

ОГЛЯДИ

УДК 612.592.1+612.017+616-006.092.19

И.Л. ПОПОВЫЧ

КОНЦЕПЦИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННО-ИММУННОГО КОМПЛЕКСА (обзор)

Приведено огляд літератури про взаємозв'язки між нервовою, ендокринною та імунною системами, на основі чого сформульовано концепцію нейроендокринно-імунного комплексу

Схожесть в иммунных и нейроэндокринных реакциях, наблюдаемых при различных стрессорных ситуациях, позволяет предположить, что большинство изменений в иммунном ответе контролируются нейроэндокринной системой. В связи с этим в настоящее время особое внимание стало уделяться взаимодействию нервной, эндокринной и иммунной систем. Тесные связи между нервной, эндокринной и иммунными системами хорошо задокументированы. Принципиально, что они имеют интерактивный характер, то есть речь идет именно о **взаимодействии** нейронов, эндокриноцитов и иммунокомпетентных клеток. Такое взаимодействие базируется, с одной стороны, на способности иммуноцитов как экспрессировать рецепторы для нейро-эндокринных медиаторов, так и секретировать многие из них, а с другой стороны, на возможности иммуноцитов влиять на нейроны и эндокриноциты через свои цитокины [15, 23, 28, 59, 64].

Любые физиологически значимые изменения в продукции либо в рецепции цитокинов приводят к дисбалансу иммунных процессов и как следствие к снижению иммунологической резистентности, опасности возникновения заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной (аллергия, опухолевые и аутоиммунные заболевания и т. д.) природы. Более того, внутрииммунные изменения непременно отразятся на гомеостазе в целом, если не будут сбалансированы другими физиологическими системами и, в частности, их медиаторами, обладающими иммуностропными свойствами [8]. Накопленные данные дают основания постулировать, что иммунная стресс-реакция главным образом регулируется гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой (ГГАС). Острые иммунные стресс-реакции ассоциируются с воздействием эндорфинов, энкефалинов, катехоламинов. В то время как хронические иммунные стресс-реакции регулируются главным образом кортикостероидами, обладающими выраженными противовоспалительными свойствами [85].

Непосредственные ученики Selye Н., базируясь на активности гипоталамо-питуитарно-адреналовой оси, выделяют хронические гипер- и гипоактивационные состояния [24]. С повышенной активностью оси ассоциируются следующие состояния: хронический стресс, гипертирозидизм, синдром Кушинга, беременность (последний триместр), сахарный диабет, чрезмерные физические нагрузки (obligate athleticisms), хронический активный алкоголизм, алкогольная и наркотическая абстиненция, "функциональные" гастроинтестинальные заболевания, нервная анорексия, malnutrition, меланхолическая депрессия, паника, психосоциальный "short stature", навязчивые идеи, childhood sexual abuse. Со сниженной активностью оси ассоциированы состояния: после хронического стресса, после прекращения глюкокортикоидной терапии, после развода супругов, гипотирозидизм, надпочечниковая недостаточность, пременструальный синдром напряжения, климактерическая депрессия, атипичная (сезонная) депрессия, никотиновая абстиненция, фибромиалгия, ревматоидный артрит, синдром хронической усталости.

Berczi I. [15], базируясь на данных, что гипофизэктомированные крысы страдают от глубокого общего иммунодефицита, устраняемого введением СТГ или пролактина, но не других тропных гормонов гипофиза (более того, АКТГ антагонизирует восстанавливающей способности первых), классифицирует гормоны на иммуностимуляторные (СТГ, пролактин), иммуносупрессорные (АКТГ-адреналовая ось) и иммуномодуляторные (половые стероиды). Однако Корнева Е.А. и др. [7] обнаружили дозозависимые отношения между уровнем глюкокортикоидов и реактивностью иммунной системы: гидрокортизон в физиологической дозе (3 мг/кг) повышает, а в фармакологической (50 мг/кг) – снижает иммунный ответ. Тем не менее, глюкокортикоиды считаются сильнейшими естественными противовоспалительными препаратами с выраженным иммунодепрессивным эффектом [4, 5]. При тяжелом стрессе или при продолжительном действии умеренных стрессорных нагрузок, когда в крови повышается уровень глюкокортикоидов, функции

иммунной системы могут существенно изменяться. При этом снижаются показатель $CD4^+/CD8^+$, содержание в слюне sIgA, интенсивность пролиферативного ответа лимфоцитов на антигены и митогены, угнетаются функции неспецифического иммунитета. Кроме того, глюкокортикоиды модулируют практически все функции макрофагов: снижают уровень свободнорадикального окисления, активность протеолитических ферментов, фосфолипазы. Вместе с тем, они практически не влияют на функции К- и НК-клеток, а также цитотоксических лимфоцитов [5]. Правда, в другом месте этого же руководства для врачей-иммунологов (с. 92) сказано, что стресс сопровождается снижением цитотоксической и киллерной функции Т-лимфоцитов, как и активности НК-клеток, то есть противовирусного, противомикробного и противоопухолевого иммунитета, что соответствует действительности. Тем не менее эти разногласия не случайны, поскольку эффект глюкокортикоидов (как и стрессоров) не только дозозависимый, а и фазный, более того, детерминируется возрастом и генетическим статусом. Это хорошо иллюстрируется мониторингом иммунного статуса у людей после аппендэктомии. Так, в течение первых суток после операционного стресса во всех наблюдаемых отмеченная Т-лимфопения с нейтрофилезом. Эти изменения нормализовались самостоятельно через 3-4 дня за исключением теста на функциональное состояние лимфоцитов, который оставался сниженным у половины лиц до 10 дней, а у второй половины – в течение месяца. Итак, стрессовая реакция сопровождается фазными изменениями иммунного статуса, выраженность которых имеет индивидуальные особенности; начальный период острого стресса характеризуется значительным снижением противои-нфекционного и противоопухолевого иммунитета, потом наступает фаза кратковременной гиперреактивности иммунного ответа, опасной относительно развития аутоиммунных и аллергических заболеваний; хронический стресс неминуемо приводит к вторичному иммунодефициту, опасного относительно формирования онкологических, аутоиммунных, инфекционных заболеваний или обострения хронической патологии; прекращение стресса на определенном этапе может привести к восстановлению иммунного статуса.

