

УДК 612.017.1: 616.43+616.8: 57.09

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ВЕГЕТАТИВНОЮ НЕРВОВОЮ І ІМУННОЮ СИСТЕМАМИ (ОГЛЯД)

*Кульчинський А.Б., Гоженко А.І., Попович І.Л.  
УкрНДІ медицини транспорту МОЗ України, Одеса  
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН, Київ*

Огляд присвячений аналізу сучасних поглядів на регуляторний вплив вегетативної (автономної) нервової системи на діяльність імунних органів, чому сприяє наявність адрено- і холінорецепторів на різних видах імуніцитів.

**Ключові слова:** вегетативна нервова система, імунна система, регуляція

Ще відносно недавно вважалося, що об'єктом регуляторного впливу вегетативної (автономної) нервової системи є лише залози, серце та гладенькі м'язи судин і стінок порожнистих органів. Проте у 80-х роках минулого століття появились роботи про вегетативну регуляцію імунних органів і наявність адрено- і холінорецепторів на різних видах імуніцитів.

### Іннервація тимуса

Felten D.L. et al. [1985] вперше описали катехоламінову іннервацію тимуса і селезінки у мишей і поширили цей аналіз на інші види, а також на лімфатичні вузли, кістковий мозок і кишківник. Додатково до нейроваскулярної іннервації всіх імунних органів катехоламіновими волокнами і закінченнями, була продемонстрована невааскулярна іннервація і показано, що нерви розміщені у юстапозиції відносно клітинних медіаторів як вродженого, так і набутого (адаптивного) імунітету. Було розпочато також ідентифікацію нейроанатомічного джерела іннервації імунних органів. Bulloch K. et Moore R.Y. [1981] повідомили про вхід у тимус великого парасимпатичного і моторного нейрону, який починається від ретрофасціальних ядер (компактна формація n. ambiguus) в стволі мозку і моторних нейронів вентрального рогу у верхньому шийному

відділі спинного мозку. Пізніше вони ідентифікували симпатичний вхід у тимус від гангліїв верхньошийного симпатичного ланцюга [Bulloch K. et Pomerantz W., 1984]. Однак, автори встановили, що гілки блукаючого, діафрагмального і поворотного гортанного нервів є провідниками в основному холінергічного входу в тимус. Позаяк мало ймовірно, що ядра ствола мозку і моторні нейрони спинного мозку, які, як відомо, забезпечують моторну іннервацію стравоходу, діафрагми і шийної мускулатури, можуть також давати великий нервовий вхід до тимуса, Nance D.M. et al. [1987] провели повторне дослідження джерела неврального входу у тимус щура і миші. Застосувавши метод ретроградного транспорту пероксидази, автори ідентифікували симпатичний вхід у тимус, який бере початок від ланцюга симпатичних гангліїв, що простягається від верхнього шийного до третього грудного. При цьому вони не змогли ідентифікувати жодної гілки від вагального чи діафрагмального нерва, що іннервує тимус. Виявлено, що секціонування шийного блукаючого нерва не в змозі змінити активності АХЕ в тимусі, що вказує на те, що ця активність асоційована із симпатичними нервами, але не з вагальними холінергічними волокнами. Аферентний вхід у тимус був теж обмежений або неіснуючий. Автори дійшли висновку, що тимус

безсумнівно одержує суттєву симпатичну іннервацію від ланцюга шийних і верхніх симпатичних гангліїв і нема нейроанатомічного доказу парасимпатичного або сенсорного входу у тимус.

Trotter R.N. et al. [2007], застосувавши метод транснейронального ретроградного транспорту вірусу псевдосказу, підтвердили відсутність вагального входу у тимус щура, а також ідентифікували центральні шляхи, які забезпечують симпатичний вхід у тимус: симпатичні прегангліонарні нейрони у інтермедіолатеральному стовбці клітин сегментів  $T_1$ - $T_7$  спинного мозку, спинномозкові інтернейрони, а також симпатичні премоторні нейрони, локалізовані в довгастому мозку, мості і гіпоталамусі. Знаменно, що ці поля мозку, від яких поступають симпатичні входи у тимус, репрезентують багато із областей мозку, що були ідентифіковані нейрональним целюлярним маркером активності — c-fos протеїном, експресія якого була індукована ендотоксином або стресом [Wan W. et al., 1994]. Отже, симпатична нервова система забезпечує лише шлях для прямої невральної модуляції тимічної імунної функції. Хоча нейропептиди, що зазвичай асоціюються з сенсорними пептидами, присутні в тимусі [Felten D.L. et al., 1985], на даний час нема нейроанатомічного або функціонального доказу, що ці волокна забезпечують сенсорний зворотний зв'язок від тимуса. Тому, на думку Nance D.M. et Sanders V.M. [2007], присутність субстанції P або пептиду, спорідненого з геном кальцитоніну (CGRP), ще не факт існування аферентної іннервації тимуса.

#### **Іннервація селезінки**

Nance D.M. et Burns J. [1989], шляхом введення у селезінку щура двох ретроградних міток, застосування дифузійного бар'єру і секціонування селезінкового нерва виявили превертебральні симпатичні ганглії, асоційовані з целіакально-мезентеріальним сплетінням, яке забезпечує головний симпатичний вхід у селезінку. Крім того, багато ретроград-

но мічених нейронів були ідентифіковані білатерально у грудному симпатичному ланцюгу. Денервація селезінки верифікувала специфічність мічення і встановила, що селезінковий нерв є кінцевим загальним шляхом для неврального входу у селезінку. Важливо, що подібно до тимуса, автори не виявили доказів сенсорного входу у селезінку ні від вагального нерва, ні від гангліїв дорзальних корінців. Вони дійшли висновку, що нервовий вхід у селезінку виключно симпатичний. Наступний доказ відсутності вагального чи парасимпатичного входу у селезінку привели Bellinger D.L. et al. [1993], котрі продемонстрували відсутність у селезінці холінацетилтрансферази, яка є більш специфічним маркером холінергічних нервових волокон, ніж ацетилхолінестераза. Імуногістохімічні дослідження Schafer M.K. et al. [1998] виявили повну відсутність у лімфоїдній тканині везикулярного транспортера ацетилхоліну — високоспецифічного маркера холінергічних нейронів і волокон. Транснейрональне дослідження іннервації селезінки з вірусом псевдосказу верифікувало це заключення [Cano G. et al., 2001] і продемонструвало, що симпатичні прегангліонарні нейрони, які іннервують селезінку, виходять від  $T_1$ - $T_{12}$  регіону спинного мозку. Довший час виживання (віруса) ідентифікував симпатичні премоторні мозкові ядра, що проектується прямо або непрямо на спінальні симпатичні прегангліонарні нейрони, і включають ядра ствола мозку, мосту і гіпоталамуса, які активуються імунними стимулами [Wan W. et al., 1994]. Отже, нейроанатомічні і нейрохімічні докази демонструють, що невральна іннервація селезінки цілком симпатична за джерелом і що нема доказів парасимпатичного або сенсорного входу у селезінку. Сенсорні нейропептид-позитивні волокна, ідентифіковані у селезінці, не задіяні у забезпечення сенсорного зворотного зв'язку від імунних органів.

#### **Іннервація лімфовузлів**

Felten D.L. et al. [1985] задокумен-

тували наявність і розповсюдження симпатичних катехоламінових волокон у різних лімфовузлах. Ймовірно, що гангліонарне джерело цієї іннервації рефлектує специфічні регіони тіла, де знаходяться лімфовузли. Romeo H.E. et al. [1994] продемонстрували, що ін'єкція мітки у субмаксиллярний лімфовузол шура ретроградно маркує симпатичні нейрони у каудальній порції іпсилатерального верхнього шийного ганглія. Хоча ретроградно мічені нейрони в інших гангліях симпатичного ланцюга не екзамінувались, ці обмежені дані доказують, що подібно до тимуса і селезінки, індивідуальні лімфовузли отримують свій симпатичний вхід від постгангліонарних нейронів, що асоціюється із забезпеченням симпатичного входу до окремих регіонів тіла, де імунний орган локалізований. Однак, на відміну від тимуса і селезінки, є нейроанатомічний доказ, що лімфовузли можуть отримувати афферентне забезпечення, принаймі у випадку мурчаків [Kurkowski R. et al., 1990]. Автори вивчали розповсюдження мічених нейронів у сенсорних гангліях дорзальних корінців після ін'єкції мітки у трахеобронхіальні лімфовузли мурчака. Вони не досліджували маркування у гангліях симпатичного ланцюга, але спостерігали мічені нейрони у гангліях шийних дорзальних корінців, які розповсюджувалися зі меншенням чисельності від ганглія С3 до ганглія С6. Хоча потрібні подальші нейроанатомічні дослідження, ці результати доказують, що має бути сенсорний вхід до регіональних лімфовузлів. Функціонально, це має відображати факт, що лімфовузли збирають і обробляють імунні клітини із специфічних регіонів тіла, всі з котрих отримують значну афферентну сенсорну іннервацію (шкіра, м'язи, слизові тощо). Сенсорні волокна є важливими регуляторами локалізованих запальних відповідей у шкірі, і поширення цієї нейро-імунної взаємодії на дренажний лімфовузол видається ймовірним [Shepherd A.J. et al., 2005]. Отже, на відміну від тимуса і селезінки, лімфовуз-

ли задіяні у імунних відповідях, які асоційовані із специфічними регіонами тіла і тканинними компартментами, де виявлення імунного виклику критичне для скерування імунної системи до місця пошкодження і інфекції. На основі обмежених наявних даних можна думати, що регіональні лімфовузли отримують афферентний невральний вхід від гангліїв дорзальних корінців. Досі нема нейроанатомічного доказу парасимпатичного входу у лімфовузли, а неспроможність ідентифікувати везикулярний транспортер ацетилхоліну в мічених волокнах лімфоїдної тканини [Schafer M.K. et al., 1998] підтримує це заключення.

