

Ж.В. Титова, Г.М. Бодиенкова

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ В МЕХАНИЗМАХ НЕЙРОИММУННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)

Статья посвящена обзору литературы по проблеме достижений отечественных и зарубежных авторов в изучении роли цитокиновой сети в патогенетических механизмах формирования заболеваний нервной системы. Актуальным аспектом проанализированных работ в последние годы является изучение особенностей функционирования ряда показателей иммунной системы, как мишеней сочетанного воздействия производственных и иных факторов. Особое внимание в изученной литературе уделяется межсистемным взаимодействиям нервной и иммунной систем и значимости их гомеостаза. Также описание затрагивает причины повреждений и/или гибели клеток нервной системы и, как следствие, изменение функционирования других систем организма и выработки продуктов их деятельности. Представлены закономерности изменений провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-12) при заболеваниях различной этиологии, в том числе обусловленных факторами производственной среды и иными на примере рассеянного склероза как нейродегенеративного заболевания. В данной статье приведены возможности объективизации заболеваний нервной системы и определения степени тяжести их течения в клинической практике на основании иммунологических показателей и жалоб больного. Представлены работы, свидетельствующие о различных механизмах в реализации аутоиммунного ответа при воздействии нейротоксикантов различной этиологии, и выявлена прямая зависимость между содержанием антител к белкам нервной ткани и продукцией провоспалительных цитокинов. Кроме того, описаны общие морфофункциональные закономерности изменений в центральной нервной системе у белых крыс в постконтактном периоде вследствие воздействия паров металлической ртути и сулемы, в том числе и у обследованных лиц, работающих на производстве. В заключении показана важная роль актуальности молекулярно-генетических исследований, касающихся полиморфизма генов цитокиновой сети в этиопатогенезе аутоиммунных заболеваний и проблем ранней диагностики нейродегенеративных нарушений у работающих при воздействии нейротоксикантов различной химической природы.

**Ключевые слова:** цитокины, нервная система, иммунная система

## CYTOKINE NET ROLE IN MECHANISMS OF NEURO-IMMUNE INTERACTION (LITERATURE REVIEW)

Zh.V. Titova, G.M. Bodienkova

FSBE «ESSC HE» SB RAMS – Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Angarsk

This work deals with the literature review on the problems associated with the progress of the national and foreign authors in studying the role of the cytokine net in the pathogenetic mechanisms of forming the diseases of the nervous system. Studying the peculiarities in the functions of a number of the immune system indices as the targets of the combined exposure to the production and other factors are known to be the actual aspect of the works analyzed in the recent years. A special attention in the literature studied is paid to the intersystem interactions between the nervous and the immune systems and the value of their homeostasis. The literature deals with the causes of the injuries and/or the cellular death of the nervous system and, as the consequence, the function changes of other organism systems and the production of their activity products. The change regularities in the pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-12) in the diseases of different etiology including those which were stipulated by the factors of the production environment and other factors on the example of the multiple sclerosis as the neurodegenerative disease are represented in this paper. The possibilities of the disease objectify of the nervous system and the determination of their process severity in the clinical praxis based on the immunological indices and the patient complaints are given in this work. The studies testifying the different mechanisms of the autoimmune response realization in exposure to the neurotoxicant of different etiology are represented in this paper as well as the direct correlation between the antibody content to the proteins of the nervous tissue and the production of the pro-inflammatory cytokines has been revealed. At the same time, the common morpho-functional regularities of the changes in the central nervous system of the albino rats in the post-contact period as a result of the exposure to the metallic mercury vapors and sublimate including the persons examined working at the production were indicated. In the conclusion the important actuality role of the molecular-genetic studies dealing with the gene polymorphism of the cytokine net in the ethiopathogenesis of the autoimmune disease and the problems of the early diagnostics of the neurodegenerative disorders in the employees exposed to the neurotoxicants of different chemical nature is indicated.