Иммуномодулирующее действие кортикостероидов обобщено Дранником Г.Н. [4]. Они снижают общее количество лимфоцитов, выводя их из циркуляции, и эозинофилов, усиливая их апоптоз. При этом тормозится пролиферация, вызванная митогенами, цитотоксичность, продукция ИЛ-2, возрастает – ИЛ-4, угнетается экспрессия рецепторов для ИЛ-2, способность фиксировать Fc-фрагменты IgG, IgM. Важно, что Т-супрессоры на два порядка более чувствительны к действию гидрокортизона, чем Т-гелперы, благодаря чему поддержание постоянного их соотношения осуществляется через регуляцию содержания первых. Содержание В-лимфоцитов в крови под влиянием глюкокортикоидов тоже уменьшается, но в меньшей мере, чем Т-лимфоцитов, вследствие блокады их миграции из костного мозга в зачаточные центры периферийных лимфоидных органов. При этом содержание IgA в сыворотке дозозависимо повышается, а в слюне – снижается, тогда как уровень IgG повышается в обеих средах. Цитотоксичность НК-клеток под влиянием глюкокортикоидов дозозависимо снижается за счет торможения адгезии эффекторных клеток к клеткам-мишеням. Относительно макрофагов гидрокортизон тормозит их фагоцитарную функцию, зависящую как от комплемента, так и от свободных радикалов кислорода. Вместе с тем, защитные функции макрофагов при этом усиливаются. Установлено, что клеточно-опосредованные иммунные реакции являются основной мишенью для воздействия стрессорных факторов. Хорошо известно, что лимфоциты (Т-, В- и ЕК-клетки) и макрофаги, активно участвующие в развитии тип-1- и тип-2-иммунных реакций, несут поверхностные β -адренергические рецепторы на разных стадиях дифференцировки [10]. Так, было показано, что катехоламины в физиологических концентрациях подавляют продукцию ИЛ-12 и усиливают продукцию ИЛ-10. Вместе с тем действие катехоламинов может быть блокировано антагонистом β -адренорецепторов пропранололом [33]. Это указывает на прямое участие как эндокринной (адреналовой), так и нервной (симпатической) систем в регуляции тип-1/тип-2-иммунного баланса.

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли кортикоадреналовой системы в регуляции тип-1/тип-2-цитокинового баланса. Был показан двойственный эффект кортикостероидов на тип-1- и тип-2-иммунные реакции [32]. Угнетение митоген- индуцированной продукции ИЛ-2 и снижение лимфоцитарной чувствительности к глюкокортикоидам на фоне повышенного содержания кортизола в слюне наблюдались у лиц, ухаживающих за лежачими тяжелыми больными [12]. Сниженная секреция ИЛ-2 была отмечена в ФГА-индуцированных культурах клеток, полученных от больных болезнью Кушинга [68]. Обработка гидрокортизоном клеточных культур крови добровольцев, подвергнутых долгосрочной гипокинезии, привела к снижению количества Т-гелперов, экспрессирующих поверхностный рецептор к ИЛ-2 ($CD4^+CD25^+$). При этом достоверно увеличилось содержание Т-супрессоров, экспрессирующих $CD25^+$ [80]. Сниженная концентрация

ИЛ-2 при повышенном содержании ИЛ-4 и ИЛ-10 в плазме крови была отмечена у ВИЧ-инфицированных больных, клетки которых обладали нормальной аффинностью глюкокортикоидных (ГК) рецепторов. Обратная картина в распределении цитокинов наблюдалась у больных с пониженной аффинностью ГК-рецепторов [61]. Сниженная митогениндуцированная секреция ИЛ-2, ИФН- γ и ФНО- α в культуре клеток крови на фоне повышенного содержания АКТГ, кортизола и β -эндорфина была зарегистрирована у бегунов на марафонскую дистанцию сразу же после финиша и через 1 ч после окончания забега [79]. Достоверная отрицательная корреляционная зависимость была обнаружена между концентрацией кортизола в моче и содержанием Т-клеточных субпопуляций после лечения дексаметазоном [54]. Кортизол подавляет продукцию ИЛ-12 моноцитами и таким образом влияет на тип-1/тип-2-баланс на самых начальных стадиях цитокинового каскада [17]. Эти результаты подтверждаются данными, указывающими на подавление дексаметазоном секреции ИЛ-12 в ЛПС-стимулированной культуре моноцитов. При этом важно отметить, что дексаметазон не влиял на секрецию ИЛ-10 [33]. По мнению Учакина П.Н. и др. [8], можно выделить два пути регуляции цитокинового баланса глюкокортикоидами: первый - молекулярный, обусловленный непосредственным влиянием на продукцию цитокинов через сигнальный каскад JAK/STAT/NF- κ B; и второй - физиологический, модулирующий экспрессию цитокиновых рецепторов.

Одной из недавно открытых сторон механизма иммуномодулирующего действия глюкокортикоидов является торможение NO-синтазы, а следовательно, образования NO макрофагами [4, 73]. Известно, что NO, подобно свободным радикалам кислорода, играет в разных процессах как физиологическую, так и патологическую роли, которые в здоровом организме сбалансированы благодаря, кроме прочего, натрийуретическому фактору, поддерживающему защитное действие NO вопреки торможению его потенциально цитотоксических эффектов [22]. Среди многочисленных эффектов NO следует иметь в виду его провоспалительное действие (реализуемое через увеличение тканевого кровотока, эксудации плазмы, хемотаксиса эозинофилов и усиление пролиферации Т₂-гелперов), а также иммуномодулирующее [4]. Roozendaal R. et al. [66] показано, что NO может модулировать баланс между экспрессией Т₁- и Т₂-гелперами цитокинов путем селективного и персистентного торможения экспрессии γ -интерферона α -ГМФ-независимым механизмом. Так, в присутствии NO обнаруживается 50%-ное торможение секреции Т-лимфоцитами, стимулированными антителами, секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-5, а также γ -интерферона, но не ИЛ-2. При этом торможение секреции ИЛ-4, ИЛ-5 предотвращается ингибитором гуанилциклазы, то есть является α -ГМФ-зависимым, тогда как торможение продукции γ -интерферона опосредуется дополнительными механизмами, в частности ослаблением накопления РНК через влияние на транскрипцию. Это торможение имеет место и через 24 часа после экспозиции Т-клеток с донатором NO, когда генерация NO уже не обнаруживается. При этих условиях секреция ИЛ-5 тормозится менее отчетливо, а ИЛ-4 - совсем нет. После 24-часовой преинкубации с донатором NO тормозится также секреция ИЛ-2, хотя это косвенно зависит от NO. Макрофаги, активированные вирусом герпеса, проявляют антивирусную активность, ассоциированную с высокой продукцией NO, в отличие от неактивированных, резидентных макрофагов. Ингибитор NO-синтазы (L-NMA) дозозависимо ослабляет антивирусную активность, соразмерно с редукцией в культуральной среде NO. Действие ингибитора реверсируется добавлением L-аргинина. Эти данные доказывают, что NO может быть ответственной за описанную активность макрофагов [14]. Об этом же свидетельствуют данные, с одной стороны, Fleming S. et al. [36], в соответствии с которыми вызванное ИЛ-10 торможение продукции NO макрофагами, стимулированными γ -интерфероном, ассоциируется со снижением их бактерицидности, а с другой - о торможении интрацеллюлярной репликации Protozoa в инфицированных макрофагах, сопряжено с индукцией продукции ими NO, обусловленной Т₁ - (но не Т₂)-гелперами, которые секретируют γ -интерферон, а также Eze M. et al. [34] об этом же относительно бруцелл. К слову, через посредничество того же γ -интерферона, как детерминатора бактерицидности [72], осуществляется активация макрофагов субпопуляцией CD8⁺-лимфоцитов [40]. С другой стороны, опосредствованные этими цитотоксическими Т-лимфоцитами клеточные иммунные механизмы могут играть в контроле некоторых инфекций более важную роль, чем фагоцитоз [34].