### **Іннервація кісткового мозку**

Як і для інших імунних органів, симпатична іннервація кісткового мозку твердо установлена, а функціональні експерименти продемонстрували, що симпатична нервова система може регулювати функцію кісткового мозку [Felten D.L. et al., 1985]. Все ж, нейроанатомічні дослідження джерела іннервації кісткового мозку обмежені, як і стосовно лімфовузлів, що зокрема зумовлено тісним контактом між мінералізованою кісткою, котра отримує симпатичну і сенсорну іннервацію, і кістковим мозком [Imai S. et al., 1997]. Всі кровоносні судини отримують симпатичне нервове постачання, і ті ж нутрієнтні кровоносні судини, котрі постачають мінералізовану кістку, хрящ і окістя, простягаються до мозку. Крім того, можливі сенсорні волокна (імунопозитивні стосовно субстанції P і CGRP) супроводжують норадренергічні симпатичні волокна вздовж тих же кровоносних судин, котрі живлять прилеглу кістку і далі розповсюджуються через кістковий мозок. Функціональне розділення між іннервацією кістки і кісткового мозку ще має бути встановлене. Denes A et al. [2005], застосувавши високі концентрації вірусу псевдосказу, продемонстрували транснейрональний транспорт вірусу від мозку стегнової кістки до торако-люмбальних паравертебральних симпатичних гангліїв і T8-L1 спінальних симпатичних

прегангліонарних нейронів. При довшому часі виживання вірусна мітка була виявлена у премоторних симпатичних мозкових ядрах ствола мозку, мосту і гіпоталамуса. Попри те, що центральний паттерн транснейронального маркування був порівняльний з таким тимуса і селезінки [Cano G. et al., 2001; Trotter R.N. et al., 2007], кількість центральних мічених вірусом нейронів була дуже обмежена, мабуть через високі і нейротоксичні дози вірусу, необхідні для ініціації транснейронального транспорту від кісткового мозку. Однак, ці результати встановлюють джерело симпатичного неврального входу у кістковий мозок. Не повідомлено жодних результатів відносно можливого сенсорного входу у кістковий мозок. Отже, афферентна іннервація, як і можливий парасимпатичний вхід у кістковий мозок мають ще бути встановлені.

#### Інші місця нейроімунної регуляції

Всі регіони тіла отримують симпатичний вхід і всі поверхні тіла, що є потенційними місцями або мікробної інвазії, або антигенного виклику (шкіра, слизова рота і шлунково-кишкового тракту, очеревина, легені) отримують значну афферентну невральну іннервацію, яка тісно асоційована з клітинними елементами імунної системи. Ад'ювант-подібне сприяння сенсорних волокон у локальних діях мікробів і антигенів на цих поверхнях тіла представляє суттєвий модулятор магнітуди і ефективності локальної запальної (вродженої) імунної відповіді, як і наступної адаптивної (набутої) імунної відповіді [Shepherd A.J. et al., 2005].

Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] резюмують, що існує переважно симпатичний (катехоламіновий) вхід до всіх компонент імунної системи, тоді як афферентна іннервація імунної системи, мабуть, обмежена лімфовузлами і кістковим мозком. Досі нема нейроанатомічного доказу ефферентної вагальної або парасимпатичної іннервації імунної системи, за можливим винятком респіраторного і аліментарного трактів, яка ще має бути продемонстрована.

#### Експресія рецепторів на імунocyтах

Дані про розташування симпатичних нервів і вивільнення норадреналіну (НА) в околицях імунocyтів спонукали до планування досліджень для визначення експресії на поверхні імунocyтів адренергічних рецепторів. Експресія таких рецепторів необхідна для доставки нервових сигналів до імунocyтів. Виявлено, що головними адренорецепторами, які експресуються на імунocyтах як гризунів, так і людей, є  $\beta_2$ -адренорецептори [огляд: Sanders V.M. et al., 2001]. Кількість  $\beta_2$ -адренорецепторів, експресованих на імунocyтах, мінлива і регулюється різноманітними факторами, включаючи клітинні активатори, цитокіни, гормони і нейротрансмітери. Стимуляція  $\beta_2$ -адренорецепторів на імунній клітині індукує і підвищує інтрацелюлярний рівень ц-АМФ з наступною активацією протеїнкінази А. Разом з тим, стимуляція  $\beta_2$ -адренорецепторів активує інші сигнальні інтермедіати, як от мітоген-активуєча протеїнкіназа. Стосовно специфічних популяцій імунocyтів встановлено, що клітини, задіяні у вродженому імунитеті, експресують в основному  $\beta_2$ -адренорецептори, однак деякі клітини, зокрема моноцити/макрофаги, експресують  $\beta_1$ -адренорецептори [Kavelaars A., 2002]. Більшість повідомлень [огляд: Nance D.M. et Sanders V.M., 2007] вказують, що Т- і В-клітини, задіяні у адаптивному імунитеті, експресують виключно  $\beta_2$ -адренорецептори. Більша частина популяцій  $CD8^+$  і  $CD4^+$  Т-клітин експресують  $\beta_2$ -адренорецептори, як от наївні  $CD4^+$  Т-клітини і Th1-клітини миші, тоді як клони Th2-клітин миші — ні. Однак коли використовують людські клітини, дані різних авторів суперечливі: одні доказують відсутність  $\beta_2$ -адренорецепторів, а інші — їх присутність, що зумовлено трудністю отримання очищених популяцій людських клітин, що продукують IF- $\gamma$  і IL-4, позаяк ці цитокіни у людей не поляризовані, на відміну від миші. Однак в міру поліпшення техніки очищення людських  $CD4^+$  Т-клітин, котрі секретують лише Th1- або Th2-асоційовані цитокіни,

стане можливим стверджувати, чи експресуються  $\beta_2$ -адренорецептори диференційовано, і якщо так, то з якою фізіологічною метою. Після активації  $CD4^+$  Т-клітин рівень експресії  $\beta_2$ -адренорецепторів на більшості клітин, за винятком Th2-клітин миші, або підвищується, або знижується. Ці дані доказують, що експресія  $\beta_2$ -адренорецепторів підтримується, коли наївні Т-клітини диференціюються у Th1-клітини, але репресується, коли вони диференціюються у Th2-клітини. Механізм, відповідальний за опосередкування диференціальної експресії  $\beta_2$ -адренорецепторів для цих двох підтипів ефекторних клітин, залишається невідомим, але може включати епігенетичні механізми. В-клітини експресують чи не вдвічі більше рецепторів, ніж  $CD4^+$  Т-клітини. Аналіз зв'язування радіоліганд показав експресію на В-клітинах  $\beta$ -адренорецепторів, але результати можуть бути оманливі, позаяк тромбоцити, які експресують  $\beta$ -адренорецептори на вищому рівні, не були видалені із зразків лімфоцитів перед аналізом. Всі дослідження рецепторів В-клітин досі були проведені в основному на найбільш розповсюджені субтип В-клітин, який відомий як В2-клітини. Досі недоступна інформація, так чи ні менш поширений субтип В1 В-клітин експресує  $\beta_2$ -адренорецептори. Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] резюмують, що клітини адаптивного імунітету експресують головним чином  $\beta_2$ -адренорецептори, тоді як клітини вродженого імунітету здатні експресувати як  $\beta_2$ -адренорецептори, так і  $\beta_1$ -та  $\beta_2$ -адренорецептори.

#### **Симпатична регуляція вродженого імунітету**

Відомо, що вроджений імунітет репрезентує першу лінію захисту проти мікробів. Вроджена імунна система реагує на мікроби швидко (Toll receptor), але експресує обмежене число відповідей на розмаїття мікроорганізмів. Компоненти вродженої імунної системи включають антимікробні хімічні агенти (дефензини) на епітеліальних поверхнях (шкірі і сли-

зових), комплемент, фагоцити (макрофаги і нейтрофіли), натуральні клітини-кілери і гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли та опасисті клітини). Ці клітини запалення є ефекторними клітинами як вродженого, так і специфічного імунітету. Макрофаги відповідають на присутність різних типів бактерій, бактеріальних ДНК (неметильованих CpG) і вірусів. Наприклад, моноцити експресують специфічні рецептори (CD14, Toll-4) для ліпополісахаридів (ЛПС) — складової частини клітинної стінки грам-негативних бактерій. Введення ЛПС продукує каскад запальних цитокінів, починаючи від TNF- $\beta$ , йому слідує IL-1 $\alpha$ , а далі IL-6. Інші важливі регуляторні і ефекторні молекули продукуються макрофагами пізніше, як от IL-12, інтерферони і NO. Ці макрофаго-залежні продукти є як ефекторними, так і сигнальними молекулами. Наприклад, TNF- $\beta$  діє на клітинні рецептори смерті, що вбиває інфіковані і пошкоджені клітини, а коли продукується в надмірних кількостях, то викликає септичний шок. Разом з IL-1 $\alpha$ , TNF- $\beta$  викликає пірогенну відповідь (гарячку), що сприяє кілінгу бактерій. Ці запальні цитокіни також чинять локалізовані ефекти на судинні ендотеліоцити, регулюючи експресію молекул адгезії, котрі рекрутують додатково імуніцити до місць бактеріальної інвазії. Супутні зміни судинної проникності сприяють імміграції цих клітин із кровоплину. IL-6 опосередковує гостру фазу відповіді на інфекцію і стимулює продукцію і вивільнення білків гострої фази, як от CRP, печінкою. Важливо, що ці ж цитокіни підготовляють наступне включення і дію адаптивної імунної системи. Макрофаги і їх спеціалізовані супутники — дендритні клітини — служать як антиген-презентуючі клітини і забезпечують критичний перший крок повного включення антиген-специфічної адаптивної імунної системи. Отже, модуляція ранніх акцій на вроджену імунну систему має суттєве значення для величини і якості специфічної адаптивної імунної відповіді. Застосування мікробних

ад'ювантів для потенціювання специфічних імунних відповідей на антигени базується на цьому фундаментальному імунологічному процесі. Як же відбувається нервова регуляція макрофагів і продукції ними запальних цитокінів?