**Key words:** cytokines, the nervous system, the immune system

В последние десятилетия активно изучается роль цитокинов в регуляции состояний, связанных с развитием иммунопатологии: острых и хронических воспалительных процессов инфекционной природы, аутоиммунных реакций и различных

проявлений аллергии [11, 29]. Как известно, иммунная, эндокринная и нервная системы работают в виде единого структурно-функционального блока, взаиморегулируя друг друга, обеспечивая гомеостаз внутренней среды организма [1, 7, 17,

23]. Как в нормальных условиях, так и в ответ на разнообразные негативные воздействия, цитокины регулируют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз и обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем, выступая посредниками межклеточных и межсистемных взаимодействий [21, 26, 28, 42, 43]. Изменения в нервной системе сопровождаются изменением иммунологических показателей, которые свидетельствуют о патологическом процессе в нервной системе. Нарушение регуляторных процессов, в которых цитокины играют решающую роль, может приводить к возникновению ряда тяжелых заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [4, 5, 8]. Известно, что в ряде случаев, знание цитокинового профиля пациентов позволяет своевременно поставить диагноз, назначить адекватную терапию и определить прогноз течения болезни [30].

Цитокиновая система относится к центральным регуляторам гомеостаза, так как обладает широким спектром биологических эффектов [24]. Одной из важнейших ее функций является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем [39]. Процессы постепенного и необратимого нарушения механизмов обеспечения структурной и функциональной целостности нейрона вызывают изменения содержания цитокинов и нейротрофических факторов, нейропептидов, экспрессии различных «факторов выживания», которые защищают целостность генома и сохранение структуры ДНК [13]. На функционирование системы цитокинов также влияют ксенобиотики, образующие реактивные метаболиты в ходе биотрансформации, которые могут выступать в роли аутоантигенов, вызывающих клеточный или гуморальный иммунный ответ [12, 19]. Клетки нервной и иммунной систем, различающиеся по своему генотипу и фенотипу, вырабатывают одинаковые регуляторные молекулы, участвующие в физиологическом сопряжении болевой чувствительности и иммунологической реактивности, развитии болевых синдромов и иммунодефицитных состояний [10]. Существуют экспериментальные доказательства, что цитокины, характеризующиеся одновременно иммуно- и нейротропным действием, продуцируются в ЦНС [6, 8, 33, 34, 36]. В мозге цитокины осуществляют интраклеточное взаимодействие различных типов клеток: нейронов, глиальных, эндотелиальных и иммуноактивных клеток крови (лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов) [13]. Одним из таких воздействующих факторов является интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), его рецепторы в большой концентрации представлены в клетках гиппокампа, отделах, отвечающих за когнитивные функции мозга. IL-1 $\beta$  и другие цитокины активно продуцируются в ишемизированном мозге; установлена причастность IL-1 $\beta$  к нейродегенеративным явлениям, сопровождающим патологию деменций [37, 38]. В этой работе участвуют также нейрональные стволовые клетки,

поддерживающие компенсацию поврежденных нейронов и глии. Гибель нейрона, обусловленная различными причинами, является основным фактором формирования нейродеструктивных патологий [13]. Важная роль в развитии многих заболеваний принадлежит нарушениям нормальных нейроиммунных взаимоотношений [40, 44], в том числе и в развитии профессиональной патологии. Токсические вещества, используемые в производствах, оказывая разнонаправленное воздействие различной интенсивности на все звенья иммунной и нервной систем, приводят к их дисфункции [15]. Расстройство функционирования нервной системы может быть результатом воздействия на организм разнообразных экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на метаболизм и структуру нервных клеток [14]. Нарушения деятельности нервной системы, прежде всего ее центральной отдела, возможны в результате развития типичных патологических процессов — воспаления, опухоли, местных нарушений кровообращения, которые сопровождаются нарушениями обмена веществ в организме [14]. Нужно учитывать, что регуляция иммунных и воспалительных реакций осуществляется с помощью цитокинов, которые, с одной стороны выполняют защитные функции, с другой — участвуют в патогенезе многих заболеваний. В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровоток, в сыворотке крови могут присутствовать их пикограммовые количества, и только при патологии их содержание в сыворотке крови повышается. Так, при интенсивных и длительных воспалительных процессах в крови накапливаются провоспалительные цитокины: IL-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (IL-6) [16]. Также доподлинно известно, что под воздействием неблагоприятных факторов происходит увеличение концентрации продуктов тканевого обмена со свойствами аутоантигенов [2, 6].