Другие медиаторы ГГАС, такие, как гормон роста и дегидроэпиандростерон (ДГЭА), обладают выраженными иммуноактивирующими свойствами [49] и способны предохранять иммунокомпетентные клетки от супрессирующего действия кортизола. Лечение мышей от экспериментального ожога гормоном роста усиливало секрецию тип-1-цитокинов и снижало

секрецию тип-2-цитокинов спленocyтaми, что указывает на возможность использования этого гормона в качестве противоинфекционного иммуномодулятора [76]. В другом исследовании было показано, что лечение введением гормона роста снизило смертность среди мышей, инфицированных вирусом простого герпеса I типа [77]. Влияние ДГЭА на иммунные процессы двойственно и дозозависимо. Основным местом секреции этого гормона является zona reticularis надпочечников [13], кроме того, этот гормон синтезируется в головном мозге и яичках [52]. Таким образом, ДГЭА имитирует эффекты не только ГГАС, но и влияет на функционирование центральной нервной системы (в частности, на половую систему мужчин). ДГЭА часто называют прогормоном, поскольку он является метаболическим предшественником ряда андрогенов, обладая слабовыраженными свойствами андрогена. Именно эти качества часто заставляют клиницистов относиться к этому гормону с определенным скептицизмом при рассмотрении его в качестве иммуномодулятора. Обработка человеческих спленоцитов андрогеном усилила ФГА-индуцированную экспрессию гена ИЛ-2, но не повлияла на продукцию (секрецию и экспрессию гена) ИЛ-6 в культуре клеток [83]. Однако в другом исследовании прием препарата ДГЭА не действовал на пролиферативную активность лимфоцитов, секрецию ИЛ-2, ИФН- γ , ИЛ-10, но увеличил секрецию ИЛ-4 в ФГА-стимулированной клеточной культуре [51]. In vivo введение ДГЭА значительно подавило развитие симптомов экспериментального острого аллергического энцефаломиелита у мышей, оказало противовоспалительный эффект и достоверно снизило экспрессию генов провоспалительных цитокинов в ЦНС [29, 30]. Подкожное введение ДГЭА восстановило пролиферативную активность спленоцитов, секрецию ИЛ-2, ИЛ-3 и ИФН- γ у мышей после экспериментальной травмы [20]. Подкожное введение метаболического продукта ДГЭА - андростенедиола увеличило выживаемость мышей, инфицированных вирусом простого герпеса, увеличило экспрессию тип-1-цитокинов (ИЛ-2 и ИФН- γ), а также усилило ЕК-активность спленоцитов [19]. Преинкубация лимфоцитов, полученных от больных atopическим дерматитом, с ДГЭА снижала митогениндуцированную секрецию ИЛ-4 [74]. Однако введение сверхфизиологических доз усиливает секрецию ИЛ-4 и подавляет секрецию ИФН- γ в клеточных культурах спленоцитов [29, 30]. Пониженное содержание клеток, продуцирующих ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10, было обнаружено у ДГЭА-дефицитных мышей после введения им аллергена. При этом количество клеток, продуцирующих ИФН- γ , не изменилось [84]. Важно отметить, что в периферической крови ДГЭА представлен главным образом в виде его неактивной формы ДГЭА-сульфата (300-кратное соотношение). И если концентрация ДГЭА имеет диуральный ритм, то концентрация ДГЭА-сульфата - величина относительно постоянная. Переход ДГЭА-сульфата в ДГЭА происходит за счет фермента ДГЭА-сульфатазы, основным источником которого являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда [43]. Вместе с тем макрофаги являются источником 1 α ,25(ОН)₂-витамин D₃ (кальцитриол), обладающего выраженной супрессирующей активностью в отношении тип-1-цитокинов [41]. Это лишний раз показывает важную роль клеток моноцитарно-макрофагального ряда в сложной сети нейроэндокринно-иммунных взаимодействий не только как эффекторных, но и как регуляторных клеток. Показано [50], что ДГЭА имеет иммуномодулирующую активность, эффективно защищает животных от ряда вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций. Обусловлено возрастом его снижение имеет отношение к иммуносенесценции - старческого иммунодефицита. Выраженными иммуномодулирующими свойствами обладает пролактин: при физиологических и супрафизиологических концентрациях повышает цитотоксичность CD56⁺- и CD16⁺-лимфоцитов, синтез и секрецию γ -интерферона моноцитами, их лимфокинактированную киллерную активность [57, 58].

Ассоциированное со стрессом повышение концентрации в плазме катехоламинов сопровождается значительным повышением содержания в крови общих Т-лимфоцитов, их CD5⁺-, CD4⁺-, CD8⁺- субпопуляций и повышением их способности к пролиферации в ответ на Con A или ИЛ-2 [67]. У людей боль, наряду с повышением концентрации в плазме адреналина и кортизола, повышает содержание CD56⁺-лимфоцитов и активность НК-клеток [38]. Вместе с тем, повышение уровня кортикостерона ассоциируется с повышением уровня аутоантител [70].

По данным Bergman M. et al. [16], в пробах крови здоровых добровольцев адреналин уменьшал стимулированный липополисахаридом синтез провоспалительных цитокинов (тумор-некротизирующего фактора α - на 62,5%, ИЛ-6 - на 39%, ИЛ-1 β - на 40%) и увеличивал на 78% - противовоспалительного ИЛ-10. В крови пациентов с пролонгированным сепсисом, сопровождавшимся гиперкатехоламинемией, выявлено снижение TNF- α на 67%, ИЛ-6 - на 33% при отсутствии отклонений содержания ИЛ-10 и ИЛ-1 β . У лиц с септическим шоком адреналин ex vivo не

модулировал уровни ИЛ-10 и ИЛ-6, а TNF- α - снижал лишь на 36%, вместе с тем, продукцию ИЛ-1 β снижал вдвое больше, чем у волонтеров (на 73%). Измененный ответ септической крови на катехоламины, по мнению авторов, может быть обусловлен измененной реактивностью лейкоцитов под влиянием продолжительной болезни. По нашему мнению, при этом имеет место десенситизация адренорецепторов лейкоцитов вследствие пролонгированной гиперкатехоламинемии.