#### **Симпатичні нерви, норадреналін і регуляція макрофагів**

Норадреналін (НА) є головним трансмітером, що вивільнюється із симпатичних нервових закінчень. В експериментах *in vitro* з макрофагами, виділеними із селезінки і лімфовузлів, показано, що через  $\alpha$ -адренорецептори НА може драматично (показово) гальмувати продукцію і секрецію TNF- $\beta$  у відповідь на ЛПС [Ignatowski T.A et al., 1996]. Менш постійні (консистентні) результати спостерігались для продукції IL-1 $\nu$ , але НА в цілому вважається інгібітором цього цитокіна [Meltzer J.C. et al., 2004]. Відзначено як інгібіторний, так і активуючий ефекти НА на продукцію IL-6, а напрямок відповіді IL-6 на НА може залежати від одночасної (конкурентної) присутності чи відсутності ЛПС. В тих же дослідженнях *in vitro* показано також, що активація  $\beta$ -адренергічних рецепторів специфічними агоністами здійснює стимуляторний ефект на продукцію TNF- $\beta$  макрофагами у відповідь на ЛПС. Однак, як буде резюмовано нижче, *in vivo* активація симпатичної нервової системи стресом або центральним запальним стимулом гальмує функцію спленічних макрофагів, що вказує на домінування  $\alpha$ -адренергічних механізмів впливу на них. Імуноцитохімічними дослідженнями з подвійним міченням верифіковано, що макрофаги селезінки є основним джерелом продукції цитокінів під час перших кількох годин після пред'явлення ендотоксину.

#### **Ефекти центрального запального стимулу на макрофаги селезінки**

Було застосовано дві модельні системи для тестування ефектів симпатичної нервової системи на функцію макрофагів. По-перше, показано, що інтракраніальна ін'єкція цитокінів і споріднених

медіаторів запалення (простагландинів) активує симпатичну нервову систему. Це було продемонстровано по збільшенню обміну НА у селезінці [Vriend C.Y. et al., 1993] і підвищенню електричної активності селезінкового нерва [MacNeil B.J. et al., 1997]. Інтракраніальна ін'єкція IL-1 $\nu$  за 2 г до вилучення із селезінки макрофагів спричиняє супресію продукції ними *in vitro* IL-1 $\nu$  у відповідь на ЛПС [Brown R. et al., 1991]. Знаково, що перерізка симпатичного нерва селезінки перед ін'єкцією IL-1 $\nu$  запобігає цій супресії. Інтравентрикулярна ін'єкція простагландину E<sub>2</sub> спричиняє швидке підвищення активності селезінкового симпатичного нерва [MacNeil B.J. et al., 1997] і драматичну супресію продукції *in vitro* mRNA TNF- $\beta$  та протеїну в селезінці тварин, яким ввели у вену ЛПС [Nance D.M., MacNeil B.J., 2001]. Перерізка селезінкового нерва до центральної ін'єкції E<sub>2</sub> теж послаблює його супресивний ефект на продукцію в селезінці TNF- $\beta$ .

#### **Ефекти стресу на макрофаги селезінки**

Симпатична нервова система активується стресорними стимулами, як от електрошок, іммобілізація, іммерсія у холодну воду. Meltzer J.C. et al. [2004], застосувавши до щурів короткий (15 хв) перемінний електрошок, виявили, що індуквані ЛПС рівні TNF- $\beta$  як в селезінці, так і в плазмі драматично знижувались. Ефект стресу на продукцію TNF- $\beta$  в селезінці має місце і у адреналектомізованих тварин, що свідчить про його незалежність від гормонів наднирників. Перерізка ж селезінкового нерва у адреналектомізованих тварин запобігає імносупресивному ефекту стресу на продукцію TNF- $\beta$ , індуквану ЛПС. Демодуляція наднирників, комбінована з перерізкою селезінкового нерва, свідчить, що імносупресивний ефект стресу на продукцію макрофагами цитокіна опосередкований цілком симпатичною нервовою системою. Супутнє визначення в цих експериментах IL-1 $\nu$ mRNA і протеїну показало, що зміни продукції IL-1 $\nu$  слідуєть цим же

паттерном, що й TNF-б, але зміни були значно менш драматичні.

Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] резюмують, що активація симпатичної нервової системи (норадренергічних нервів і медулли наднирників) чинить потужну протизапальну дію на вроджену імунну систему. Серед прозапальних цитокінів, продукованих макрофагами, TNF-б є головним, утворення і вивільнення котрого регулюється симпатичною нервовою системою. Цікаво, що цей же прозапальний цитокін знаходиться у фокусі „холінергічної протизапальної гіпотези” [Borovikova L.V. et al., 2000; Saeed R.W. et al., 2005].

#### **Роль вагального нерва і парасимпатичної нервової системи**

Починаючи з першого повідомлення, що субдіафрагмальна ваготомія послаблює центральні активаційні ефекти інтраперитонеальних ін'єкцій малих доз ЛПС [Wan W. et al., 1994], численні дослідження показали фундаментальну роль сенсорного вагального нерва у передачі нейроімунної афферентної інформації від черевної порожнини і нутрощів [Maier S.F. et al., 1998]. Однак, ця імунно-сенсорна функція вагальних афферент не є унікальною для вагуса, і всі сенсорні волокна розповсюджені по тілу, зокрема шкірі, м'язах, всіх слизових поверхнях, можуть відповідати на імунологічні стимули і передавати цю інформацію до центральної нервової системи. Тим не менше, дослідження лабораторії Tracey K.J. [Borovikova L.V. et al., 2000; Saeed R.W. et al., 2005; Czura S.J., Tracey K.J., 2005] доказали, що ефферентна (порція) вагального нерва, і таким чином парасимпатична нервова система, відіграє унікальну і потужну роль у регуляції системних і локалізованих запальних процесів, в основному через гальмування продукції макрофагами TNF-б. Вони показали, що вагальна еферентна стимуляція може гальмувати ендотоксин-індукований сепсис і продукцію TNF-б, так як і локалізоване запалення, індуковане у шкірному повітряному мішечку. Разом з тим, як вже

відмічалось, медулярна зона наднирників і симпатичні нерви теж гальмують макрофагальну продукцію TNF-б і системне запалення. Yoon S.Y. et al. [2006] теж показали, що гальмування локалізованого запалення в моделі повітряного мішечка опосередковане через симпато-адреналовий механізм. Звідси складається враження, що як симпатична, так і парасимпатична нервові системи є медіаторами гальмування продукції TNF-б і запалення. Проте досі нема доказів протизапальної ролі ефферентів вагальних нервів, незалежної від симпатичної нервової системи. Як вже відзначалось Nance D.M. et Sanders V.M. [2007], досі відсутні нейроанатомічні докази вагального ефферентного входу у імунні органи і регіони тіла поза респіраторний і аліментарний тракти і внутрішні вісцеральні органи (серце, панкреас тощо). Більше того, відсутність везикулярного ацетилхолінового транспортера у волокнах, що іннервують лімфоїдні органи, вказує на відсутність парасимпатичного входу у імунну систему [Schafer M.K. et al., 1998]. Проте ці факти, на подив авторів, чомусь іншими дослідниками в цілому ігноруються. Дослідження лабораторії Tracey K.J. сфокусовані на б7 нікотинівому холінорецепторі як основному медіаторі протизапального сигналу, що передається через ефференти вагального нерва [Wang H. et al., 2003]. Однак, нікотинові рецептори, що вміщують б7 субодиноцю, опосередковують зв'язок між спінальними холінергічними симпатичними прегангліонарними нейронами і КА-продукуючими нейронами, локалізованими у симпатичних гангліях і мозковій зоні наднирників [Skok M.V. et al., 1999]. Отже, нікотин стимулює вивільнення КА через активацію нікотинових рецепторів, локалізованих у периферійних постгангліонарних симпатичних нейронах і медуллі наднирників [Haas M., Kubler W., 1997]. Нарешті, миші, дефіцитні щодо б7 нікотинових холінорецепторів, не проявляють функціонального дефіциту парасимпатичної автономної функції [Franceschini D.

et al., 2000], як це передбачається холінергічною протизапальною гіпотезою [Wang H. et al., 2003]. Більше того, як передбачає нейроанатомічна і нейрохімічна організація автономної нервової системи, Franceschini D. et al. [2000] відкрили, що б7-дефіцитні миші проявляють дисфункцію у регуляції симпатичної нервової системи. На завершення, існує електрофізіологічний доказ, що стимуляція гілок вагального нерва активує наднирниковий нерв у щурів [Niiijima A., 1992], а також елегантне антероградне нейроанатомічне дослідження, в якому прослідковано хід мітки через ефферентні вагальні волокна від дорзального моторного ядра вагуса до превертебральних симпатичних гангліїв черевної порожнини, включаючи наднирникове сплетіння [Berthoud H.R., Powley T.L., 1993]. На основі викладених фактів Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] доказують, що багато, якщо не всі, протизапальних ефектів, асоційованих з ефферентною вагальною стимуляцією, викликані конкурентною (одночасною, супутньою) активацією мозкової зони наднирників і симпатичної нервової системи. В цьому руслі, на думку авторів, слід би ще перевірити ефекти симпатектомії, адренергічної блокади або демедуляції наднирників на гальмування вивільнення TNF-б і запалення, викликане ефферентною вагальною стимуляцією.

