

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОДІЇ ІМУННОЇ ТА НЕРВОВОЇ СИСТЕМ

Н. О. САЛИГА

Інститут біології тварин УААН

*У статті узагальнено літературні дані про взаємодію і роль імунної та нервової систем. Показана важлива роль цитокінів, медіаторів та нейропептидів при взаємодії цих двох систем.*

**Ключові слова:** ІМУННА СИСТЕМА, НЕРВОВА СИСТЕМА, НЕЙРОМЕДІАТОРИ, ЦИТОКІНИ, НЕЙРОПЕПТИДИ, ЛІМФОЦИТИ.

Нервові, гормональні, та нервовопептидні шляхи відносяться до основних механізмів передачі модулюючих сигналів від головного мозку до імунної системи. Нервова і гуморальна регуляція здійснюється за допомогою гормонів, нейромедіаторів та нейропептидів [1–3]. Нейромедіатори і нейропептиди досягають органів імунної системи за допомогою аксоплазматичного транспорту, тобто по аксонах симпатичних і парасимпатичних нервів. Парасимпатичні нервові шляхи іннервації лімфоїдної тканини забезпечують регуляцію її функцій через медіатор ацетилхолін, а симпатичні нервові шляхи іннервації — через медіатор норадреналін [4–6]. Гормони виділяються ендокринними залозами безпосередньо в кров і доставляються до органів імунної системи.

Функціональну активність лімфоїдної тканини регулюють пептиди гіпоталамусу та інші нейропептиди. Поряд з цим, виявлено дію імунорегуляторних пептидів, які продукуються тимусом і лімфовузлами на функціональну активність різних відділів головного мозку. Деякі автори [7, 8] припускають, що регулювальна роль нейропептидів на клітини, органи і тканини пов'язана зі зміною провідності імпульсів у нервових закінченнях за рахунок модуляції ефектів нейромедіаторів типу моноамінів. Існування в клітинах організму інформаційних молекул, які забезпечують взаємозв'язки в діяльності нервової та імунної систем вперше виявив Чіппенс, а Морозов і Хавінсон [7, 8] висунули гіпотезу, згідно якої в організмі людини і тварин є особлива система біологічних регуляторів, яка здійснює перенос специфічної інформації необхідної для нормального функціонування, розвитку і взаємодії клітин. Ці регулятори отримали назву “цитомедіани” або “клітинні медіатори”. Вказані автори вважають, що вміст клітинних медіаторів у центральних органах імунної системи – тимусі та сумці Фабриціуса – знаходяться під контролем гіпофізу. Це впливає з результатів досліджень [9], якими було встановлено, що видалення гіпофізу в курчат у перший день життя значно змінює стан клітинного та гуморального імунітету: зменшується маса тимусу та селезінки, а після введення таким курчатам цитомедіанів, виділених з передньої та середньої частини гіпофізу, значно зріс вміст Т- і В-лімфоцитів у крові. При цьому поліпептиди з задньої ділянки гіпофізу не викликали такого ефекту. Цитомедіани на рівні міжклітинних взаємодій здійснюють зв'язок між нейрогуморальною регуляцією і геномом. Дія цитомедіанів на процеси диференціювання клітин відбувається у фазі G1 клітинного циклу і спряжена зі збільшенням вмісту в клітині цАМФ. Вплив на проліферацію клітин, який пов'язаний з підвищенням концентрації цАМФ здійснюється у фазі G2. Зміна рівня цАМФ при впливі цитомедіанів супроводжується експресією специфічних для даної популяції клітин мембранних рецепторів.

Клітини імунної системи містять рецептори до всіх нейропептидів і можуть виробляти ті ж самі нейропептидні гормони, які в свій час знаходили лише в мозку. Імунна система посилає сигнали мозку через медіатори, а мозок так само діє на імунну систему.

Дія гормонів, нейромедіаторів і пептидів безпосередньо на клітини відбувається при їх зв'язуванні з рецепторами клітини на мембрані, в цитоплазмі або ядрі. Існує дві основні клітинні регуляторні системи. Одна з них контролюється стероїдними гормонами. Вільні молекули цих гормонів дифундують у клітини і зв'язуються з цитоплазматичними рецепторами. Потім гормонорецепторний комплекс зв'язується з певними ділянками хроматину і впливає на синтез мРНК і певних білків.

