoid signaling // *J. Neurosci.*— 2005.— Vol. 25, № 4.— P. 896–905.
102. *Kummer M., Neidert S. J., Jöhren O., Dominiak P.* Orexin (hypocretin) gene expression in rat ependymal cells // *Neuroreport*.— 2001.— Vol. 12.— P. 2117–2120.
103. *Kirchgessner A. L., Liu M.-L.* Orexin synthesis and response in the gut // *Neuron*.— 1999.— Vol. 21, № 4.— P. 941–951.
104. *Naslund E., Ehrstrom M., Ma J. et al.* Localization and effects of orexin on fasting motility in the rat duodenum // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.*— 2002.— Vol. 282.— P. G470–G479.
105. *Becskei C., Riediger H., Hernadfalvy D. A. et al.* Inhibitory effects of lipopolysaccharide on hypothalamic nuclei implicated in the control of food intake // *Brain. Behav. Immun.* 2008.— Vol. 22, № 1.— P. 56–64.
106. *Perekrest S. V., Abramova T. V., Novikova N. S. et al.* Changes in immunoreactivity of Orexin-A-Positive Neurons after an Intravenous Lipopolysaccharide injection // *Medical Science Monitoring*.— 2008.— Vol. 14, № 7.— P. BR127–133.
107. *Perekrest S. V., Abramova T. V., Novikova N. S.* Comparative analysis of the responses of orexin-containing neurons to administration of different doses of lipopolysaccharide // *Neurosci. and Behav. Physiol.*— 2011.— Vol. 41, Iss. 2.— P. 206–212.
108. *Perekrest S. V., Shainidze K. Z., Loskutov Yu. V. et al.* Immunoreactivity of orexin-containing neurons in the hypothalamus and the level of expression of the preproorexin gene in these cells after administration of lipopolysaccharide // *Neurosci. and Behav. Physiol.*— 2013.— Vol. 43, Iss. 2.— P. 256–260.
109. *Ma X. C., Oliver J., Horvath E., Phelps C. P.* Cytokine and adrenal axis responses to endotoxin // *Brain Res.*— 2000.— Vol. 861.— P. 135–142.
110. *Gaykema R. P. A., Daniels T. E., Shapiro N. J. et al.* Immune challenge and satiety-related activation of both distinct and overlapping neuronal populations in the brainstem indicate parallel pathways for viscerosensory signaling // *Brain Res.*— 2009.— Vol. 19, № 1294.— P. 61–79.
111. *Wan W., Wetmore L., Sorenson C. M.* Neural and biochemical mediators of toxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain // *Brain Res. Bull.*— 1994.— Vol. 34.— P. 7–14.

Поступила в редакцию: 23.07.2013 г.

Контакт: Корнева Елена Андреевна. [korneva\\_helen@mail.ru](mailto:korneva_helen@mail.ru)