#### **Симпатична регуляція адаптивного імунітету**

Стимуляція  $\nu_2$ -адренорецепторів як мишачих, так і людських Т- і В-клітин, котрі експресують ці рецептори, підвищує як інтрацелюлярну концентрацію ц-АМФ, так і активність АЦ, що доказує можливість модуляції клітинної активності на рівні експресії генів. Ці ефекти проявляються як *in vivo*, так і *in vitro* [Sanders V.M., Munson A.E., 1985]. Однак у  $\nu_2$ -АР-дефіцитних мишей, всупереч очікуванню, імунологічний фенотип виявився нормальним до і після імунізації, що зумовлено, мабуть, механізмами компенсації *in vivo*, які задіюють у регуляцію

інший субтип адренергічних рецепторів. Однак компенсаторний механізм не проявляється, коли  $\nu_2$ -АР-дефіцитні клітини виділити із миші і тестувати *in vitro*. Далі було доказано, що якщо клітини від  $\nu_2$ -АР-дефіцитної миші пересадити нормальній миші, вони можуть забезпечити *in vivo* інструмент, необхідний для дослідження фізіологічних проявів цих рецепторів на специфічних популяціях імуніцитів [Sanders V.M. et al., 2003].

В руслі дослідження симпатичної регуляції функції Т-клітин Madden K.S. et al. [1989] показали, що реакція гіперчутливості [contact sensitivity] знижувалась у мишей з виснаженим запасом НА внаслідок хімічної симпатектомії до або під час сенситизації, порівняно із мишами, не підданими симпатектомії. Знижена відповідь зумовлена зниженням реактивності Т-клітин, що доказує необхідність НА для розвитку і/або прогресування імунної реакції, опосередкованої Th1-клітинами. Однак, коли дві різні лінії мишей, C57B1/6J (Th1-схильна лінія) і Balb/c (Th2-схильна лінія), були піддані хімічній симпатектомії і імунізовані через 2 дні Т-клітинно-залежним антигеном KLH, селезінкові клітини обох ліній мишей продукували більше Th1- і Th2-асоційованих цитокінів [Callahan T.A., Moynihan J.A., 2002], доказуючи, що НА може викликати супресивний ефект на розвиток і/або прогресію Th1/Th2-клітин. Такі суперечливі результати потребували застосування іншого експериментального підходу. Приймаючи цю потребу, миші, генетично дефіцитні щодо ензиму допамін-в-гідроксилази, який необхідний для синтезу НА із допаміну, були використані для визначення, чи регулює НА величину Th1-керованої реакції [Alaniz R.C. et al., 1999]. Ці НА-дефіцитні миші показали, що відсутність НА призводить до зменшення Th1-керованої реакції *in vivo* проти патогенів *Listeria monocytogenes* або *Mycobacterium tuberculosis*, доказуючи, що НА відіграє роль у регуляції величини Th1-опосередкованої імунної реакції. Взяті разом, ці дослідження вперше по-



казали, що НА чинить ефект на розвиток незрілих наївних CD4<sup>+</sup> Т-клітин у Th1-клітини, коммітацію Th1-клітин і/або кількість IF-γ, секретованого ефекторними Th1-клітинами. Роль, яку відіграє НА *in vivo* під час розвитку і/або прогресії Th2-керованої реакції, залишається неясною.

В ранніх дослідженнях *in vitro* з використанням нефракціонованих популяцій CD4<sup>+</sup> Т-клітин було показано, що НА, селективні агоністи β<sub>2</sub>-адренорецепторів або інші агенти, що підвищують рівень ц-АМФ, або інгібують, або активують продукцію IL-2, IL-4 чи IF-γ, тоді як дослідження з використанням популяцій Th1- і Th2-клітин доказали, що ці агенти знижують рівень IF-γ і підвищують рівень IL-4 [огляди: Kohm A.P., Sanders V.M., 2001a; Sanders V.M., Straub R.H., 2002]. Коли наївні Т-клітини були ізольовані і активовані, на експозицію НА секреція IL-2 знижувалась, що доказує, що НА і стимуляція β<sub>2</sub>-адренорецепторів впливає на здатність активованих наївних Т-клітин збільшуватись у чисельності. Однак, ці культури продукували однакову кількість життєздатних клітин після 5 днів культивування, навіть якщо вони продукували менше IL-2, що доказує, що раннє зниження IL-2 після стимуляції β<sub>2</sub>-адренорецепторів може впливати на початкову експансію клітин, але що цей ефект може розсіюватись в часі. Отже, стимуляція НА β<sub>2</sub>-адренорецепторів наївних CD4<sup>+</sup> Т-клітин не впливає на число Th1-клітин, котрі розвиваються при певних Th1-протуючих культуральних умовах, але підвищує рівень IF-γ, секретованого клітинами при реактивації. Експозиція Th1-клітин НА або селективним агоністам β<sub>2</sub>-адренорецепторів перед їх активацією зменшує продукцію як IL-2, так і IF-γ, тоді як стимуляція до або після активації клітин неефективна або індукує продукцію IF-γ відповідно. Однак, виявляється, що НА неефективний щодо активності Th2-клітин миші, і це, мабуть, тому, що Th2-клітини миші не експресують β<sub>2</sub>-адренорецепторів. *In vitro* експозиція РВМС

людини НА або агоністам β<sub>2</sub>-адренорецепторів індукує зменшення продукції IF-γ, але збільшення — IL-4 і IL-10 [Sanders V.M., Straub R.H., 2002], доказуючи, що НА спричиняє зсув до Th2-похідних цитокінів мікрооточення. Хоча ці факти досі дебатуються, підвищення інтрацелюлярного ц-АМФ у субпопуляції CD4<sup>+</sup> Т-клітин миші свідчить про здатність впливати на активність Т-клітин, але НА і стимуляція β<sub>2</sub>-адренорецепторів можуть впливати лише на активність наївних і Th1-клітин, при цьому ефект залежить від часу стимуляції β<sub>2</sub>-адренорецепторів відносно активації Т-клітин.

Експозиція спленоцитів миші або клітин периферійної крові людини НА збільшує генерацію літичної активності CD8<sup>+</sup> Т-клітин, мабуть, через гальмування продукції TNF-β. Однак, таймінг експозиції катехоламінам або агоністам відносно стадії диференціації CD8<sup>+</sup> Т-клітин може стосуватись їх функціональних наслідків. Якщо ліганди додавались після генерації цитолітичної активності (CTL), тобто під час ефекторної стадії реакції на антиген, зниження CTL відбувалось, що що може бути зумовлено ц-АМФ-індукованим TCR-залежного вивільнення цитотоксичних гранул. Отже, роль НА і/або стимуляції β<sub>2</sub>-адренорецепторів у модуляції активності CD8<sup>+</sup> Т-клітин залишається непевною як у людей, так і у тварин, але може бути підлеглою впливу часу стимуляції адренергічних рецепторів відносно стадії диференціації CD8<sup>+</sup> Т-клітин.

Вплив виснаження запасів НА на первинну Т-клітинно-залежну реакцію антитіл *in vivo* широко досліджений [огляди: Kohm A.P., Sanders V.M., 2001b; Sanders V.M., Munson A.E., 1985; Sanders V.M., Straub R.H., 2002]. Дані показали, що після деплеції НА мають місце або зниження, або підвищення Th-залежної відповіді антитіл в складі IgM. Більшість результатів, отриманих на мишах, доказують, що НА посилює ендогенну активність імуніцитів, котрі генерують реакцію антитіл. Деплеція НА знижує також

рівень в сирватці IgG1, формування гермінального центру і експресію CD86 на В-клітинах після експозиції антигена. При використанні мишей, дефіцитних за допамін-в-гідроксилазою, знижується рівень IgG, продукованого В-клітинами у диких мишей [Alaniz R.C. et al., 1999], мабуть, внаслідок ефекту на продукцію IF-γ, як описано це стосовно Т-клітин. У мишей, дефіцитних за  $\nu_2$ -адренорецепторами, продукція IgG була такою ж, як і у диких мишей, але це може бути зумовлено компенсаторними механізмами, як вже згадувалось. Натомість в іншому дослідженні повідомлено про лінійно-специфічне посилення продукції антитіл у НА-деплетованих мишей ліній C57B1/6J і Balb/c, знову пояснюване змінами в цитокінах. Отже, трудно зробити заключення про ефект виснаження НА на реакції IgM і IgG *in vivo*, хоча більшість даних вказують на супресію, доказуючи, що НА може бути потрібним для відігравання позитивної ролі у реакції антитіл *in vivo*, але механізми, за якими це відбувається, ще потребують з'ясування.

Встановлений факт, що *in vivo* НА-деплетовані миші нездатні регулювати експресію CD86 на В-клітинах, порівняно з НА-інтактними мишами, доказує, що експресія CD86 може регулюватись НА-ом, що допомагає посилити реакцію антитіл, можливо, шляхом ко-стимуляції Т-клітин. Але, коли досліджувати *in vitro*, стимуляція  $\nu_2$ -адренорецепторів В-клітин під час їх активації, за присутності або відсутності Т-клітин, прямо підвищує рівень експресії CD86 на В-клітинах і продукції ними IgG1 [огляд: Nance D.M., Sanders V.M., 2007]. Збільшення продукції IgG1, індуковане  $\nu_2$ -адренорецепторами і CD86, здійснюється на рівні клітини через підвищення швидкості продукції IgG1 mRNA. Клас мітотичної рекомбінації і число клітин, що продукують IgG1, були без змін, що доказує, що стимуляція  $\nu_2$ -адренорецепторів В-клітин впливає на пост-мітотичні молекулярні процеси. Молекулярний механізм, відповідальний за опосередкування збільшен-

ня продукції IgG1, включає  $\nu_2$ -AP-індуковане, CREB-опосередковане збільшення експресії ко-активатора протеїна OCA-B, який взаємодіє з CD86-індукованим збільшенням транскрипції фактора Oct-2, що промотує їх кооперативне зв'язування з 32-IgH підсилювачем для підвищення активності. Також виявлено, що стимуляція  $\nu_2$ -адренорецепторів підвищує продукцію IgE на рівні клітини. Однак, на відміну від  $\nu_2$ -AP-індукованого підвищення продукції IgG1, залежного від CREB активації, підвищення продукції IgE не залежить від останньої. У випадку IgE цей факт доказує, що зв'язок між стимуляцією  $\nu_2$ -адренорецепторів і підвищенням продукції IgE включає активацію p38 MAPK і утворення sCD23 [Pongratz G. et al., 2006]. Отже, стимуляція  $\nu_2$ -адренорецепторів В-клітин, активованих у присутності IL-4, може індукувати активацію двох різних сигнальних шляхів у В-клітинах для регуляції рівня продукції IgG1 і IgE, а також проявляється у регуляції експресії CD86 на В-клітинах для участі у опосередкуванні збільшення продукції антитіл.