На відміну від переважно ядерних ефектів стероїдних гормонів, пептидні гормони і нейромедіатори взаємодіють з рецепторами, розміщеними на мембрані, і регулюють ферментні системи мембрани і цитоплазми. Це веде до зміни мембранної проникності для іонів кальцію. Вони поступають всередину, утворюють комплекс з білком кальмодуліном і активують аденілатциклазу і гуанілатциклазу. Ці каталізують утворення цАМФ і цГМФ, які в свою чергу запускають ланцюг ферментних реакцій, що впливають на функціональну активність клітини. Активацію системи цАМФ пов'язують з пригніченням функцій лімфоїдних клітин, а активацію системи цГМФ – зі стимуляцією їх функцій [10, 11].

Існує концепція про можливий вплив ендogenous ацетилхоліну на імунну відповідь. В основі імуностимулюючого впливу нейромедіатора може лежати його здатність посилювати продукцію ІЛ-1, і можливо інтерферону. Відомо, що вказані гуморальні фактори здійснюють вплив на проліферацію і диференціацію клітин В-ланки імунітету. Вони сприяють утворенню зрілих В-лімфоцитів з пре-В-лімфоцитів і тим самим можуть стимулювати гуморальну імунну відповідь [12].

Показана необхідність нейротропного фактору, виділеного з мозку, для розвитку В-лімфоцитів [13]. Про це свідчить значне зниження кількості В-лімфоцитів у крові, селезінці і кістковому мозку мишей, з дефіцитом нейротропного фактору. Після застосування цього фактору зростає вміст внутрішньоклітинного вільного  $Ca^{2+}$  у В-лімфоцитах. Можна припустити, що цей вплив відбувається через паракринні ефекти у кістковому мозку. Як відомо активовані макрофаги здатні продукувати подібний до виділеного з мозку нейротропний фактор при таких хворобах як розсіяний склероз або алергічна бронхіальна астма. Дослідження [14] показали, що нестимульовані моноцити периферійної крові також виділяють нейротропний фактор, а ІЛ-6 і TNF- $\alpha$  підвищують його секрецію в моноцитах.

Імунна система здатна виробляти такі гормони, як кортикотропін, тиротропін, пролактин, соматотропін та інші. Більшість гормонів, що виробляються лімфоцитами, подібні до гормонів гіпофізу, проте регуляція їх виділення дещо інша [15–17].

Було встановлено, що гормони гіпофізу мають здатність стимулювати, інгібувати або модулювати імунну відповідь. Плацентарні і гіпофізарні гормони також беруть участь у розвитку імунної системи. Деякі цитокіни, включаючи ІЛ-1  $\alpha$ , ІЛ-1  $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , сприяють вивільненню гормонів з гіпофізу [18–20].

Всі імунні процеси протікають у нейроендокринному оточенні. Є дані, отримані в досліджах на гризунах, про наслідки дефіциту гормону росту (ГР), його впливу на кістковий мозок, тимус, функції Т-клітин, про стимулюючий вплив пролактину на імунну систему, взаємодію лімфоцитів з адренкортикотропним гормоном (АКТГ), кортикотропін рилізінг фактором (КРФ) і ендogenous опіоїдами [21–24]. Глюкокортикоїди (ГК) здатні пригнічувати імунну відповідь у фармакологічних дозах. У фізіологічних кількостях вони можуть, за певних умов, проявляти зворотну дію. Імуносупресивна дія ГК захищає організм від гіперфункції імунної системи, що приводить до аутоімунних захворювань [25].

Зворотний зв'язок у нейроендокринній взаємодії здійснюється клітинами, які походять з лімфоцитів, через гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему. Завдяки пусковій дії КРФ відбувається вивільнення стимулюючих або гальмуючих гіпофізарних гормонів, які впливають на органи-мішені [26–28].

Принципово важливими виявилися результати, які стосуються нейротропної активності медіаторів імунітету. Показано, що такі медіатори, як інтерлейкін 1, інтерлейкін

2, інтерферон, тимозин, фактор некрозу пухлин, здатні регулювати функції центральної нервової системи [29–32].

До ділянок мозку, що модулюють інтенсивність імунної відповіді, відносять такі зони, як заднє гіпоталамічне поле, переднє гіпоталамічне поле, гіпокамп, ретикулярна формація середнього мозку, мигдалини. Але ключове положення в регуляції займає гіпоталамус. Він пов'язаний зі всіма ланками і дає початок еферентному шляху передачі центральних нейрорегуляторних впливів на імунокомпетентні клітини, які володіють відповідними рецепторами до нейромедіаторів, нейропептидів, а також до гормонів ендокринних залоз. Імунні і виділені з тканин цитокіни забезпечують зворотний зв'язок у напрямку гіпоталамусу [10, 33].