В плане нашего изложения невозможно обойти монографию Денисенко П.П. [3], в которой целая глава посвящена регуляции иммунологической защиты холино- и адренотропными препаратами. Автором показано, что у мышей активация М-холинореактивных систем ареколином или пилокарпином повышает титр сывороточных гемагглютининов, тогда как их блокада метацином или атропином тормозит повышение антителогенеза в ответ на антигенное раздражение; вместе с тем высокие дозы М-холинолитиков стимулируют иммунологический процесс. Оказалось, что иммуности-мулирующее действие М-холиномиметиков обусловлено возбуждением периферийных, но не центральных М-холинореактивных систем. Вместе с тем именно центральные N-холинореактивные системы играют ведущую роль в активации антителогенеза. Автор высказал допущение, что в регуляции интенсивности образования гемагглютининов между N-холинореактивными системами, в особенности центральными и периферийными, существуют сложные (возможно реципрокные) взаимоотношения. Эта сложность обусловлена прежде всего тем, что на периферии эффект возбуждения N-холинореактивных систем реализуется через М-холинореактивные и адренореактивные системы. В следующих сериях экспериментов было показано, что антителогенез под влиянием норадреналина, активирующего преимущественно α -адренореактивные системы, усиливается при введении лишь высокой (1 мг/кг) дозы, тогда как физиологическая (0,25 мг/кг) доза неэффективна. Адреналин как агонист преимущественно β -адренореактивных систем в физиологической дозе существенно активирует, тогда как в стрессорной дозе - так же ощутимо тормозит образование гемагглютининов у мышей. Однако, инъекции β -адреноблокатора индерала, α -адреноблокатора фентоламина или симпатолитика в дозе 1 мг/кг оказывают, вопреки ожиданиям, существенную активацию антителогенеза. Отсутствие антагонизма в эффектах α -адреномиметиков и α -адреноблокаторов свидетельствует, по мнению автора, об опосредованном характере влияния α -адренореактивных систем на антителогенез. Возможно, при данных условиях имеет место компенсаторная активация холинэргических структур. Автор пришел к выводу, что антителогенез на 7-й день после иммунизации зависит от функционального состояния периферийных М-холино- и центральных N-холинореактивных систем. Периферийные N-холинореактивные системы влияют на реализацию реакции антителообразования постолько, насколько их функциональное состояние отражается на таковом периферийных М-холино- и адренореактивных систем. Воздействие симпатотропными веществами при иммунизации и после нее, в зависимости от дозы, а следовательно, от степени, продолжительности и распространения возбуждения или блокады синапсов, может изменять титры антител.

Другой блок экспериментов Денисенко П.П. [3] касался изучения влияния функционального состояния холино- и адренореактивных систем на бактерицидную активность сыворотки (БАС) крови мышей. Выявлено, что если одноразовая инъекция физраствора (за 2 ч до тестирования БАС) индифферентная, то повторные введения в течение 2 ли 6 суток вызывают снижение БАС, очевидно, вследствие развития стрессорной реакции. Поэтому в каждой серии опытов контролем служили животные, которым вводили физраствор в те же сроки, что и фармаконы. Тестирование проводили через 2 ч, на 3-й и 7-й дни после ежедневного введения препаратов. Выявлено, что умеренное возбуждение М-холинореактивных систем ареколином или пилокарпином через 2 ч повышает БАС на 10-15%, после 2-дневного введения малых доз БАС не отличается от контрольной (то есть не предотвращается ее стрессорное снижение), вместе с тем большие дозы ее угнетают на 20-25%. После 6-дневного курса доза 5 мг/кг значительно повышает БАС, тогда как вдвое больше - снижает или нивелирует. Через 2 ч после введения периферийных М-холинолитиков атропина или метацина БАС ощутимо повышается, тогда как центральный М-холинолитик амизил неэффективен. 6-дневный курс атропина повышает, а метацина и амизила - снижает БАС. Активирующее действие ареколина не изменяется на фоне блокады центральных М-холинорецепторов, но устраняется предварительной блокадой периферийных М-холинорецепторов.

Итак, ведущая роль в регуляции БАС принадлежит периферийным М-холинореактивным системам. Направленность и выраженность влияния на БАС N-холинореактивных систем зависит от степени, продолжительности и распространения их выключения. Активирующее действие на БАС никотина реализуется лишь при отсутствии блокады периферийных N-холинорецепторов; блокада

же центральных N-холинорецепторов не только не препятствовала, а оказывала содействие проявлению активирующего эффекта никотина. Вместе с тем, последний не проявляется на фоне блокады периферийных M-холинорецепторов.

6-дневное введение α -адреноблокатора фентоламина снижает БАС, вместе с тем возбуждения α -адренорецепторов норадреналином - повышает ее. β -адреноблокатор индерал в дозе 1 мг/кг повышает, а в дозе 10 мг/кг - снижает БАС. На фоне одновременной блокады α - и β -адренорецепторов не проявляется стимулирующее действие на БАС ни никотина, ни ареколина. Адреналин в дозе (0,25 мг/кг), которая оказывает β -адреномиметический эффект, повышает БАС, тем не менее дальнейшее повышение дозы (до 1 и 2 мг/кг) приводит к реверсии эффекта, как это имело место относительно антителообразования. Активирующее действие на БАС выявлено при введении непрямых адреномиметиков эфедрина и фенамина.

Автор пришел к выводу, что M-холино- и адренореактивные системы взаимосвязаны в осуществлении нервной регуляции БАС крови. Эффект того или другого синаптотропного агента зависит от исходного состояния функциональной активности и преобладания на данный момент холин- или адренергической систем.

Механизм иммуномодулирующего действия симпато-адреналовой системы становится понятным в свете давно известного присутствия на поверхности лимфоцитов адренорецепторов и современных данных про непосредственную адренергическую иннервацию тимуса. Важно, что с возрастом содержание в тимусе норадреналина увеличивается, а нейропептида Y - уменьшается [21, 82].

В свете концепции о связях между иммунной и классической нейро-эндокринной системами отдельный интерес представляет тимус [15, 44]. Показано, что тимические пептиды осуществляют важные регуляторные эффекты не только в иммунной, а и в нейро-эндокринной системе, подлежа, в свою очередь, контролю гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и других эндокринных желез. В частности, продукция тималина регулируется рядом гормонов, в том числе соматотропином и тиреоидными. Кроме того, гормоны и нейропептиды оказывают на тимусные эпителиоциты плеiotрофическое действие, которое состоит в модуляции экспрессии цитокератина, роста клеток и продукции ими экстрацеллюлярных матриксных белков. С другой стороны, тимические пептиды регулируют высвобождение гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и могут действовать прямо на мишени эндокринных желез этой оси, модулируя гонадную систему. Тималин может модулировать сенсорные функции периферийных нервов, включая те, которые касаются восприятия боли. В зависимости от дозы, тималин индуцирует или редуцирует гипералгезию относительно механических и термальных ноцицепторов и этим репрезентирует важность взаимодействия между иммунной, эндокринной и нервной системами [26].

