

DOI: 10.15690/vramn573

Т.И. Торховская^{1,2}, О.В. Белова¹, И.В. Зими́на¹, А.В. Крючкова¹, С.Н. Москвина¹,
О.В. Быстрова³, В.Я. Арион¹, В.И. Сергиенко¹

¹ Научно-исследовательский институт физико-химической медицины ФМБА России,
Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН,
Москва, Российская Федерация

³ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Нейропептиды, цитокины и тимические пептиды как эффекторы взаимодействия тимуса и нейроэндокринной системы

В обзоре приведены данные о взаимодействии нейроэндокринной системы и тимуса, осуществляемом через нейроэндокринно-иммунные адаптивные системы организма. Присутствие адренергических и пептидергических нервов в тимусе создает условия для воздействия продуцируемых ими нейропептидов. Последние активируют рецепторы на тимических клетках, влияя на основные процессы в тимусе, включая созревание Т-лимфоцитов, продукцию цитокинов, гормонов и пептидов. В свою очередь, продуцируемые тимусом пептиды и/или контролируемые ими цитокины проникают в мозг, влияя на функции нейронов, что создает основу для поведенческих изменений и поддержания гомеостаза в ответ на инфекцию. При старении организма, а также ряде заболеваний — инфекционных, аутоиммунных, нейродегенеративных, онкологических — показаны нарушения взаимодействий процессов в тимусе и центральной нервной системе. Механизмы сигнальных реакций, определяющих эти взаимодействия, еще не ясны, и их понимание будет способствовать развитию комплексных эффективных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: тимус, тимические пептиды, норадренергические нервные волокна, пептидергические нервные волокна, когнитивные функции.
(Для цитирования: Торховская Т.И., Белова О.В., Зими́на И.В., Крючкова А.В., Москвина С.Н., Быстрова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Нейропептиды, цитокины и тимические пептиды как эффекторы взаимодействия тимуса и нейроэндокринной системы. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (6): 727–733. Doi: 10.15690/vramn573)

727

Введение

Роли нервной системы в подверженности организма заболеваниям и способности к восстановлению всегда придавалось большое значение. С развитием медико-биологических наук были накоплены данные о том, что центральная нервная система (ЦНС) в значительной степени ответственна за работу иммунной системы. Все больше внимания в иммунном статусе придается роли

психологических и эмоциональных факторов, создающих в целом комплексный, интегрированный показатель поддержания здоровья [1, 2]. Установлено, что и ЦНС также подвержена активному воздействию иммунных факторов. Тесное взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем составляет интегральную гомеостатическую сеть, или нейроэндокринно-иммунный блок, формирующийся уже в период эмбрионального и неонатального развития [2–4]. Внутри него нейроэндокринная система

T.I. Torkhovskaya^{1,2}, O.V. Belova¹, I.V. Zimina¹, A.V. Kryuchkova¹, S.N. Moskvina¹,
O.V. Bystrova³, V.Ya. Arion¹, V.I. Sergienko¹

¹ Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Moscow, Russian Federation

² V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

³ Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation

Neuropeptides, Cytokines and Thymus Peptides as Effectors of Interactions Between Thymus and Neuroendocrine System

The review presents data on mutual influence of nervous system and thymus, realized through the neuroendocrine-immune interactions. The presence of adrenergic and peptidergic nerves in thymus creates conditions for implementation of the effect of neuropeptides secreted by them. These neuropeptides induce activation of thymus cells receptors and influence on the main processes in thymus, including T-lymphocyte maturation, cytokine and hormones production. In turn, thymus peptides and/or cytokines, controlled by them, enter the brain and exert influence on neuronal function, which creates the basis for changes of behavior and homeostasis maintenance in response to infection. Ageing and some infectious, autoimmune, neurodegenerative and cancer diseases are accompanied by distortion of interactions between thymus and central nervous system. Mechanisms of signaling pathways, which determine these interactions, are not revealed yet, and their understanding will promote the development of effective therapeutic strategies.

Key words: thymus; thymus peptides; noradrenergic nerve fibers; peptidergic nerve fibers; cognitive functions.