При пошкодженні мозку (особливо гіпоталамусу) відбуваються зміни у функціонуванні імунної системи. Пошкодження передньої ділянки гіпоталамусу діє супресивно на відповідь Т-лімфоцитів на дію мітогенів, активність НК-клітин, продукцію антитіл, зменшення кількості спленоцитів та тимоцитів. Пошкодження середньої ділянки гіпоталамусу приводить до зменшення кількості Т і В-лімфоцитів [15].

Особливу роль відіграють цитокіни, за допомогою яких імунна система „спілкується” з мозком. Їх виділяють лімфоцити і макрофаги. Цитокіни викликають сонливість (IL 1), підвищують температуру тіла. Рецептори для різних цитокінів виявлені в різних ділянках мозку, але найбільша їх концентрація виявлена в гіпоталамусі [15, 34, 35]. Цитокіни та їх рецептори відіграють важливу роль протягом ембріонального розвитку обох систем.

Переважаючими ефектами цитокінів є стимуляція системи гіпоталамус-гіпофіз-наднирники (НРА) і супресія системи гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза (НРТ). А ось  $\gamma$ -INF інгібує НРА систему [10].

Основним ефектом цитокінів є стимуляція звільнення гіпоталамічних кортикотропін — рилізінг факторів. Цей ефект спостерігається після впливу IL-1 і IL-6 на гіпофіз [17, 36]. Це приводить до стимуляції кортикотропін-рилізінг фактору, який сприяє секреції АКТГ. І навпаки, глюкокортикоїди мають негативний зворотний зв'язок на синтез інтерлейкінів у клітинах імунної системи. Домінуючим ефектом IL-1 на вісь НРА є інгібування через центральний вплив на секрецію гонадотропін-рилізінг гормону. IL-1, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  мають інгібуючий вплив на секрецію гормонів наднирників, впливаючи безпосередньо на рівні гіпоталамус-гіпофіз. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , INF ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) стимулюють звільнення пролактину з попередників гіпофізарних клітин [35, 37–41].

З віком змінюються комунікації між імунною та нервовою системами. Цікавими виявилися дані [42] про вплив норадреналіну і нейропептиду Y, як окремо, так і разом, “in vitro”, на такі функції як лімфопроліферація, активність натуральних кілерів (NK), звільнення IL-2 і TNF- $\alpha$  лімфоцитами у зрілих (24 тижні), старих (72 тижні) і дуже старих (120 тижнів) мишей. Як відомо, нейропептид Y впливає на диференціацію Т-хелперів, активність NK, перерозподіл імунних клітин, а нейропептид Y здатний модулювати нейромодуляторний ефект інших нейромедіаторів [43]. У старих мишей спостерігали зниження проліферації, активності NK і звільнення IL-2, та зростання TNF- $\alpha$ , не дивлячись на те, що у дуже старих мишей ці показники були більш близькі до показників у зрілих мишей. Ефект нейромедіаторів на ці функції змінювався залежно від віку тварин.

Порівнюючи нервову та імунну системи, виявляється, що одні і ті ж білки виконують різні функції. Так, функція головного комплексу гістосумісності в нервовій та імунній системах повністю відрізняються, так само білки, такі як остеопонтін, можуть виконувати різні функції в кістках, імунній системі й у мозку [7, 44, 45].

Загалом, достатньо доказів підтверджують припущення, що нервова, ендокринна й імунна системи формують регуляторну сітку, що охоплює цілий організм і регулює всі функції, починаючи від запліднення до смерті. Зв'язок у цій сітці досягається шляхом іннервації, поширюється гормонами і цитокінами через кров і рециркулюють клітинами

імунної системи. Іннервація є двонаправленою, оскільки центральна нервова система відправляє сигнали до кожного органа і тканини в тілі й отримує зворотні сигнали через чутливі і блукаючі нерви.

*N. O. Salyuha*

## SOME ASPECTS OF IMMUNE AND NERVOUS SYSTEMS INTERACTION

### Summary

In the review the new literature data regarding immune and nervous interactions have been represented. Role of cytokines, mediators and neuropeptides in interaction of these systems has been shown. The immune system and the nervous system maintain extensive communication. Neurotransmitters such as acetylcholine, norepinephrine and others modulate immune activity. Neuroendocrine hormones stimulate hormone regulate cytokine balance. The immune system modulates brain activity, including body temperature, sleep and feeding behavior. The nervous, endocrine, and immune systems form a regulatory network, which is fundamental to the normal development and function of individuals from conception till death.