Одним из общих звеньев между иммунной и нейро-эндокринной системами является соматостатин. Кроме хорошо известных его ингибиторных влияний на эндокриноциты, продуцирующие соматотропин, а также гормоны гастроэнтеро-панкреатической эндокринной системы, недавно выявлены двофазные эффекты соматостатина на функцию иммуноцитов [44], в частности тимоцитов крысы и человека, которые реализуются через специфические рецепторы нескольких подтипов [35].

В свете новых данных о соматостатине как паракринном и/или аутокринном регуляторе клеточной активности тимуса становится понятно, почему выявленное Бажан К.В. [1] повышение у ликвидаторов аварии на ЧАЭС уровня соматотропина на 64%, обусловлено, очевидно, ослаблением торможения его высвобождения со стороны соматостатина, сочетается с повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов, антител к тироглобулину, IgA, ведь при данных условиях одновременно растормаживается секреция и пролиферация иммунных клеток.

Взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем - дорога с двусторонним движением. Кроме иммунорегуляторных свойств, все цитокины обладают выраженными психо- и нейротропными свойствами, что определяется наличием цитокиновых рецепторов в тканях ЦНС. Так, например, было показано, что наиболее высокая концентрация рецепторов к ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО локализована в гиппокампе и гипоталамусе грызунов [81].

Введение ИЛ-1 индуцировало медленный сон, секрецию адренкортикальных и гонадокортикальных гормонов и увеличивало моноаминергическую активность нейронов у лабораторных животных [65]. Одним из наиболее мощных активаторов ГГАС является ИЛ-6. Подкожное введение ИЛ-6 здоровым добровольцам сначала повышает в крови уровень АКТГ, а затем и кортизола [78]. Кроме того, ИЛ-6 в значительной степени стимулирует секрецию соматотропного гормона, подавляя секрецию тиреотропного гормона [62].

При интрацеребровентрикулярном введении ИЛ-2 животным значительно увеличилась концентрация серотонина в гиппокампе, содержание свободного кортикостерона, поднялась температура тела и появились симптомы депрессии [63]. В схожем эксперименте введение ИЛ-2 привело к 2-кратному увеличению содержания АКТГ и 4-кратному увеличению содержания кортикостерона в плазме лабораторных животных. Интересно отметить, что постоянное повышенное интрацеребральное содержание ИЛ-2 привело к двум пикам гиперсекреции АКТГ и кортикостерона на 3, 5 и 11-е сутки после инъекции ИЛ-2 [42]. ИЛ-2 обладает анальгетическими свойствами, которые частично блокируются антителами к β -эндорфину, энкефалину и другим опиоидам [45], ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α проявляют трофическую активность по отношению к клеткам глии и нейронам [86], а ИФН- γ активирует дифференциацию нейронов [46].

В отличие от ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, стимулирующих ГАС, ИФН- α обладает модулирующей активностью [75]. Периферическое введение ИФН- α вызывало общую усталость и ухудшение сна у испытуемых [71]. Схожие результаты были продемонстрированы для тип-2-цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 при их интрацеребровентрикулярном введении лабораторным животным [53]. Было показано также, что тип-2-цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-10) являются более мощными индукторами секреции препроэнкефалина периферическими клетками человека по сравнению с тип-1-цитокинами (ИЛ-2 и ИФН- γ) [48].

Связь между изменениями в цитокиновом профиле и различными психоневрологическими симптомами, а также нейродегенеративными расстройствами рассматривается уже давно. Повышенное содержание ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- γ , рецептора антагониста ИЛ-1, растворимого рецептора ИЛ-2 было обнаружено в сыворотке неврологических больных с различного вида депрессивными синдромами [27]. Антидепрессивная терапия может приводить к снижению уровня ИЛ-6 в периферической крови [37].

Отмечались случаи, когда иммунотерапия с использованием ИФН- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α у больных хроническими вирусными инфекциями (гепатит С) приводила к развитию симптомов тревоги, психоза и депрессии [47, 55]. Отмечена положительная корреляция между уровнем ИЛ-6 и тяжестью компульсивной симптоматики [54]. Экспрессия гена ИФН- γ и уровень его содержания в ЦНС отражали тяжесть рассеянного склероза. Более того, направленное введение ИФН- γ в ткань ЦНС приводило к развитию в ней воспалительных процессов. Выраженная миелотоксическая активность была обнаружена у ФНО- α и ФНО- β . Кроме того, были продемонстрированы и положительные эффекты цитокинов на клетки и ткани ЦНС. Выраженная экспрессия гена ИЛ-6 в нейронах была показана после экспериментальной аксотомии и наблюдалась до момента восстановления контакта между аксоном и шванновской клеткой. Добавление ИЛ-10 в клеточные культуры мышины астроцитов увеличивало секрецию фактора роста нейронов (ФРН). В противоположность этому добавление ИФН- γ и ИЛ-2 не индуцировало секрецию ФРН и, более того, ингибировало ИЛ-10 индуцированный синтез ФРН [8].

Ранее клиницистами было отмечено, что люди, страдающие нейродегенеративными расстройствами, подвержены достоверно более частым инфекционным заболеваниям, которые протекают, как правило, в тяжелой форме.

По-новому видится старый факт, что развитие реакции активации предшествует улучшению психического состояния больных на шизофрению, маниакально-депрессивный психоз, инволюционный психоз, неврозы, вторичные энцефалиты [2] - ведь одним из главных проявлений ОАРО активации является снижение уровня глюкокортикоидов. Показано [39], что повышение уровня кортизола плазмы у студентов, обусловлено академическим стрессом, сочетается, с одной стороны, с редукцией пролиферации лимфоцитов, продукции ИЛ-2, содержания CD19⁺-лимфоцитов, а с другой стороны - с неблагоприятными психологическими показателями Profile of Mood States, то есть состояния эмоций и настроения. Вместе с тем, при данных условиях ни относительное содержание CD16⁺-лимфоцитов, ни уровень нейропептида Y не отличались от базальных.

Известна подчиненность психическим нарушениям натуральной киллинговой функции иммунной системы. Так, пациенты в состоянии депрессии демонстрируют низкую активность НК-клеток, которая инверсно коррелирует с интенсивностью депрессии и может быть реверсирован селективным ингибитором обратного захвата серотонина в сочетании с клиническим улучшением. Этот феномен отсутствует у пациентов с шизофренией и паркинсонизмом, у которых не наблюдается редукция НК-активности, а следовательно, не может быть продемонстрирован эффект на НК-клетки во время специфического лечения блокаторами или агонистами допамина. Итак,

снижение активности натуральных киллеров обусловлено нарушениями в серотонин- но не допаминергических путях ЦНС [60].