Комплексное воздействие производственных, климатических, экологических и других факторов способствует усилению негативных последствий для организма человека, которые можно ожидать при воздействии указанных факторов в отдельности [18]. Каждому человеку свойственна индивидуальная чувствительность к физическим факторам, загрязнению атмосферы, профессиональным вредностям и др. Поэтому дифференциация людей по чувствительности к разным средовым факторам зависит от наследственных особенностей и сводится к адаптивным возможностям организма или, напротив, к дизадаптации и заболеванию [9, 16, 25]. Особую актуальность приобрела проблема идентификации и оценки влияния на состояние здоровья хронических воздействий химических веществ малой интенсивности [20], поскольку особую опасность для организма человека и, в частности, его нервной и иммунной систем, представляют химические вещества, поступающие в окружающую среду из природных и антропогенных источников и, тем самым вызывая рост заболеваемости среди

населения и работников различных химических производств [27]. Наиболее важным аспектом данного вопроса является изучение особенностей функционирования иммунной системы как мишени сочетанного воздействия производственного и иных факторов, условий проявления их модифицирующего влияния на процессы иммуногенеза [22].

Согласно Р.Дж. Фельдману, всякое вещество, нарушающее нормальное функционирование нервной ткани, вызывающее необратимое повреждение и/или гибель нервных клеток, считается нейротоксичным. В зависимости от своих особенностей различные нейротоксичные вещества действуют на определенные структуры нервной ткани. Ответные реакции на воздействие такого вещества, защитные реакции нервной системы зависят также от вида и размера пораженных клеток, от задействованных нейротрансмиссивных систем, целостности клеточных мембран и внутриклеточных органелл [41]. Например, тяжелая хроническая токсическая энцефалопатия характеризуется деменцией с общим снижением памяти и расстройствами в когнитивной сфере. У лиц, длительно работающих с различными химическими веществами, могут иметь место стойкие нарушения со стороны нервной системы. Клинические проявления действия нейротоксичных веществ определяются рядом различных факторов: физическими характеристиками самого нейротоксичного вещества, его дозой, характером «мишеней», избирательно подверженных воздействию структур нервной системы, способностью организма метаболизировать и выводить токсичное вещество, способностью поврежденных структур и процессов к восстановлению. А поскольку в клинической картине преобладают субъективные расстройства (жалобы на головную боль, утомляемость, снижение памяти, отсутствие аппетита, боли в груди без четкой локализации), объективизировать заболевание у отдельных больных непросто [41].

Например, рассеянный склероз — аутоиммунное хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся воспалением, потерей миелина и последующими аксональными повреждениями в ЦНС [31]. По распространенности среди неврологических заболеваний ЦНС рассеянный склероз занимает четвертое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, и является многофакторным полигенным заболеванием [28]. Среди этих генов значительный интерес представляют гены цитокиновой сети. Одним из ключевых цитокинов при развитии рассеянного склероза является TNF $\alpha$ , обладающий цитолитическими и иммуномодулирующими свойствами. TNF $\alpha$  и другие провоспалительные цитокины индуцируют апоптоз олигодендроцитов. Интерлейкин-12 (IL-12) является одним из наиболее важных регуляторов клеточного иммунного ответа. Известно, что при рассеянном склерозе повышенное содержание субъединицы p40 IL-12 в спинномозговой жидкости связано с развитием воспаления и увеличением уровня деградации миелина в ЦНС [28].

Повреждения нервной системы при острых и хронических отравлениях химическими веществами описаны в многочисленной научной литературе [3, 8, 14–17, 20, 27]. В механизме развития поражения нервной системы при интоксикации оксидом углерода основная роль принадлежит гипоксемии и непосредственному действию его на ферментные системы нервной ткани, участвующие в окислительно-восстановительных системах [3]. Повреждения нервной системы легкой степени при остром воздействии оксида углерода могут быть обратимы. Однако значительно чаще повреждения нервной системы сохраняются на длительный срок как отдаленные последствия интоксикации [15].