The Institute of Animal Biology of the Academy of Agrarian Sciences of Ukraine

1. *Steinman L.* Connections between the immune system and the nervous system // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – V. 90. – P. 7912–7914.
2. *Wrona D.* Neural-immune interactions: An integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems // J. Neuroimmunol. – 2006. – V. 172. – P. 38–58.
3. *Абрамов В. В.* Взаимодействие иммунной и нервной систем. – Новосибирск. – Наука. – 1988. – С. 10–21.
4. *Elmqvist J. K., Scammel T. E. and Saper C. B.* Mechanisms of CNS response to systemic immune challenge: the febrile response // Trends in Neurosci. - 1997. – V.20. – P. 565–570.
5. *Livnat, S., Felten, S. Y., Carlson, S. L., Bellinger, D. L. & Felten, D. L.* Involvement of peripheral and central catecholamine systems in neuroimmune interactions // J. Neuroimmunol. – 1985. – V.10. – P. 5–30.
6. *Felten S. Y. et al.* Noradrenergic sympathetic innervation of lymphoid organs // Prog. Allergy. – 1988. – V. 43. – P. 14–36.
7. *Морозов В. Г., Хавинсон В. Х.* Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем-цитомедины // Успехи соврем. биологии. – 1983. – Т. 96. – № 3. – С. 339–352.
8. *Кузник Б. И., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х.* Цитомедины. - Наука. – 1998. – 310 с.
9. *Кузник Б. И., Патеюк А. В.* Влияние цитомединов из передней и задней долей гипофиза на иммунитет и гемостаз у гипофизектимированных цыплят // Иммунология. – 2003. – № 4. – С.213–216.
10. *Berczi I.* Neuroimmune Biology: An introduction. In “New foundation of Biology” // Neuroimmune Biology. – 2001. – V. 1. – P. 3–45.
11. *Wekerle H., Linington C., Lassmann H. and Meyermann R.* Cellular immune reactivity within the CNS // Trends Neurol. – 1986. – V.9. – P. 271–277.
12. *Steinman L.* Elaborate interaction between the immune and nervous systems // Nature Immunology. – 2004.– V. 5. – P. 575–581.
13. *Schuhmann B., Dietrich A., Sel S, Hahn C, Klingenspor M. and others* A role for brain-derived neurotrophic factors in B cell development // J. Neuroimmunol. – 2005. – V. 163.– P. 15–23.
14. *Schulte-Herbrüggen O., Nassenstein C., Lommatzsch M., Quarcoo D., Renz H., Braun A.* Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 regulate secretion of brain-derived neurotrophic factor in human monocytes // J. Neuroimmunol. – 2005. – V. 160. – P. 204–209.
15. *Якобисяк М.* Імунологія. – Нова книга. – 2004. – С. 377–389.