Причиной депрессии может быть гиперпродукция цитокинов (ИЛ-1, TNF- α , γ -интерферона) макрофагами, стимулированными эстрогенами [4]. Поскольку выявленный нами [9] низкий коэффициент атерогенности у ликвидаторов является косвенным свидетельством (маркером) их эстрогенизации, понятным становится механизм характерной для них депрессии, которая сопровождается немотивированной тревогой, апатией, сонливостью, ухудшением памяти, повышенной утомляемостью, мышечной слабостью. Перечисленные симптомы объединяют в так называемый “синдром повышенной утомляемости” (синоним: нейроиммуноэндокринный синдром), что, в свою очередь, по мнению Дранника Г.Н. [4], является этапом развития “синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции”, характерным признаком которого является хроническая усталость, неподвластная отдыху, что приводит в итоге к значительному снижению умственной и физической трудоспособности.

Механизмы воздействия цитокинов на ЦНС до конца не выяснены. Рецепторы к ряду цитокинов обнаружены в органах и тканях как периферической, так и центральной нервной системы. Показана возможность непосредственного проникновения из периферии некоторых цитокинов (ИЛ-1, рецептор ИЛ-1, ФНО- α) через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) [56]. Эти цитокины, в свою очередь, способны стимулировать продукцию других медиаторов эндотелиальными клетками сосудистых оболочек, что может привести к увеличению проницаемости ГЭБ [11] и проникновению иммунцитов, секретирующих широкий спектр цитокинов.

Показана непосредственная активация периферийными цитокинами афферентных нейронов, приводящая к поведенческим изменениям [25]. Экспрессия гена рецептора ИЛ-1 была обнаружена в афферентных нейронах блуждающего нерва [31]. При периферическом введении бактериального липополисахарида (ЛПС) или ИЛ-1 β (без проникновения через ГЭБ) была зарегистрирована повышенная активация в терминальной зоне (nucleus tractus solitarius) блуждающего нерва [69]. Ваготомия блокировала как пирогенные, так и поведенческие (депрессия) эффекты, вызванные периферическим введением ЛПС, у лабораторных животных [18].

Таким образом, все вышесказанное демонстрирует тесную связь между нервной, эндокринной и иммунной системами, необходимую для поддержания гомеостатического равновесия. Следует еще раз указать на то, что почти все медиаторы одной из физиологических систем способны выполнять роль не только регулятора, но и эффектора для другой системы. Это дает основание для введения в обиход термина нейроэндокринно-иммунный комплекс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бажан К.В. Природні чинники в лікуванні пацієнтів, що зазнали впливу екстремальних факторів.- Полтава: Полтава, 1998.- 208 с.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия.- М.: Имедис, 1998.- 654 с.
3. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах.- М.: Медицина, 1980.- 296 с
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.- Одеса: АстроПринт, 1999.- 604 с
5. Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Под ред. Е.И. Соколова.- М.: Медицина, 1998.- 272 с.
6. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет.- Харьков: Основа, 1995.- 368 с.
7. Корнева Е.А., Лесникова М.П., Яковлева Е.Э. Молекулярно-биологические аспекты изучения взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной системы // Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ.- Новосибирск: Наука, 1988.- С. 87-100.
8. Учакин П.Н., Учакина О.Н., Тобин Б.В., Ершов Ф.И. Нейроэндокринная иммуномодуляция // Вестн. Росс АМН.- 2007.- №9.- С.26-32.
9. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту / І.Л.Попович, І.С.Флюнт, О.І.Алексєв та ін.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.
10. Abrass C. K., O'Connor S. W., Scarpace P. J., Abrass I. B. Characterization of the beta-adrenergic receptor of the rat peritoneal macrophage // J. Immunol.- 1985.- 135 (2).- P. 1338-1343
11. Anthony D. C., Bolton S. J., Feam S., Perry V. H. Age-related; effects of interleukin-1 beta on polymorphonuclear neutrophil-dependent increases in blood-brain barrier permeability in rats // Brain.-1997.- 120 (3).- P. 435-439
12. Bauer M. E., Vedhara K., Perks P. et al. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids // J. Neuroimmunol.- 2000.-103 (1).- P. 84-90.
13. Baulieu E. E. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1996.- 81 (9).- P. 3147-3152
14. Benencia F., Courreges M.C. Nitric oxide and macrophage antiviral extrinsic activity //Immunology.-1999.-98, №3.- P.363-370.
15. Berczi I. The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 3-12.
16. Bergmann M., Gornikiewicz A., Sautner T. et al. Attenuation of catecholamine-induced immunosuppression in whole blood from patients with sepsis // Shock.- 1999.- 12, № 6.- P. 421-427.
17. Blotta M. H., De Kruff R. H., Umetsu D. T. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes // J. Immunol. 1997.- 158 (12).- P. 5589-5594.
18. Bret-Dibat J. L., Bluthé R. M., Kent S. et al. Lipopolysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behavior in mice by a vagal-mediated mechanism // Brain Behav. Immun.- 1995.- 9 (3).- P. 147-152.
19. Carr D. Increased levels of IFN-gamma in the trigeminal ganglion correlate with protection against HSV-1-induced encephalitis following subcutaneous administration with andros-tenediol // J. Neuroimmunol.- 1998.- 89 (1-2).- P. 160-164.
20. Catania R. A., Angele M. K., Ayala A. et al. Dehydroepiandrosterone restores immune function following trauma-haemorrhage by a direct effect on T-lymphocytes // Cytokine.- 1999.- 11 (6).- P. 443-447.