К настоящему моменту рядом авторов установлено, что воздействие паров металлической ртути на организм работающих способствует изменению аутоиммунных реакций, характеризующихся повышением содержания в сыворотке крови антител к мозгоспецифическому белку (МСБ), белку S 100, денатурированной ДНК (ДНКд) и нативной ДНК (ДНКн) [4, 8]. Содержание антител к белкам нервной ткани находится в прямой зависимости от продукции циркулирующих провоспалительных цитокинов [7, 17].

Вследствие воздействия паров металлической ртути и сулемы на белых крысах в постконтактном периоде выявлены общие морфофункциональные закономерности изменений в ЦНС: нарушение ультраструктуры нейронов и усиление демиелинизации их отростков, обуславливающих, в совокупности, прогрессивное течение нейродегенеративного процесса в нервной ткани, снижение общей численности нейронов, дистрофические процессы в нейронах коры головного мозга и клетках Пуркинье, изменение количества клеток астроглии, наличие периваскулярного и перичеллярного отеков, уменьшение толщины гранулярного слоя мозжечка [27]. Все эти явления позволяют утверждать о нарушении ряда функций головного мозга, как у экспериментальных животных, так и у обследованных лиц, работающих на производстве, что в свою очередь приводит к различным проявлениям развития заболеваний нервной и иммунной систем.

Как упоминалось выше, взаимосвязь между иммунной и нервной системой является решающей в патогенезе профессиональных заболеваний, связанных с интоксикацией веществами различной химической природы. В последние годы накоплены убедительные данные, свидетельствующие об ассоциативных связях между развитием нейропатологии и генетическими маркерами организма [15, 21, 25, 26, 32, 37, 41]. Вместе с тем, в доступной литературе, отсутствуют данные о генетической предрасположенности развития профессиональной патологии нервной системы. Выявленная высокая частота повышенного уровня антител к мозгоспецифическим белкам и к ДНКд у больных свидетельствует о роли аутоиммунного процесса в патогенезе заболевания нервной системы. Повышенные уровни аутоантител могут служить одним

из критериально-значимых показателей профессиональной патологии нервной системы [15].

Определение содержания цитокинов может охарактеризовать «бремя болезни» — степень ее тяжести, отражающую уровень физического, умственного и социального неблагополучия [30, 32]. В настоящее время, для определения степени напряженности регуляторных механизмов иммунного ответа, в клинической практике проводится оценка концентрации цитокинов в сыворотке крови, что лишь констатирует сам факт ее повышения или понижения у данного индивида, без учета его генетической конституции [11].

В совокупности цитокины формируют разветвленную и многоуровневую цитокиновую сеть. Для ее правильного функционирования необходимо строгое соблюдение баланса как самих цитокинов, так и их рецепторов, содержание которых подвергается существенным изменениям в зависимости от состояния участвующих во взаимодействиях клеток [21, 35]. Нормальная работа цитокиновой сети во многом базируется на механизмах, лежащих в основе регуляции экспрессии генов цитокинов [21] и функционирования их полиморфных вариантов. Однако данный вопрос все еще остается недостаточно изученным, что существенно затрудняет понимание закономерностей взаимодействия клеток различных типов, отдельных систем организма и формирования его реакций.