Взяті разом, ці дослідження демонструють здатність НА чинити різні ефекти на функцію Т- і В-клітин *in vivo*. Однак, додаткові проблеми піднімаються при порівнянні ефектів НА на функцію Т- і В-клітин *in vivo* та *in vitro*. Більшість досліджень стосуються ефектів НА на функцію Т- і В-клітин *in vivo* у нормальних мишей з виснаженим запасом НА. Отже, дослідження *in vitro* специфічно екзаменували ефекти додавання НА на популяції Т- і В-клітин та їх функцію, тоді як дослідження *in vivo* фактично вивчали ефекти виснаження НА на всі клітинні популяції, що беруть участь у імунних реакціях і експресують адренергічні рецептори. До того ж, імунні відповіді, оцінювані у НА-деплетованих мишей, мабуть, відображують імунні відповіді, що мають місце *in vitro*, коли відсутній НА, доказуючи, що додавання НА у культуру *in vitro* має чіткіше відобразити реальний стан імунної відповіді *in vivo*, коли НА-вмісні нервові

волокна інтактні і функціонуючі. Нарешті, дослідження *in vivo* екзамнують також ефекти НА на клітини в різних стадіях диференціації, позаяк виснаження запасів НА більш ймовірно впливає як на наївні, так і еффекторні клітини цих тварин.

### **Анатомія і фізіологія нейро-імунних зв'язків**

Хоча ще залишаються деякі суперечності навколо специфічних аспектів нейро-імунних зв'язків, приведено багато доказів на підтримку існування численних взаємодій між ЦНС, периферійною нервовою системою (як симпатичним, так і парасимпатичним відділами), ендокринною і імунною системами [Felton D.L., 2000; Sternberg E.M., 2006; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Watkins L.R., Maier S.F., 1999].

Нейрогормональні механізми включають циркулюючі гормони як от кортизол (у людей) чи кортикостерон (у щурів) і катехоламіни, зокрема норадреналін [Sternberg E.M., 1997; 2006]. Разом з тим, принаймі таким же важливим, як і гуморальний, є нервовий механізм, включаючи симпатичну [Nance D.M. et Sanders V.M., 2007] і парасимпатичну [Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Tracey K.J., 2002; 2007; Van der Zanden E.P., 2009] нервову систему.

Хоча вивільнення нейрогормонів у кровообіг забезпечує механізм регуляції імунітету на системному рівні, через нейрогормональне зв'язування з рецепторами імунітетів, нервовий шлях регуляції імунітету дає їй додатковий вимір — анатомічну локацію [Sternberg E.M., 2006; Tracey K.J., 2002]. Отже, нервові механізми регулюють імунітет на локальному і регіональному рівнях. Такий рівень анатомічної організації є важливим, тому що імунні органи спеціалізовані для регуляції різних аспектів імунної функції (наприклад, тимус і лімфовузли регулюють клітинний імунітет; кістковий мозок і селезінка — гуморальний; шкіра і слизові оболонки містять першу лінію захисних

клітин вродженого імунітету). Специфічні регіони всередині імунних органів спеціалізуються для регуляції різних імунних клітин на різних стадіях розвитку [Felton D.L., 2000]. Так, у тимусі і лімфовузлах є області, де Т-лімфоцити, що розвиваються і дозрівають, експонуються антигенам і або гинуть шляхом апоптозу, або дозрівають до специфічних імуноактивованих клітин, кожна із спеціалізованою функцією, наприклад, здатністю вбивати віруси або ракові клітини. В селезінці і кістковому мозку В-лімфоцити дозрівають до стадії, коли вони можуть продукувати специфічні антитіла.

Накладання на цю анатомічну структуру функціональної специфічності імунних клітин і органів створює структуру і специфічність нервових механізмів, що іннервують ці органи. Симпатична нервова система регулює імунітет на регіональному рівні, через іннервацію імунних органів, включаючи селезінку, тимус і лімфовузли [Nance D.M. et Sanders V.M., 2007; Sternberg E.M., 2006; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010]. Симпатичні впливи можуть бути як про-, так і протизапальними [Elenkov I.J. et al., 2000; Thayer J.F. and Fisher J.E., 2009]. Симпатична нервова система відіграє роль у редистрибуції популяції імунітетів терміново, а також може бути імуносупресивною, впливаючи на функцію імунітетів за умов масивного масивного виділення в органи НА, як це відбувається під час стресу [Kennedy S.L. et al., 2005; Nance D.M. et Sanders V.M., 2007]. Клінічні ефекти НА, виявлені як у людей, так і у тварин, доказують, що НА причетний до порушення здоров'я [Yang E.V. et al., 2002; Gosain A. Et al., 2006]. Периферійна нервова система регулює імунітет у вогнищі запалення, де б воно не появлялось. Нейропептиди, що вивільнюються із периферійних нервів, схильні бути прозапальними і значною мірою відповідальні за характеристичні прояви „calor, rubor, dolor” у вогнищі запалення [Sternberg E.M., 2006].

Існує концепція [Sternberg E.M.,

2006; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Tracey K.J., 2007; Van der Zanden E.P., 2009], що парасимпатична нервова система, як афферентна, так і ефферентна, відіграє вирішальну (критичну) роль у імунотуляції. З'ясовано, що природа цього "блукаючого" шляху по тілу вагального нерва унікально структурована для забезпечення ефективної системи раннього попередження і виявлення патогенів, а також як джерело негативного зворотного зв'язку з імунною системою після дії патогену [Berthoud H.R., Neuhuber W.L., 2000]. Переважна більшість вагальних волокон (понад 80 %) є сенсорними за природою і тим забезпечують ефективне охоплення тіла для виявлення пошкоджень (вторгнень). У багатьох видів тварин і у людей виявлено зв'язки афферент вагуса з серцем, легенями, стравоходом, печінкою та іншими органами [Berthoud H.R., Neuhuber W.L., 2000]. Крім того, афференти вагуса експресують IL-1-рецептори біля парагангліонарних клітин, розташованих у парасимпатичних гангліях [Sternberg E.M., 2006; Watkins I.R., Maier S.F., 1999]. Інформація про присутність цитокінів, зокрема IL-1, на периферії передається через n. vagus у структури ЦНС, однією з найважливіших серед яких є ядро солітарного тракту (NTS). На NTS афферентні і ефферентні сторони парасимпатичної нервової системи зустрічаються. Отже, NTS є великою релейною станцією для нейро-імунних комунікацій [Sternberg E.M., 2006]. На афферентній стороні вагальні закінчення у соматотопічній манері поступають у функціональні підрозділи NTS [Maier S.F. et al., 1998]. Така соматотопічна організація дозволяє високу ступінь локалізації і специфічності імунно-мозкового зв'язку. Це важливо, позаяк анатомічна локація патогенів передає інформацію, необхідну для встановлення локальної специфічності і внаслідок цього — більш ефективної імунної відповіді. Крім того, NTS має прямі і непрямі зв'язки з широким рядом нервових структур, що дає блукаючому

нерву здатність впливати на широке коло процесів [Groves D.A., Brown V.J., 2005]. На ефферентній стороні NTS забезпечує вхід у дорзальне моторне ядро n.vagi і двояке ядро. Вони є джерелом ефферентних сигналів, які іннервують багато органів, асоційованих з імунною системою, включаючи серце, печінку і гастроінтестинальну систему. Ацетилхолін, що вивільнюється з вагального нерва, модулює імунні реакції принаймі частково через б7 нікотинові рецептори, інгібуючи NF-κB, а отже — синтез і вивільнення цитокінів [Rosas-Ballina M., Tracey K.J., 2009]. Слід відзначити, що джерело регуляторного ацетилхоліну є двоїсте і доказано, що він може походити від імуніцитів замість вивільнення із нервових закінчень [Kawashima K., Fujii T., 2004]. Взяті разом, ці парасимпатичні механізми формують те, що було названо як "холінергічний протизапальний механізм" [Tracey K.J., 2007; 2009]. Цей механізм імунотуляції частково стосується даного огляду, позаяк в нейровізуалізуючих дослідженнях у людей були ідентифіковані структури ЦНС, асоційовані як з імунотуляцією, так і з (кардіо)-вагальною модуляцією.