21. Cavallotti C., Artico M., Cavallotti D. Occurrence of adrenergic nerve fibers and of noradrenaline in thymus gland of juvenile and aged rats // *Immunol. Lett.*-1999.-70, №1.-P.53-62.
22. Chatterjee P.K., Hawksworth G.M., McLay J.S. Cytokine-stimulated nitric oxide production in the human renal proximal tubule and its modulation by natriuretic peptides: A novel immunomodulatory mechanism? // *Exp. Nephrol.*-1999.-7, №5-6.-P.438-448.
23. Chesnokova V., Melmed S. Minireview: Neuro-immuno-endocrine modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis by gp130 signaling molecules (Review) // *Endocrinology.*- 2002.- 143(5).- P. 1571-1574.
24. Chrousos G.P. Stressors, stress and neuroendocrine integration of the adaptive response.-The 1997 Hans Selye memorial lecture // *Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 311-335.*
25. Dantzer R., Bluthé R.M., Laye S. et al. Cytokines and sickness behavior // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*-1998.-840.-P. 586-593.
26. Dardenne M. Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems // *Ann. Med.*-1999.-31, Suppl.2.-P.34-39.
27. Dentino A. N., Pieper C. F., Rao M. K. et al. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community // *J. Am. Geriatr. Soc.*- 1999.- 47 (1).- P. 6-12.
28. Downing J.E., Miyan J.A. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease (Review) // *Immunol. Today.*- 2000.- 21(6).- P. 281-289
29. Du C., Guan Q., Khalil M. W., Sriram S. Stimulation of Th2 response by high doses of dehydroepiandrosterone in K1H-primed splenocytes // *Exp. Biol. Med.* (Maywood).- 2001.- 226 (II).- P. 1051-1056.
30. Du C., Khalil M. W., Sriram S. Administration of dehydroepiandrosterone suppresses experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice // *J. Immunol.*- 2001.- 167 (12).- P. 1247-1253.
31. Ek M., Kurosawa M., Lundeberg T., Ericsson A. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1 β : role of endogenous prostaglandins // *J. Neurosci.*- 1998.- 18 (22).- P. 9471-9476.
32. Elenkov I. J., Chrousos G. P. Stress hormones. Th1/Th2 patterns, pro-antiinflammatory cytokines and susceptibility to disease // *Trends Endocrinol. Metab.*- 1999.- 10 (9).- P. 359-365.
33. Elenkov I. J., Papanicolaou D. A., Wilder R. L., Chrousos G. P. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications // *Proc. Assoc. Am. Physicians.*- 1996.- 108 (5).- P. 374-380.
34. Eze M.O., Yuan L., Crawford R.M. et al. Effects of opsonization and gamma interferon on growth of *Brucella melitensis* 16M in mouse peritoneal macrophages in vitro // *Infect. Immun.*- 2000.- 68, №1.- P. 257-263.
35. Ferone D., van Hagen P.M., Colao A. et al. Somatostatin receptors in the thymus // *Ann. Med.*-1999.-31, Suppl.2.-P.28-33.
36. Fleming S.D., Leenen P.J., Freed J.H., Campbell P.A. Surface interleukin-10 inhibits listericidal activity by primary macrophages // *J. Leukoc. Biol.*- 1999.- 66, №6.- P. 961-967.
37. Frommberger U. F., Bauer J., Haselbauer P. et al. Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia, comparison between the acute state and after remission // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*- 1997.- 247 (4).- P. 228-233.
38. Greisen J., Hokland M., Grofte T. et al. Acute pain induces an instant increase in natural killer cell cytotoxicity in humans and this response is abolished by local anaesthesia // *Br. J. Anaesth.*- 1999.- 83, №2.- P. 235-240.
39. Guidi L., Triccerri A., Vangeli M. et al. Neuropeptide Y plasma levels and immunological changes during academic stress // *Neuropsychobiology.*-1999.-40, №4.-P.188-195.
40. Gurlo T., Kawamura K., von Grafenstein H. // Role of inflammatory infiltrate in activation and effector function of cloned islet reactive nonobese diabetic CD8+ T cells: involvement of a nitric oxide-dependent pathway // *J. Immunol.*-1999.-163, №11.-P.5770-5780.
41. Gyetko M. R., Hsu C. H., Wilkinson C. C. et al. Monocyte 1 alpha-hydroxylase regulation: induction by inflammatory cytokines and suppression by dexamethasone and uremia toxin // *J. Leukoc. Biol.*- 1993.- 54 (1).- P. 17-24.
42. Hanison U. K., Rowe W., van Possum D. et al. Phasic hyperactivity of the HPA axis resulting from chronic central IL-2 administration // *Neuroreport* 1996.- 7 (18).- P. 2883-2888.
43. Hennebold J. D., Daynes R. A. Regulation of macrophage dehydroepiandrosterone sulfate metabolism by inflammatory cytokines // *Endocrinology.*- 1994.- 135 (1).- P. 67-73.
44. Hofland L.J., van Hagen P.M., Lamberts S.W. Functional role of somatostatin receptors in neuroendocrine and immune cells // *Ann. Med.*-1999.-31, Suppl.2.-P.23-27.
45. Jiang C.L., Xu D., Lu C.L. et al. Interleukin-2: structural and biological relatedness to opioid peptides // *Neuroimmunomodulation.*-2000.-8 (1).-P. 20-27.
46. Jonakait G. M. Cytokines in neuronal development // *Adv. Pharmacol.*- 1997.- 37.- P. 35-40.
47. Kalyoncu O. A., Tan D., Mirsal H. et al. Major depressive disorder with psychotic features induced by interferon-alpha treatment for hepatitis C in a polydrug abuser // *J. Psychopharmacol.*- 2005.- 19 (1).- P. 102-107.
48. Kamphuis S., Kavelaars A., Brooimans R. et al. T-helper 2 cytokines induce proenkephalin mRNA expression in proenkephalin A in human peripheral blood mononuclear cell // *J. Neuroimmunol.*- 1997.- 79 (1).- P. 91-96.
49. Khorram O., Vu L., Yen S. S. Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) in age-advanced men // *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.*- 1997.- 52 (1).- P. 111-116.
50. Kipper-Galperin M., Galilly R., Danenberg H.D., Brenner T. Dehydroepiandrosterone selectively inhibits production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in astrocytes // *Int. J. Dev. Neurosci.*- 1999.- 17, №8.- P. 765-775.
51. Kohut M. L., Thompson J. R., Campbell J. et al. Ingestion of a dietary supplement containing dehydroepiandrosterone (DHEA) and androstenedione has minimal effect on immune function in middle-aged men // *J. Am. Coll. Nutr.*- 2003.- 22 (5).- P. 363-368.
52. Kroboth P. D., Saiek F. S., Pittenger A. L. et al. DHEA and DHEA-S: a review // *J. Clin. Pharmacol.*- 1999.- 39 (4).- P. 327-333.
53. Kubota T., Fang J., Kushikata T., Krueger J. M. Interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 inhibit spontaneous sleep in rabbits // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*- 2001.- 279 (3).- P. 786-792.
54. Maes M. Cytokines in major depression // *Biol. Psychiatry* 1994.- 36 (7).- P. 498-502.
55. Maddock C., Baita A., Orru M.G. et al. Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms // *J. Psychopharmacol.*-2004.-18 (1).-P. 41-47.
56. Maier S. R., Goehler L. E., Fleshner M., Watkins L. R. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*- 1998.- 840.- P. 289-294.
57. Matera L., Contarini M., Bellone G. et al. Up-modulation of interferon-gamma mediates the enhancement of spontaneous cytotoxicity in prolactin-activated natural killer cells // *Immunology.*-1999.-98, №3.-P.386-392.
58. Matera L., Geuna M., Pastore C. et al. Expression of prolactin and prolactin receptors by non-Hodgkin's lymphoma cells // *Int. J. Cancer.*-2000.- 85, №1.- P. 124-130.
59. McCann S.M., De Laurentis A., Rettori V. Chronology of advances in neuroendocrine immunomodulation // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*- 2006.- 1088.- P. 1-11.
60. Mizruchin A., Gold I., Krasnov I. et al. Comparison of the effects of dopaminergic and serotonergic activity of the immune system // *J. Neuroimmunology.*-1999.-101, №2.-P.201-204.
61. Norbiato G., Bevilacqua M., Vago T. et al. Glucocorticoids and the immune function in the human immunodeficiency virus infection: a study in hypercortisolemic and cortisoleresistant patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-1997.-82 (10).-P. 3260-3266.
62. Papanicolaou D. A., Wilder R. L., Manolagas S. C., Chrousos G. P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease // *Ann. Intern. Med.*- 1998.- 128 (2).- P. 127-1333.