Таким образом, роль цитокиновой сети в формировании заболеваний нервной системы неоспоримо велика и является основным провоцирующим фактором. В большинстве работ отдельно рассматривается роль иммунной и нервной систем в развитии заболеваний, поэтому все более серьезного изучения требует вопрос о взаимодействии этих систем. И как видно из данного обзора, интерес научного сообщества к этой проблеме возрастает, однако, она остается недостаточно освещенной, особенно, отечественными авторами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Взаимодействие нервной эндокринной и иммунных механизмов мозга // Невропатология и психиатрия. — 1998. — № 3. — С. 18 — 25.
2. Альтман Д.Ш., Блинов Ю.А., Теплова С.Н. Нарушение иммунного гомеостаза и липиды сыворотки крови у мужчин с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга // 2-й Всем. кон. по иммунопатологии и аллергии: тез. док. — М., 2004. — С. 166
3. Артамонова В.Г. Актуальные проблемы диагностики и профилактики профессиональных заболеваний // Мед. труда и пром. экология. — 1996. — № 5. — С. 4—6.
4. Бодиенкова Г.М., Иванова Ю.В. и др. Роль нарушений иммунореактивности организма в развитии профессиональных нейроинтоксикаций // Профессия и здоровье: Мат. VIII Всеросс. конгр. — М., 2009. — С. 67—69.
5. Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Курчевенко С.И. и др. Роль цитокинов в развитии профессиональных нейроинтоксикаций у работающих на различных стадиях патологического процесса // Фундаментальные исследования. — 2010. — № 11. — С. 22—26.
6. Бодиенкова Г.М., Иванова Ю.В. Взаимосвязь между уровнями аутоантител и показателями иммунной реактивности организма работающих в условиях воздействия ртути // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН — 2010. — № 1. — С. 10—13.
7. Бодиенкова Г.М., Иванова Ю.В., Курчевенко С.И. и др. Закономерности изменений цитокинового профиля при воздействии нейротоксикантов на работающих // Цитокины и воспаление. — 2010. — Т. 9, № 3. — С. 44.
8. Бодиенкова Г.М., Катаманова Е.В., Иванова Ю.В. Взаимосвязь показателей уровня аутоантител к белку S-100 с нарушениями когнитивной функции у больных с хронической ртутной интоксикацией // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 4. — С. 91—94.
9. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. — М.: Медицина, 1984. — 368 с.
10. Василенко А.М., Захарова Л.А. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета // Успехи современной биологии. — М., 2000. — Т. 120, № 2. — С. 174—189.
11. Васильева Э.М., Галикеева Г.Ф., Воробьева Е.В. и др. Исследование полиморфных вариантов генов, участвующих в инактивации ксенобиотиков // Тр. Всер. конф., посвященной 10-летию кафедры генетики БГПУ им. М. Акмуллы. — 2009. — С. 159—165.
12. Васильева Э.М., Галикеева Г.Ф., Гумерова Г.Р. и др. Анализ пяти полиморфных локусов трех генов системы биотрансформации ксенобиотиков (СУР2Е1, ЕРНХ1, NQO1) в республике Башкортостан // Вестник ОГУ. — 2009. — Т. 3. — С. 429—431.
13. Гомазков О.А. Молекулярные механизмы регуляции нейрохимических процессов. История и современный взгляд // Успехи физиолог. наук. — 2003. — Т. 34, № 3. — С. 42—54.
14. Зайко Н.Н., Данилова Л.Я., Быца Ю.В. и др. Патологическая физиология. Учеб. для студентов медицинских институтов // Элиста АОЗТ Эсен, Киев, 1994. — С. 516—549.
15. Иванская Т.И. Нарушения иммунологической реактивности у пожарных с патологией нервной системы, сформировавшейся в результате экстремальной экологической ситуации // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2003. — № 2. — С. 120—123.
16. Иванская Т.И. Патология нервной системы и нарушения иммунореактивности у ликвидаторов пожара // Гигиена и санитария. — 2003. — № 2. — С. 29—31.
17. Катаманова Е.В., Шевченко О.В., Иванова Ю.В. Связь между показателем уровня аутоантител к белку S-100 и нарушением когнитивной функции у больных с хронической ртутной интоксикацией // Экология человека. — 2011. — № 8. — С. 41—44.
18. Куценко Г.И., Беляев Е.Н., Шевырева М.П. Система социально-гигиенического мониторинга

как механизм обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. — М.: Медицина, 2003. — 271 с.

19. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Катохин А.В. и др. Метод полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном времени и возможности его применения в клинической практике // Вестник РАМН. — 2007. — № 7. — С. 37–46.

20. Мартынов А.И., Ильина Н.И., Лусс Л.В. и др. Особенности клинико-иммунологической характеристики работников, подвергающихся воздействию химического фактора, по результатам 3-летнего мониторинга // Иммунология. — 2012. — Т. 33, № 3. — С. 148–152.

21. Мордвинов В.А., Фурман Д.П. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека // Вестник ВОГиС. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 53–67.

22. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. и др. Оценка иммунного статуса при массовых обследованиях. Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения // Иммунология. — 1992. — № 6. — С. 51–62.

23. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). — М.: Медицина, 2002. — 168 с.

24. Симбирцев А.С., Бердюгина О.В., Бердюгин К.А. Иммунологические аспекты остеогенеза при местном воспалении // Иммунология. — 2008. — № 5. — С. 293–298.

25. Тарасова Л.А., Кузьмина Л.П., Каспаров А.А. Проблема генетико-биологических основ индивидуальной чувствительности в медицине труда // Мед. труда и пром. экология. — 1998. — № 4. — С. 1–4.

26. Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Мустафина О.Е. и др. Полиморфизм генов интерлейкинов у больных эссенциальной гипертензией // Медицинская иммунология. — 2006. — Т. 8, № 2–3. — С. 408.

27. Титов Е.А. Морфологические нарушения ткани головного мозга белых крыс при интоксикации парами металлической ртути и сулемой // Мед. акад. ж. — 2010. — № 5. — С. 79–80.

28. Хусаинова А.Н., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А. и др. Роль аллельных вариантов генов цитокинов в формировании наследственной предрасположенности к рассеянному склерозу // Цитокины и воспаление. — 2011. — Т. 10, № 4. — С. 95–104.

29. Хуснутдинова Э.К., Карунас А.С. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с бронхиальной астмой // В кн. Молекулярный полиморфизм человека // под ред. С.Д. Варфоломеева. — М.: РУДН, 2007. — Т. II. — С. 540–582.

30. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Определение содержания цитокинов в решении основных

клинических задач // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 3, Ч. 2.

31. Baranzini S.E., Wang J., Gibson R.A. et al. The study of genetic susceptibility and clinical phenotype in multiple sclerosis // Topical issues in human genetics. — 2009. — № 1. — P. 154–165.

32. Bauer D.C., Hunter D.J., Abramson S.B. et al. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach // Osteoarthritis Cartilage. — 2006. — Vol. 14. — P. 723–727.

33. Becher B., Dodelet V., Fedorowicz V. Soluble tumor necrosis factor receptor inhibits interleukin 12 production by stimulated human adult microglial cells *in vitro* // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98. — P. 1539–1543.

34. Blalock J.E. Molecular basis for bidirectional communication between the immune and the neuroendocrine system // Physiol. Rev. — 1989. — Vol. 69. — P. 1–32.

35. Cohen S. Physiologic and pathologic manifestations of lymphokine action // Human Pathol. — 1986. — Vol. 17. — P. 112–121.

36. Fabry Z., Raine C.S., Hart M.N. Nervous tissue as an immune compartment: The dialect of the immune response in the CNS // Immunol. Today. — 1994. — Vol. 15. — P. 640.

37. Lynch M.A. Interleukin-1 beta exerts a myriad of effects in the brain and in particular in the hippocampus: analysis of some of these actions // Vit. Horm. — 2002. — Vol. 64. — P. 185–219.

38. Minami M. Cytokines and chemokines: mediators for intercellular communication in the brain // Yakugaku Zasshi. — 2001. — Vol. 121. — № 12. — P. 875–885.

39. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W. et al. Two types of murine helper T cell clone I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins // J. Immunol. — 1986. — № 136. — P. 2348–2357.

40. Page G.G., Ben-Eliyahu S. The immune-suppressive nature of pain // Semin. Oncol. Nurs. — 1997. — Vol. 13. — P. 10–15.

41. Robert G. Feldman. Clinical syndromes of intoxication of the nervous system // Doc. from IPS: Clinical syndromes associated with neurotoxicity, 2012.

42. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 115–126.

43. Stark J., Chan C., George A.J. Oscillations in the immune system // Immunol. Rev. — 2007. — Vol. 216. — P. 213–231.

44. Wilder R.L. Neuroendocrine — immune system interactions and autoimmunity // Annu. Rev. Immunol. — 1995. — Vol. 13. — P. 307–238.

#### Сведения об авторах

**Титова Жанна Викторовна** — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: 8 (3955) 557-566; e-mail: tzhv13job@gmail.com, immun11@yandex.ru)

**Бодиенкова Галина Михайловна** — заведующая лабораторией иммунологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (e-mail: immun11@yandex.ru, imt@irmail.ru)