(For citation: Torkhovskaya T.I., Belova O.V., Zimina I.V., Kryuchkova A.V., Moskvina S.N., Bystrova O.V., Arion V.Ya., Sergienko V.I. Neuropeptides, Cytokines and Thymus Peptides as Effectors of Interactions Between Thymus and Neuroendocrine System. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (6): 727–733. Doi: 10.15690/vramn573)

мониторит и контролирует физические и химические параметры внутренней среды, а иммунная — с помощью антигенного распознавания воспринимает макромолекулярные и клеточные компоненты организма и реагирует на их изменения [5]. Такое взаимодействие, называемое «двунаправленной коммуникацией» [1], является неотъемлемой частью нормального гомеостатического баланса, лежащего в основе поддержания здоровья организма [1–3]. Новая область биомедицинских исследований — нейроиммунология — не только способствует детальному пониманию взаимосвязи процессов в нервной и иммунной системе в норме и при патологии [6, 7], но и направлена на разработку более эффективной комплексной терапевтической стратегии [2–4].

Внимание ученых направлено на сложные сигнальные каскады, при этом существенное внимание уделяется тимусу — органу, в котором проходят дифференцировку костномозговые предшественники Т-клеток [8]. Именно в вилочковой железе осуществляются соприкосновение, контроль и взаимная регуляция основных систем межклеточного сигнала — нервной, эндокринной и иммунной [4], что обуславливает формирование нормального гомеостаза [5] в перинатальном периоде жизни млекопитающих, а также объясняет механизм некоторых изменений в работе этих систем при старении организма и соответствующей возрастной инволюции тимуса [9].

Влияние нейроэндокринной системы на процессы в тимусе

Нервные волокна в тимусе

В тимусе, костном мозге, селезенке, лимфатических узлах и других лимфоидных тканях показана выраженная иннервация, существенно влияющая на клетки иммунной системы [1]. Тимус пронизан постганглионарными симпатическими норадренергическими (NA) нервными волокнами [10–12], которые локализируются близко к крупным кровеносным сосудам, входя в кортикальную область, соприкасающуюся с тимоцитами [13–15]. Помимо этого, лимфоидные органы, включая тимус, снабжены пептидергическими нервными волокнами, которые продуцируют ряд специфических биологически активных пептидов — нейропептид Y, субстанцию P, вазоактивный интестинальный пептид, опиоидные пептиды, кортикотропин-релизинг гормон (Corticotropin-Releasing Hormone, CRH), пептид, генетически родственный кальцитонину, называемый также кальцитонин ген-родственный, или ген-кальцитониновый пептид, или ко-кальцитогенин (Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP) [1, 16]. Эти нейрохимические вещества, высвобождаемые из нервных волокон, диффундируют в отдаленные области вилочковой железы и связываются с соответствующими рецепторами на лимфоидных клетках, модулируя иммунный ответ [1]. Плотная иннервация пептидергическими нервными волокнами, продуцирующими, в частности, нейропептид Y, обнаружена в тимусе в зоне кортикотропного соединения, связанной с макрофагами и тучными клетками [14]. В тимусе имеется также холинергическая иннервация, однако она минимальна по сравнению с большим количеством NA-нервных волокон [1], влияние которых достаточно изучено, равно как и эффект их нейротрансмисмитера — норэпинефрина (норадреналина) — на клетки иммунной системы [1]. Первоначально считали, что иннервация лимфоидных органов влияет только на сосудистые функции, в первую очередь на регуляцию кровотока. Благодаря данным о контролируемых

ими возрастных нарушениях в иммунной системе, а также изменениях при ряде заболеваний были сформулированы представления о специфических регуляторных воздействиях нервных волокон на иммунные процессы [13–15].