Одним із суперечливих пунктів, як відзначалось, є джерело регуляторного ацетилхоліну і іннервація селезінки зокрема. В ранніх дослідженнях Dale H.H. et Dudley H.W. [1929] було доказано, що селезінка прямо іннервується вагальним нервом. Однак, наступні дослідження поставили ці факти під запитання [огляди: Nance D.M. et Sanders V.M., 2007; Migini F. et al., 2005]. В чучасній літературі сумніви залишаються: одні дослідники приводять докази прямої іннервації селезінки [Buijs R.M. et al., 2008; Chen X.H. et al., 1996], тоді як інші — приводять докази її непрямої іннервації чи відсутності вагальної іннервації [Bellinger D.L. et al., 1993; Nance D.M., Burns J., 1989; Rosas-Ballina M. et al., 2008]. Так, Buijs R.M. et al. [2008] досліджували автономну іннервацію селезінки шляхом ін'єкції транс-синаптичної ретроградної

мітки — вірусу псевдосказу (PRV) — в селезінку і виявлення присутності PRV-позитивних нейронів в різних полях-мішенях ЦНС. PRV-позитивні нейрони були знайдені серед симпатичних моторних нейронів в інтермедіолатеральному стовпі (IML) і серед парасимпатичних нейронів в дорзальному моторному ядрі вагуса (DMV) через 2 дні. Важливо, що ці дослідники проводили додаткові експерименти з використанням денервації і продовженого часу виживання. Після селективної симпатичної денервації і 2 днів часу виживання PRV-позитивні нейрони не були знайдені у IML, натомість продовжували виявлятися у DMV. Після селективної парасимпатичної денервації і 2 днів часу виживання PRV-позитивні нейрони не були виявлені у DMV, проте їх знаходили у IML. Після довшого часу виживання більше число полів ствола мозку і вищих його відділів, включаючи *bed nucleus stria terminalis* і *central nucleus amygdala* були асоційовані з прямою парасимпатичною іннервацією селезінки порівняно із симпатичною іннервацією. Отже, ці факти доказують, що як симпатична, так і парасимпатична нервові системи іннервують селезінку прямо. З іншого боку, Rosas-Ballina M. et al. [2008] припускають, що блукаючий нерв не іннервує селезінку прямо, але модулює функцію спленічного нерва через N-холінорецептори у верхньому сонячному мезентеріальному ганглії. На думку авторів, цей механізм задіяний у стимуляції адренергічних рецепторів на імунітах селезінки.

Наявність в літературі різних даних може бути пов'язане з відмінностями у методах оцінки іннервації селезінки. Наприклад, Buijs R.M. et al. [2008] використали вірус псевдосказу і селективну денервацію симпатичного і парасимпатичного входів у селезінку, тоді як Rosas-Ballina M. et al. [2008] застосували фарбу для антитіл проти ацетилтрансферази і везикулярний транспортер ацетилхоліну для висновку, що селезінка непрямо іннервується вагусом.. Однак, як вка-

зують Buijs R.M. et al. [2008], відсутність згаданих фарби і транспортера не обов'язково вказує на відсутність прямої вагальної іннервації (напр., печінки). Проте відмінності в методології не можуть повністю пояснити суперечності повідомлень в літературі. Наприклад, Cano G. et al. [2001], використовуючи в якості мітки вірус псевдосказу, теж не змогли знайти доказ прямиї вагальної іннервації селезінки. Отже, позаяк точний структуральний зв'язок між вагусом і селезінкою залишається місцем для дебатів, видається, що функціонально вагус здатен модулювати імунну активність селезінки.

Іншим фактором, що вносить вклад у ці суперечності, може бути еволюція розуміння нейротрансмісії в цілому і природи автономного нейроефекторного синапса зокрема [Burnstock G., 2009]. По-перше, на відміну від скелетного нейромускулярного і нейронального синапсів, автономний нейроефекторний синапс містить в собі постійно рухливі варикози, відносини яких з мембранами нейроефекторної клітини змінюються з часом. Отже, однаково закритими синапси можуть бути лише тимчасово. Це може створювати труднощі при пошуку доказу „прямой” іннервації різних органів автономною нервовою системою. Як відзначає Burnstock G. [2009], це може зокрема стосуватись нейро-імунного зв'язку. Автор наголошує, що класична ідея Dale H.H. [1934] про те, що кожен нейрон має лише один нейротрансмітер, асоційований з ним (напр., постгангліонарні симпатичні нейрони використовують виключно норадреналін, тоді як постгангліонарні парасимпатичні нейрони — виключно ацетилхолін), виявилась помилковою. Так, нейрони можуть вивільняти кілька субстанцій, котрі можуть служити для модуляції кожної іншої і таким чином створювати складний ряд ефектів. Ці процеси названо ко-трансмісією [Burnstock G., 2009]. Стосовно даної дискусії, Straub R.H. et al. [2000] приводять доказ комплексності симпатичної модуляції імунної функції селезін-

ки. Спеціально продемонстровано на прикладі секреції IL-6 зрізами селезінки, що нейропептид  $\Upsilon$ , який симпатичними нервами вивільняється разом (co-released) з норадреналіном, має як інгібіторні ефекти через  $\beta$ -адренорецептори при низьких концентраціях норадреналіну, так і стимуляторні ефекти через  $\alpha$ -адренорецептори при вищих концентраціях норадреналіну. Аналогічно, Hoover D.B. et al. [2009] приводять доказ ко-трансмисії ацетилхоліну і NO в серцевих холінергічних нервах. Важливо, що є також доказ існування ко-трансмисії ацетилхоліну і норадреналіну серед підтипу холінергічних нейронів, включаючи деякі серцеві нейрони [Hoover D.B. et al., 2009; Weihe E. et al., 2005]. Досі нема доказу такого дуального фенотипу холінергічно/адренергічних нейронів в іннервації селезінки. Ко-трансмисія є поки що не цілком зрозумілим процесом, показано міжвидові відмінності, так що факти, виявлені на одних тваринах, не можна переносити на інших тварин, включаючи людину.

#### **Невральні супутники імунної функції**

Доказ анатомічної спеціалізації імунної регуляції як у ефферентному, так і у афферентному напрямках навіює думку, що різні регіони імунної відповіді можуть бути рефлектовані центрально у анатомічному представництві в мозку, що відображує анатомічну організацію імунної системи. Така організація уможливорює диференційований і спеціалізований контроль імунних відповідей через невральні шляхи [Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010]. Як в експериментальних, так і у клінічних дослідженнях показана причетність структур ЦНС до імуномодуляції [Goehler L.E. et al., 2000; Ohira H. et al., 2006]. Сигнали, що виходять від *nucleus tractus solitarius n. vagus*, досягають парабрахіальних ядер, таламуса, паравентрикулярних ядер, центрального ядра амигдали, острівцевої кори, а у тварин — інтралімбаїчної кори, включаючи гомологічні сайти у людей — передню цингулярну кору (ACC) і медіальну префрон-

тальну кору (MPFC) [Ter Horst G.J., Postrema F., 1997; Thayer J.F., Lane R.D., 2009]. У численних нейровізуалізуючих дослідженнях вивчені невральні супутники імунної функції у людей і в цілому підтверджена важливість острівця, ACC і MPFC [Ohira H. et al., 2006; Rosenkranz M.A. et al., 2005]. Ohira H. et al. [2006], застосувавши позитрон-емісійну томографію, повідомили, що збільшення числа натуральних кілерів (NK) асоціюється із підвищенням активності у орбітофронтальній корі (OFC) і корі лівого острівця, тоді як зменшення числа CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів поєднується зі зниженням активності у медіальній OFC і корі правого острівця. Rosenkranz M.A. et al. [2005], застосувавши функціональну магнітну резонансну візуалізацію (fMRI), показали асоціації між рівнем TNF- $\beta$ , вимірним на периферії у відповідь на імунний виклик, і активністю ACC, а також між рівнем еозинофілів і активністю острівця. Eisenberger N.I. et al. [2009] виявили, що у жінок, але не у чоловіків, ендотоксин-індуковане підвищення рівня IL-6 пов'язане зі збільшенням кровоплину у дорзальній ACC і правому передньому острівці. O'Connor M.F. et al. [2009], визначаючи IL-1 $\beta$  і рецептори II типу для TNF в слині жінок, що зазнали психо-емоційного стресу (важкої втрати), виявили позитивні зв'язки між прозапальними цитокінами і активністю у субгенуальній ACC і OFC. В іншій роботі Ohira H. et al. [2009] виявили, що кількість NK-лімфоцитів під час контрольованого або неконтрольованого стохастичного ментального стресорного навантаження позитивно пов'язана з численними регіонами мозку як із внутрішньої, так із зовнішньої сторін від префронтальної кори, включаючи ACC, OFC, праву дорзолатеральну префронтальну кору (DLPFC) і медіальну префронтальну кору (MPFC) серед інших. Ці ж автори визначали також спектральну потужність варіабельності ритму серця (BPC) і виявили позитивний зв'язок потужності високочастотних коливань (HF) BPC з активністю в MPFC, ACC і

DLPFC. Це дослідження навіює думку, що має існувати перекриття між регіонами мозку, асоційованими з імунотуляцією, а вони (регіони) асоційовані з кардіовагальною модуляцією. Взяті разом, ці клінічні візуалізуючі дослідження невральних супутників імунотуляції доказують, що специфічні регіони мозку можуть бути асоційовані з регуляцією специфічних імунних функцій.

Споріднено, нейровізуалізуючі дослідження кардіовагальної функції ідентифікували подібний набір структур, асоційованих із автономною модуляцією [Critchley H.D. et al., 2003; Gianaros P.J. et al., 2004; Lane R.D. et al., 2009]. Наприклад, Lane R.D. et al. [2009] виявили позитивні зв'язки між вагально опосередкованою ВРС і активністю в ACC та островці в числі інших структур. Метааналіз, проведений Thayer J.F. et Sternberg E.M. [2010], показав, що невральні структури, асоційовані з імунотуляцією, подібні до таких, асоційованих з кардіовагальною модуляцією. Наприклад, регіон в MPFC, який, за даними Ohira H. et al. [2009], позитивно корелює з числом NK-лімфоцитів, перекривається з регіоном, асоційованим з HF HRV. Важливо, що регіони, асоційовані з різними імунними функціями, як і ті, що ідентифіковані як асоційовані з ВРС, є частиною медіальної префронтально-стволової нейромережі, яка, за припущенням Lane R.D. et Wager T.D. [2009], вирішально задіяна в регуляцію автономної нервової, ендокринної і імунної систем, а також функціонально пов'язаних з ними болю, емоцій і поведінки.