63. Pauli S., Linthorst A. C., Reui J. M. Tumour necrosis factor-alpha and interleukin-2 differentially affect hippocampal serotoninergic neurotransmission, behavioural activity, body temperature and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity in the rat // *Eur. J. Neurosci.*-1998.- 10 (3).- P. 868-873.
64. Pruett S.B. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation (Review) // *Int. Immunopharmacol.*- 2001.- 1(3).- P. 507-520.
65. Quan N., Sundar S. K., Weiss J. M. Induction of interleukin-1 in various brain regions after peripheral and central injections of lipopolysaccharide // *J. Neuroimmunol.*- 1994.- 49 (1-2).- P. 125-129.
66. Roosendaal R., Vellenga E., Postma D.S. et al. Nitric oxide selectively decreases interferon-gamma expression by activated human T lymphocytes via a cGMP-independent mechanism // *Immunology.*-1999.-98, №3.-P.393-399.
67. Santoni G., Cantalamessa F., Spreghini E. et al. Alterations of T cell distribution and functions in prenatally cypermethrin exposed rats: possible involvement of catecholamines // *Toxicology.*- 1999.- 138, №3.- P. 175-187.
68. Sauer J., Stalla G. K., Muller O. A. Ant E. Inhibition of interleukin-2-mediated lymphocyte activation in patients with Cushing's syndrome: a comparison with hypocortisolemic patients // *Neuroendocrinology.*- 1994.- 59 (2).- P. 144-150.
69. Sehic E., Blatteis C. M. Blockade of lipopolysaccharide-induced fever by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs // *Brain Res.*- 1996.- 726 (1-2).- P. 160-164.
70. Shanks N., Moore P.M., Perks P., Lightman S.L. Alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal function correlated with the onset of murine SLE in MRL +/+ and lpr/lpr mice // *Brain Behav. Immun.*- 1999.- 13, № 4.- P. 348-360.
71. Spath-Schwalbe E., Lange T., Perras B. et al. Interferon-alpha acutely impairs sleep in healthy humans // *Cytokine* 2000.- 12 (5).- P. 518-523.
72. St-Denis A., Caouras V., Gervais F., Descoteaux A. Role of protein kinase C-alpha in the control of infection by intracellular pathogens in macrophages // *J. Immunol.*- 1999.- 163, № 10.- P. 5505-5511.
73. Szabo C. Regulation of the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase by glucocorticoids // *Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 336-341.*
74. Tabata N., Tagami H., Terui T. Dehydroepiandrosterone may be one of the regulators of cytokine production in atopic dermatitis // *Arch. Dermatol. Res.*- 1997.- 289 (7).- P. 410-415.
75. Tachikawa E., Itho K., Kudo K. et al. Effects of interferons on cortisol production in bovine adrenal fasciculata cells stimulate by adrenocorticotropin // *J. Pharm. Pharmacol.*- 1999.- 51 (4).- P. 465-469.
76. Takagi K., Suwki F., Barrow R. E. et al. Recombinant human growth hormone modulates Th1 and Th2 cytokine response in burned mice // *Ann. Surg.*- 1998.- 228 (1).- P. 106-111.
77. Takagi K., Suzuki F., Barrow R. E. et al. Growth hormone improves the resistance of thermally injured mice infected with herpes simplex virus type 1 // *J. Trauma.*- 1998.- 44 (3).- P. 517-522.
78. Tsigos C., Papanicolaou D.A., Defensor R et al. Dose effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure // *Neuroendocrinology.*-1997.- 66 (1).- P. 54-60.
79. Uchakin P. N., Gotovtseva E. P., Stray-Gundersen J. Immune and endocrine alterations in marathon runners // *J. Appl. Res.*- 2003.- 3 (4).- P. 483-488.
80. Uchakin P. N., Tobin B. W., Morukov B. V. et al. Type 1 vs type 2 cytokine secretion in vitro and its regulation by hydrocortisone in humans subjected to 120-day antiorthostatic bed-rest regime // *J. Gravit. Physiol.*- 2002.- 9 (2).- P. 71-75.
81. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. "Inflammatory" cytokines: neuromodulators in normal brain? // *J. Neurochem.*- 2000.- 74 (2).- P. 457-462.
82. Vizi E. Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems // *Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 388-396.*
83. Young D. G., Skibinski C., Skibinska A. et al. Preliminary studies on the effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on both constitutive and phytohaemagglutinin (PHA)-inducible IL-6 and IL-2 mRNA expression and cytokine production in human spleen mononuclear cell suspensions in vitro // *Clin. Exp. Immunol.*- 2001.- 123 (1).- P. 28-33.
84. Yu C. K., Yang B. C., Lei H. Y. et al. Attenuation of house dust mite dermatophagoides farinae-induced airway allergic responses in mice by dehydroepiandrosterone is correlated with down-regulation of Th2 response // *Clin. Exp. Allergy.*- 1999.- 29 (3).- P. 414-419.
85. Zhang D., Kishihara K., Wang B. et al. Restraint stress-induced immunosuppression by inhibiting leukocyte migration and Th1 cytokine expression during the intraperitoneal infection of *Listeria monocytogenes* // *J. Neuroimmunol.*- 1998.- 92 (1-2).- P. 139-143.
86. Zhao B., Schwartz J. P. Involvement of cytokines in nonna CNS development and neurological diseases: recent progress and perspectives // *J. Neurosci. Res.*- 1998.- 52 (1).- P. 7-12.

I.L. POPOVYCH

CONCEPT OF NEUROENDOCRINE-IMUNE COMPLEX (review)

The review of the literature about interrelations between nervous, endocrine and immune systems is given, on the basis of that the concept of neuroendocrine-immune complex is formulated

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, відділ експериментальної бальнеології, Трускавець

Дата поступлення: 10.09.2009 р.