Экспрессия рецепторов на тимических клетках

Влияние нейроэндокринной системы на физиологию тимуса осуществляется путем воздействия гормонов гипоталамуса, гипофиза или периферических желез на тимические эпителиальные клетки, тимоциты и другие клетки внутри тимуса через соответствующие рецепторы [8]. Существуют доказательства внутритимической экспрессии рецепторов к гормонам и нейропептидам у млекопитающих (человек, грызуны) и других животных (птицы, амфибии и костистые рыбы). Так, показана экспрессия на клетках тимуса рецепторов к нейропептиду Y, субстанции P, CGRP, CRH. На тимических эпителиальных клетках (ТЭК) выявлены специфические рецепторы к гормону роста — соматотропину (Growth Hormone, GH) [17] и пролактину [18] — белкам, продуцируемыми, соответственно, в гипоталамусе и гипофизе, и способным оказывать влияние на синтез и секрецию основного специфического гормона тимуса — тимулина [19]. Показана также экспрессия на этих клетках близко расположенных или соприкасающихся с NA-нервными волокнами β 1- и β 2-адренергических рецепторов (β -Adrenergic Receptors, β -AR), активация которых сопряжена со многими клеточными процессами [1, 10]. Ретикулоэпителиальные клетки тимического стромального микроокружения также экспрессируют рецепторы для ряда гормонов, секретиремых гипофизом (например, для гормона роста, пролактина, адренокортикотропного гормона) [20].

В физиологических условиях присоединение лигандов, продуцируемых в нервных волокнах, к рецепторам клеток тимуса запускает цепь сигнальных внутриклеточных реакций, что в конечном счете, модулируя в определенную сторону изменения тех или иных процессов, через цепь последовательных сопряженных реакций влияет на иммунный ответ. Разнообразие этих процессов и характер ответа определяются широким спектром функционирования тимуса как ключевого иммунного органа [8].

Тимические процессы, контролируемые гормонами и нейропептидами

Фактически все основные процессы в тимусе находятся под нейроэндокринным контролем. Показано, что гормоны и нейропептиды играют существенную роль в развитии тимоцитов позвоночных животных [15], что проявляется на всех стадиях жизнедеятельности клеток. Так, показана способность гормонов и нейропептидов оказывать влияние на процессы пролиферации тимических клеток, на реакции, связанные с клеточным апоптозом [21]. Гормоны и нейропептиды модулируют также внутритимическую дифференцировку и миграцию Т-клеток, влияя на их соотношения. Показано существование сложного нейроэндокринного контроля внутритимической миграции Т-клеток. Так, в работе W. Savino с соавт. было показано, что продуцируемый нервными клетками пептид семафорин-3А, выполняющий хемоаттрактантную роль при контроле роста аксона, способен также оказывать специфическое хемоаттрактантное действие в контроле миграции тимоцитов человека [22]. Наряду с этим гормоны и нейропептиды влияют на адгезию тимоцитов на эпителиальных клетках тимуса [8, 23].

Показано, что гормон роста, секретиремый передней долей гипофиза, увеличивает выход тимоцитов из тимических клеток-«нянек» (Thymic Nurse Cells, TNCs)

[24]. Взаимоотношения этих процессов в клетках тимуса и в гипофизе играют важную роль в нейроэндокринной регуляции хоминга и развитии лимфоидных клеток [24]. В процессах созревания тимоцитов участвуют также $\beta 1$ - и $\beta 2$ -адренергические рецепторы. При их активации *in vitro* с высвобождением циклического аденозинмонофосфата наблюдали повышение дифференциации и ингибирование пролиферации клеток, на основании чего предположили участие в этом процессе *in vivo* норадреналина, высвобождаемого из NA-нервных волокон [1, 10].

Существенным фактором влияния на тимус пептидов, секретлируемых нервными волокнами, является осуществляемый ими контроль тимической эндокринной функции и продукции тимического гормона тимулина [8]. Показано, что его продукция и секреция строго регулируются нейроэндокринной системой с участием соматотропина и пролактина [19].

В функциональном взаимодействии нейроэндокринной системы и тимуса, как и других органов иммунной системы, показано также участие глюкокортикоидов и катехоламинов как медиаторов гомеостаза иммунной системы. Обнаружено, что они способны модулировать созревание лимфоцитов и активность определенных типов иммунных клеток [25].

Таким образом, продуцируемые и/или контролируемые ЦНС гормоны и нейропептиды оказывают влияние на следующие процессы в тимусе:

- выход тимоцитов из тимических клеток-«нянек»;
- созревание тимоцитов, их дифференцировку, пролиферацию, апоптоз;
- внутритимическую миграцию;
- адгезию тимоцитов;
- продукцию тимических пептидов, в том числе гормона тимулина.