Отже, результати експериментальних і клінічних досліджень дають підтримку ідеї, що структури переднього мозку задіяні у імунотуляцію принаймі частково через невральні супутники холінергічного протизапального механізму [Thayer J.F. et Sternberg E.M., 2010].

#### Література/References

1. Felten D.L., Felten S.Y., Carlson S.L., Olschowka J.A., Livnat S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue

- // J. Immunol.-1985.-135, №2.-P. 755-766.
2. Bulloch K., Moore R.Y. Innervation of the thymus gland by brain stem and spinal cord mouse and rat // Am. J. Anat.-1981.-162.-P. 157-166.
  3. Bulloch K., Pomerantz W. Autonomic nervous system innervation of thymic related lymphoid tissue in wild-type and nude mice // J. Comp. Neurology.-1984.-228.-P. 57-68.
  4. Nance D.M., Hopkins D.A., Bieger D. Re-investigation of the innervation of the thymus gland in mice and rats // Brain, Behav., Immun.-1987.-1.-P. 134-147.
  5. Trotter R.N., Stornetta R.L., Guyenet P.G., Roberts M.R. Transneuronal mapping of the CNS network controlling sympathetic outflow to the rat thymus // Auton. Neurosci.-2007.-139.-P. 9-20.
  6. Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain // Brain Res. Bull.-1994.-34.- P. 7-14.
  7. Nance D.M., Sanders V.M. Autonomic innervation and regulation of immune system (1987-2007) // Brain, Behav., Immun.-2007.-21, №6.-P. 736-745.
  8. Nance D.M., Burns J. Innervation of the spleen in the rat: evidence for absence of afferent innervation // Brain, Behav., Immun.-1989.-3.-P. 281-290.
  9. Bellinger D.L., Lorton D., Hamill R.W., Felten S.Y., Felten D.L. Acetylcholinesterase staining and choline acetyltransferase activity in the young adult rat spleen: lack of evidence for cholinergic innervation // Brain, Behav., Immun.-1993.-7.-P. 191-204.
  10. Schafer M.K., Eiden L.E., Weihe E. Cholinergic neurons and terminal fields revealed by immunohistochemistry for vesicular acetylcholine transporter. II. The peripheral nervous system // Neuroscience.-1998.-84.-P. 361-376.
  11. Cano G., Sved A.F., Rinaman L., Rabin B.S., Card J.P. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing // J. Comp. Neurol.-2001.-439.-P. 1-18.
  12. Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain // Brain Res. Bull.-1994.-34.- P. 7-14.
  13. Romeo H.E., Fink T., Yanaihara N., Weihe E.

- Distribution and relative proportion of neuropeptide Y-and proenkephalin-containing noradrenergic neurones in rat superior cervical ganglion: separate projections to submaxillary lymph nodes / *Peptides*.-1994.-15.- P. 1479-1487.
14. Kurkowski R., Kummer W., Heym C. Substance P-immunoreactive nerve fibers in tracheobronchial lymph nodes of the guinea pig: origin, ultrastructure and coexistence with other peptides // *Peptides*.-1990.-11.- P. 13-20.
  15. Shepherd A.J., Beresford L.J., Bell E.B., Miyan J.A Mobilization of specific T cells from lymph nodes in contact sensitivity requires substance P // *J. Neuroimmunol.*-2005.-164.- P. 115-123.
  16. Imai S., Tokunaga Y., Maeda T., Kikkawa M., Hukuda S. Calcitonin gene-related peptide, substance P, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive innervation of rat bone marrows: an immunohistochemical and ultrastructural investigation on possible efferent and afferent mechanisms // *J. Orthop. Res.*-1997.-15.- P. 133-140.
  17. Denes A, Boldogkoi Z., Uherezky G., Hornyak A, Rusvai M., Palkovits M., Kovacs K.J. Central autonomic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus // *Neuroscience*.-2005.-134.- P. 947-963.
  18. Sanders V.M., Kasprovicz D.J., Kohm AP., Swanson M.A Neurotransmitters receptors on lymphocytes and other lymphoid cells / *Psychoneuroendocrinology*. 3<sup>rd</sup> edn. 2. San Diego, CA: Academic Press.-2001.- P. 161-196.
  19. Kavelaars A Regulated expression of alpha-1 adrenergic receptors in the immune system // *Brain Behav. Immun.*-2002.-16.- P. 799-807.
  20. Ignatowski T.A, Gallant S., Spengler R.N. Temporal regulation by adrenergic receptor stimulation of macrophage (M phi)-derived tumor necrosis factor (TNF) production post-LPS challenge // *J. Neuroimmunol.*-1996.-65.- P. 107-117.
  21. Meltzer J.C., Mac Neil B.J., Sanders V., Pylypas S., Jansen A.H., Greenberg A.H., Nance D.M. Stress-induced suppression of in vivo splenic cytokine production in the rat by neural and hormonal mechanisms // *Brain, Behav., Immun.*-2004.-18.- P. 262-273.
  22. Vriend C.Y., Zuo L., Dyck D.G., Nance D.M., Greenberg A.H. Central administration of interleukin-1 beta increases norepinephrine turnover in the spleen // *Brain Res. Bull.*-1993.-31.-P. 39-42.
  23. MacNeil B.J., Jansen A.H., Janz L.J., Greenberg A.H., Nance D.M. Peripheral endotoxin increases splenic sympathetic nerve activity via central prostaglandin synthesis.-*Am. J. Physiol.*-1997.-273.- R. 609-R. 614.
  24. Brown R., Li Z., Nirula R., Janz L., Falk J., Nance D.M., Dyck D.G., Greenburg A.H. Suppression splenic macrophage interleukin-1 secretion following intracerebroventricular injection of interleukin-1 $\beta$ : Evidence for pituitary-adrenal sympathetic control // *Cell. Immunol.*-1991.-132.-P. 84-93.
  25. Nance D.M., Mac Neil B.J. Immunoregulation by the sympathetic nervous system.-Elsevier: London, 2001.- P. 121-131.
  26. Borovikova L.V, Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R., Wang H., Abumrad N., Eaton J.W., Tracey K.J. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // *Nature*.-2000.-405.-P. 458-462.
  27. Borovikova L.V, Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R., Wang H., Abumrad N., Eaton J.W., Tracey K.J. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // *Nature*.-2000.-405.-P. 458-462.
  28. Saeed R.W, Varma S., Peng-Nemeroff T., Sherry B., Balakhaneh D., Huston J., Tracey K.J., Al-Abed Y., Metz C.N. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation // *J. Exp. Med.*-2005.-201.- P. 1113-1123.
  29. Maier S.F., 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. 289-300.
  30. Czura S.J., Tracey K.J. Autonomic neural regulation of immunity // *J. Intern. Med.*-2005.-257,№2.-P. 156-166.
  31. Yoon S.Y., Kim H.W., Roh D.H., Kwon Y.B., Han H.J., Beitz A.J., Lee J.H. Intrathecal clonidine suppresses zymosan-induced peripheral leukocyte migration in a mouse air pouch model via activation of spinal muscarinic type 2 receptors and sympathoadrenal medullary activity // *Neuropharmacology*.-2006.-51.- P. 829-837.



32. Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C.A., Tanovic M., Susarla S., Li J.H., Wang H., Yang H., Ulloa I., Al-Abed Y., Czura C.J., Tracey K.J. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is essential regulator of inflammation // *Nature*.-2003.-421.- P. 384-388.
33. Skok M.V., Voitenko L.P., Voitenko S.V., Lykhmus E.Y., Kalashnik E.N., Litvin T.I., Tzartos S.J., Skok V.I. Alpha subunit composition of nicotinic acetylcholine receptors in the rat autonomic ganglia neurons as determined with subunit-specific anti-alpha (181-192) peptide antibodies // *Neuroscience*.-1999.-93.-P. 1427-1436.
34. Haass M., Kubler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission // *Cardiovasc. Drugs Ther.*-1997.-10.- P. 657-665.
35. Franceschini D., Orr-Urtreger A, Yu W., Mackey L.Y., Bond R.A., Armstrong D., Patrick J.W., Beaudet A.L., De Biasi M. Altered baroreflex responses in alpha7 deficient mice // *Behav. Brain Res.*-2000.-113.- P. 3-10.
36. Nijijima A. Electrophysiological study on the vagal innervation of the adrenal gland in the rat // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1992.-41.-P. 87-92.
37. Berthoud H.R., Powley T.L. Characterization of vagal innervation to the celiac, suprarenal and mesenteric ganglia // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1993.-42.-P. 153-169.
38. Sanders V.M., Munson A.E. Norepinephrine and the antibody response // *Pharmacol. Rew.*-1985.-37,Nº3.- P. 229-248.
39. Sanders V.M., Kasprovicz D.J., Swanson-Mungerson M.A., Podojil J.R., Kohm A.P. Adaptive immunity in mice lacking beta2-adrenergic receptor // *Brain, Behav., Immun.*-2003.-17.- P. 55-67.
40. Madden K.S., Sanders V.M., Felten D.L. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*-1995.-35.-P. 417-448.
41. Callahan T.A., Moynihan J.A. The effects of chemical sympactomy on T-cell cytokine responses are not mediated by altered peritoneal exudate cell function or an inflammatory response // *Brain Behav. Immun.*-2002.-16.-P. 33-45.
42. Alaniz R.C., Thomas S.A, Perez-Melgosa M., Mueller K., Palmiter R.D., Wilson C.B. Dopamine beta-hydroxylase deficiency impairs cellular immunity // *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A*-1999.-96.-P. 2274-2278.
43. Kohm A.P., Sanders V.M. Norepinephrine and beta-2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4+ T and B lymphocyte function in vitro and in vivo // *Pharmacol. Rev.*-2001.-53.- P. 487-525.
44. Sanders V.M., Straub R.H. Norepinephrine, beta-adrenergic receptor, and immunity // *Brain, Behav., Immun.*-2002.-16.- P. 290-332.
45. Pongratz G., MacAlecs J.W., Conrad D.H., Erbe R.S., Haas K.M., Sanders V.M. The level of IgE produced by a B cells is regulated by norepinephrine in a p38 MAPK-and CD23-dependent Manner // *J. Immunol.*-2006.-177.- P. 2926-2938.
46. Felten D.L. Neural influence on immune responses: underlying suppositions and basic principles of neural-immune signaling // *Prog. Brain Res.*-2000.-122.-P. 381-389.
47. Sternberg E.M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific response to pathogens // *Nat. Rev. Immunol.* // 2006.-6 (4).-P. 318-328.
48. Thayer J.F., Sternberg E.M. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve // *Brain Behav. Immun.*-2010.-24 (8).-P. 1223-1228.
49. Watkins L.R., Maier S.F. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*-1999.-96.-P. 7710-7713.
50. Sternberg E.M. Neural-immune interactions in health and disease // *J. Clin. Invest.*-1997.-100.-P. 2641-2647.
51. Tracey K.J. The inflammatory reflex // *Nature*.-2002.-420.-853-859.
52. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway // *J. Clin. Invest.*-2007.-117 (2).-P. 289-296.
53. Van der Zanden E.P., Boeckxstaens G.E., De Jonge W.J. The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation // *Neurogastroenterol Motil.*-2009.-21.-P. 6-17.
54. Thayer J.F., Fischer J.E. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults // *J. Int. Med.*-2009.-265.-P. 439-447.
55. Elenkov I.J., Wilder R.I., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve — an integrative