16. *Berczi I., Nagy E., Kovacs K., Horvath E.* Regulation of humoral immunity in rats by pituitary hormones // *Acta Endocrinology*. — 1981. — V. 98. — P. 506–513.
17. *Poliak S. et al.* Stress and autoimmunity: The neuropeptides corticotropin releasing factor and urocortin suppress encephalomyelitis via effects on both the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the immune system // *J. Immunol.* — 1997. — V. 158. — P. 5751–5756.
18. *Berczi I.* Pituitary hormones and immune function // *Acta Paediatr. (Suppl)*. — 1997. — V. 423. — P. 70–75.
19. *Beharka A., Meydani M., Wu D., Leka L., Meydani A. and Meydani S.* Interleukin-6 production does not increase with age // *J. Gerontol A Biol Sci Med Sci*. — 2001. — V. 56. — P. B81–B88.
20. *Абрамов В. В., Абрамова Т. Я.* Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем. — Новосибирск: Наука. — 1996. — 97с.
21. *Blalock J. E. and Smith E. M.* A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems // *Fed. Proc.* — 1985. — V. 44. — P. 108-111.
22. *Weigent D.A. and Blalock J.E.* Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system // *Chem. Immunol.* — 1997. — V. 69. — P. 1–30.
23. *Rouabhia M., Chakir J., Deschaux P.* Interaction between the immune and endocrine systems: Immunodulatory effects of luteinizing hormone // *Prog NeuroendocrinImmunol.* — 1991. — V. 4. — P. 86-91.
24. *Manfredi R., Tumietto F., Azzaroli L., Zucchini A., Chiodo F., Manfredi G.* Growth hormone (GH) and the immune system: impaired phagocytic function in children with idiopathic GH deficiency is corrected by treatment with biosynthetic GH. // *J Pediat Endocrinol.* — 1994. — V.7. — P. 245–251.
25. *Rook G.A.* Glucocorticoids and immune function // *Clin Endocrinol Metab.* — 1999. — V. 4. — P. 567—581.
26. *Besedovsky H.O., del Rey A., Klusman I., Furukawa H., Monge-Arditi G., Kabiersch A.* Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis // *J Steroid Biochem. Mol Biol.* — 1991. — V. 40. — P. 613–618.
27. *Johnson H. M., Smith E. M., Torres B. A., Blalock J. E.* Regulation of the in vitro antibody response by neuroendocrine hormones // *Proc Nat Acad Sci USA.* — 1982. — V. 79. — P. 4171-4174.
28. *Fabris N., Mocchegiani E., Provinciali M.* Pituitary-thyroid axis and immune system: a reciprocal neuroendocrine - immune interaction // *Hormone Res.* — 1995. — V. 43. — P. 29-38.
29. *Kerschensteiner M., Stadelmann C., Dechant G., Wekerle H. & Hohlfeld R.* Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological diseases // *Ann. Neurol.* — 2003. — V. 53. — P. 292–304.
30. *Berczi I., Chalmers I.M., Nagy N., Warrington R.J.* The immune effects of neuropeptides // *Bailliere Clin Rheumatol.* — 1996. — V. 10. — P. 227–257.
31. *Dustin M. L. & Colman D. R.* Neural and immunological synaptic relations // *Science.* — 2002. — V. 298. — P. 785–789.
32. *Bromley S., Burach R. and al.* The immunological synapse // *Annual Rew. of Immunol.* 2001. — V. 19. — P. 375–396.
33. *Blandino P., Barnum C. and Deak T.* The involvement of norepinephrine and microglia in hypothalamic and splenic IL-1 $\beta$  responses to stress // *J. Neuroimmunol.* — 2006.— V. 172. — P. 38–58.
34. *Annette R. Khaled & Scott K. Durum* Lymphocyte: cytokines and the control of lymphoid homeostasis // *Nature Reviews Immunology.* — 2002. — V. 2. — P. 817-830.
35. *Симбирцев А.С.* Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление.* — Т. 3. — № 2. — 2004. — С. 16–22.
36. *Godbou J. P., Johnson R. W.* Interleukin-6 in the aging brain // *J. Neuroimmunol.* — 2004. — V. 147. — P. 141–144.

37. *Aguzzi A. and Heikenwalder M.* Prions, Cytokines, and Chemokines: A Meeting in Lymphoid Organs // *Immunity*. – 2005. – V. 22. – P. 145–154.
38. *Merrill J. E. and Benveniste E. N.* Cytokines in inflammatory brain lesions: helpful and harmful // *Trends in Neurosci.* – 1996. – V. 19. – P. 331–338.
39. *Goehler L. E. et al.* Interleukin-1 in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems? // *J. Neurosci.* – 1999. – V. 19. – P. 2799–2806.
40. *Berczi I., Chalmers I. M., Nagy N., Warrington R. J.* The immune effects of neuropeptides // *Bailliere Clin Rheumatol.* – 1996. – V. 10. – P. 227–257.
41. *Симбирцев А. С.* Клиническое применение препаратов цитокинов // *Иммунология*. – 2004. – № 4. – С. 247–251.
42. *Puerto M., Guayerbas N., Álvarez P. and De la Fuente M.* Modulation of neuropeptide Y and norepinephrine on several leucocyte function in adult, old and very old mice // *J. Neuroimmunol.* – 2005. – V. 165. – P. 33–40.
43. *Bedoui S., Kawamura N., Straub R., Pabst R., Yamamura T. and Hörsten S.* Relevance of neuropeptide Y for the neuroimmune crosstalk // *J. Neuroimmunol.* – 2003. – V. 134. – P. 1–11.
44. *Chabas, D. et al.* The influence of the pro-inflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease // *Science*. – 2001. – V. 294. – P. 1731–1735.
45. *Абрамов В. В.* Взаимозависимость функционирования иммунной и нервной систем // *Успехи совр. биол.* – 1991. – Т. 111. – С. 840–844.