В целом, физиологические процессы в тимусе на протяжении всей жизни организма находятся под плеiotропным влиянием гормонов и нейропептидов, и все события, происходящие между клетками микроокружения и дифференцирующимися тимоцитами, контролируются нейроэндокринной системой [8]. Следует также упомянуть, что экспрессия соответствующих рецепторов на тимических клетках, определяющая эффекты гормонов и нейропептидов, в свою очередь также во многом определяется нейроэндокринными факторами. На сегодняшний день нейроэндокринный контроль тимуса рассматривается как очень сложный, не до конца еще понятый процесс, зависимый от многих биологических факторов, включающих внутритимическую продукцию ряда гормонов и нейропептидов [8].

Влияние тимуса на функционирование ЦНС

Тимус как основной иммунный орган не только отвечает на процессы, инициированные ЦНС, но и, как показано, сам оказывает существенное влияние на ее функционирование, что было обнаружено в экспериментах по изучению когнитивных функций мозга (поведения, обучения, памяти) у животных после тимэктомии [26–28]. Так, на моделях пассивного и активного избегания и пространственного запоминания продемонстрировано, что удаление тимуса у мышей и крыс снижает уровень их обучаемости [27–29].

Полагают, что нейроэндокринные изменения и нарушения памяти могут быть сопряжены с нарушениями сбалансированных взаимодействий цитокинов с макро-

фагами и лимфоцитами, контролируемых, в частности, тимусом [27].

Сложная природа нейроэндокринно-иммунных взаимодействий, определяющая иммунный сигналинг в ЦНС, связана с продукцией тимусом специфических белков и пептидов, которые или непосредственно воздействуют на ЦНС, или индуцируют высвобождение цитокинов, в первую очередь интерлейкинов (Interleukin, IL), периферическими иммунными клетками. Цитокины могут поступать в мозг путем активного транспорта или через нарушенный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [30]. Присутствие ряда цитокинов, IL 1, 2, 3, 6, 8 и 12, интерферона (Interferon, IFN) γ и фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) α было показано в мозге экспериментальных животных [30]. Цитокины регулируют важные функции нейронов, такие как апоптоз и выживание, а также стимуляцию нервных клеток и высвобождение ими нейропептидов и нейротрансмиттеров [31].

Влияние пептидов тимуса

Источниками цитокинов, гормонов и тимических пептидов в тимусе могут быть различные ТЭК и другие клетки. Выделяют секреторные и ретикулярные (поддерживающие) эпителиальные клетки тимуса, однако это деление условно, поскольку практически все клетки тимического эпителия способны выполнять обе функции, и преобладание той или другой из них зависит от локализации и функционального состояния клетки [32]. По данным разных авторов, ТЭК продуцируют тимулин, соматостатин, вазопрессин, а макрофаги тимуса — соматостатин. Иммуноцитохимический анализ показал, что тимозин $\alpha 1$ и тимопоэтин, а также ряд цитокинов, в том числе IL 1 и 6, синтезируются в ретикулоэпителиальных клетках [20]. Специфическими тимическими клетками-«няньками» продуцируются также тимозины $\beta 3$ и $\beta 4$ [24].

Показано, что некоторые пептиды тимуса, в частности гормон тимулин, оказывают влияние на ЦНС [19, 31, 33]. Тимулин — единственный гормон, продуцируемый исключительно клетками тимуса — обладает широким спектром действия. Так, показана его гипофизотропная активность — влияние на секрецию гипофизом лютеинизирующего гормона (Luteinizing Hormone, LH), что связывают с модуляцией активности гонадотропин-рилизинг гормона (Gonadotropin-Releasing Hormone, GRH) [34]. Обнаружено также нейропротекторное влияние тимулина на мозг, способность к повышению нарушенных после тимэктомии когнитивных функций [29, 35]. Выявлены его противовоспалительные и анальгезирующие свойства, при этом ряд его эффектов сопряжен с контролем секреции провоспалительных медиаторов IL 1 и TNF α [35].