- interface between two supersystems: the brain and immune system // *Pharmacol. Rev.*-2000.-52.-P. 595-638.
56. Kennedy S.L., Nickerson M., Campisi J., Jonson J.D., Smith T.P., Sharkey C., Fleshner M.J. Splenic norepinephrine depletion following acute stress suppresses in vivo antibody response // *J. Neuroimmunol.*-2005.-165 (1-2).-P. 150-160.
57. Gosain A., Jones S.B., Shankar R., Gamelli R.L., DiPietro L.A. Norepinephrine modulates the inflammatory and proliferative phases of wound healing // *J. Trauma*-2005.-60.-P. 736-744.
58. Yang E.V., Bane C.M., MacCallum R.C., Kiecolt-Glaser J.K., J.K., Malarkey W.B., Glaser R. Stress-related modulation of matrix metalloproteinase expression // *J. Neuroimmunol.*-2002.-133.-P. 144-150.
59. Watkins L.R., Maier S.F. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*-1999.-96.-P. 7710-7713.
60. Maier S.F., 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. 289-300.
61. Groves D.A., Brown V.J. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects // *Neurosci Biobehav Rev.*-2005.-P. 493-500.
62. Rosas-Ballina M., Tracey K.J. Cholinergic control of inflammation // *J. Int. Med.*-2009.-265.-P. 663-679.
63. Kawashima K., Fujii T. Expression of non-neuronal acetylcholine in lymphocytes and its contribution to regulation of immune function // *Front. Biosci.*-2004.-9.-P. 2063-2085.
64. Tracey K.J. Reflex control of immunity // *Nat. Rev. Immunol.*-2009.-9 (6).-P. 418-428.
65. Tracey K.J. Understanding immunity requires more than immunology // *Nature Immunology*-2010.-11 (7).-P. 561-564.
66. Migini F., Streccioni V., Amanta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation // *Auton. Autacoid. Pharmacol.*-2005.-23.-P. 1-25.
67. Buijs R.M., van der Vliet J., Geridou M.L., Hutinga I., Escobar C. Spleen vagal denervation inhibits the production of antibodies to circulating antigens // *PLoS*-2008.-3 (9).- e3152.
68. Chen H.H., Itih M., Sun W., Miki T., Takeuchi Y. Localization of sympathetic and parasympathetic neurons innervating pancreas and spleen in the cat // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1996.-59.-P. 12-16.
69. Bellinger D.L., Lorton D., Hamill R.W., Felten S.Y., Felten D.L. Acetylcholinesterase staining and choline acetyltransferase activity in the young adult rat spleen: lack of evidence for cholinergic innervation // *Brain, Behav., Immun.*-1993.-7.-P. 191-204.
70. Nance D.M., Burns J. Innervation of the spleen in the rat: evidence for absence of afferent innervation // *Brain, Behav., Immun.*-1989.-3.-P. 281-290.
71. Rosas-Ballina M., Ochani M., Parrish W.R., Ochani K., Harris Y.T., Huston J.M., Chavan S., Tracey K.J. Splenic nerve is required for cholinergic anti-inflammatory pathway control of TNF in endotoxemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*-2008.-105.-P. 11008-11013.
72. Burnstock G. Autonomic neurotransmission: 60 years since Henry Dale // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*-2009.-49.-P. 1-30.
73. Dale H.H. Chemical transmission of the effects of nerve impulses // *Brit. J. Med.*-1934.-1.-P. 835-841.
74. Straub R.H., Shaller T., Miller L.E. Neurotransmitters of the sympathetic nerve terminal are powerful chemoattractants for monocytes // *J. Leukoc. Biol.*-2000.-67.-P. 553-558.
75. Straub R.H., Shaller T., Miller L.E., von Horsten S., Jessop D.S., Falk W., Schülmerich J. Neuropeptide Y cotransmission with norepinephrine in the sympathetic nerve-macrophage interplay // *J. Neurochem.*-2000.-75.-P. 2464-2471.
76. Hoover D.B., Isaacs E.R., Jacques F., Hoard J.L., Page P., Armour J.A. Localization of multiple neurotransmitters in surgically derived specimens of human atrial ganglia // *Neuroscience*-2009.-164.-P. 1170-1179.
77. Weihe E., Schulz B., Hartschuh W., Anlauf M., Schafer C.H., Eiden L.E. Coexpression of cholinergic and noradrenergic phenotypes in human and nonhuman autonomic nervous system // *J. Comp. Neurol.*-2005.-492.-P. 370-379.
78. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen M.K., Anderson K., Maier S.F., Watkins L.R. Vagal immune-to-brain communication: a visceral

- chemosensory pathway // Auton. Neurosci.-2000.-85.-P. 49-59.
79. Ohira H. Imaging brain and immune association accompanying cognitive appraisal of an acute stressor // Neuroimage.-2006.-39.-P. 500-514.
80. Ter Horst G.J., Postrema F. Forebrain parasympathetic control of heart activity: retrograde transneuronal viral labeling in rats // Am. J. Physiol.-1997.-273.-H2926-H2930.
81. Thayer J.F., Lane R.D. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration // Neurosci. Biobehav. Rev.-2009.-33.-P. 81-88.
82. Rosenkranz M.A., Busse W.W., Johnston T., Swenson C.A., Crisafi G.M., Jacson M.M., Bosch J.A., Sheridan J.F., Davidson R.J. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA-2005.-102.-P. 13319-13324.
83. Eisenberger N.I., Inagaki T.K., Rameson L.T., Mashai M.N., Irwin M.R. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: the role of sex differences // Neuroimage.-2009.-47.-P. 881-890.
84. O'Connor M.F., Irwin M.R., Wellisch D.K. When grief heats up: pro-inflammatory cytokines predict brain activation // Neuroimage.-2009.-47.-P. 891-896.
85. Ohira H. Regulation of natural killer cell distribution by prefrontal cortex during stochastic learning // Neuroimage.-2009.-47.-P. 897-907.
86. Critchley H.D., Mathias C.J., Josephs O., O'Doherty J., Zanini S., Dewar B.K., Cipolotti L., Shallice T., Dolan R.J. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence // Brain.-2003.-126.-P. 2139-2152.
87. Gianaros P.J., Van der Veen F.M., Jennings J.R. Regional cerebral blood flow correlates with heart periodic and high-frequency heart periodic variability during working-memory tasks: implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity // Psychophysiol.-2004.-4.-P. 521-530.
88. Lane R.D., McRae K., Reiman E.M., Chen K., Ahern G.L., Thayer J.F. Neural correlates of heart rate variability during emotion // Neuroimage.-2009a.-44.-P. 213-222.
89. Lane R.D., Wager T.D. The new field of brain-body medicine: what we have learned and where are we headed? // Neuroimage.-2009b.-47.-P. 1135-1140.

**Резюме**

**ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ  
ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ И  
ИММУННАЯ СИСТЕМА (ОБЗОР)**

*Кульчинский А.Б., Гоженко А.И.,  
Попович И.Л.*

Обзор посвящен анализу современных взглядов на регуляторное влияние вегетативной (автономной) нервной системы на деятельность иммунных органов, чему способствует наличие адрено- и холинорецепторов на различных видах иммуноцитов.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, иммунная система, регуляция

**Summary**

**RELATIONSHIP BETWEEN VEGETATIVE  
NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS  
(REVIEW)**

*Kulchinsky A.B., Gozhenko A.I.,  
Popovich I.L.*

The review is devoted to the analysis of modern views on the regulatory influence of the autonomic nervous system on the activity of the immune organs, which is facilitated by the presence of adreno- and cholinoreceptors on various types of immunocytes.

**Key words:** autonomic nervous system, immune system, regulation

*Впервые поступила в редакцию 20.07.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*