Другие пептиды, продуцируемые тимусом, также связаны с процессами в ЦНС. Так, показана экспрессия тимозина $\beta 4$ на клетках мозга на границе с зоной некроза и участие его в стимуляции ангиогенеза после ишемического повреждения [36]. В нейронах гиппокампа и ряде других клеток мозга обнаружено присутствие тимозина $\alpha 1$, и доказана его способность повышать уровень фактора роста нервов (Nerve Growth Factor, NGF) [37]. Еще один тимический пептид — тимопоэтин — способен активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось; введение его в лекарственной форме (тимопентин) больным с депрессией и дисфункцией фагоцитов временно ослабляло агорафобию (боязнь открытого пространства) [38]. Препарат пептидов тимуса Тактивин, широко применяемый в клинической практике для устранения иммунологических нарушений, так же как и отдельные

тимические пептиды, обладает выраженным действием на высшие интегративные функции мозга [39], анальгезирующим действием [40], способствует восстановлению обучаемости у тимэктомизированных мышей [29].

Контролируемые тимусом воздействия цитокинов. Участие IL 1

Существенным фактором, опосредующим воздействие тимуса на функции ЦНС, является продукция провоспалительного цитокина IL 1, который рассматривается как нейротрансмиттер, осуществляющий коммуникацию с ЦНС. Его синтез в значительной мере находится под лимитирующим контролем тимуса: показано повышение уровня IL 1 после тимэктомии [27]. О действии IL 1 в мозге свидетельствует присутствие рецептора к нему в гипоталамусе и других областях мозга, таких как гиппокамп [41]. IL 1 может стимулировать высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH) из гипоталамуса, действуя или непосредственно на нейроны, или косвенно, путем высвобождения дофамина [42, 43]. При этом нейрональная функция IL 1 контролируется путем модуляций высвобождений других цитокинов, IL 6 и TNF α [1, 44]. В экспериментах на животных показано влияние IL 1 на социальное поведение [43], исследовательские и пищевые реакции, а также на ритм сна и бодрствования [45, 46].

IL 1 синтезируется многими клетками организма, в первую очередь активированными макрофагами, включая макрофаги тимуса, а также стимулированными В лимфоцитами и другими клетками, что не позволяет специфично связать его эффекты с влиянием конкретного иммунного органа, в частности тимуса. Однако снижение когнитивных функций после тимэктомии [27–29] указывает на существенную роль именно тимуса — через его влияние на синтез IL 1 [27]. Процессы влияния других пептидов, продуцируемых различными клетками, также сопряжены друг с другом, и для большинства из них трудно выделить влияние пептидов только тимического происхождения. Единственный гормон, воздействия которого на процессы в ЦНС являются специфичными для тимуса, — это тимулин: его уровень резко снижается или исчезает после тимэктомии [47].

Молекулярный механизм воздействия на ЦНС продуцируемых клетками пептидов, включая цитокины, пока не ясен [1], и эффекты цитокинов на ЦНС фиксируются в основном по их конечным, поведенческим проявлениям у животных. Полагают, что эффекты периферических цитокинов, в том числе контролируемых тимусом, могут осуществляться частично путем связывания с сосудистым эндотелием в мозге [48]. Во взаимодействии цитокинов и тимических пептидов в мозге могут участвовать ганглиозиды, подобные гликоконъюгату GQ, идентифицированному в ТЭК. Различные виды ганглиозидов являются компонентами мембран ряда клеток, особенно в мозге, причем показана их связь с функциональными свойствами ЦНС, такими как память и пространственное восприятие [49]. В целом, интеграция и координация поведенческих и иммунных реакций представляются необходимым условием сохранения гомеостаза [6].

Особенности нейроэндокринно-иммунных взаимодействий при старении и патологических состояниях

В ряде работ показаны некоторые особенности комплексного участия нейроэндокринной и иммунной систем, включая функционирование тимуса, в процессах,

связанных со старением, а также с инфекционными, аутоиммунными, нейродегенеративными и онкологическими заболеваниями [11, 50]. Показано, что изменения иммунной системы, связанные с возрастом или заболеваниями, сопряжены с изменениями функционирования нервных волокон в лимфоидных органах [1]. В работе Н.С. Линьковой и соавт. [51] продемонстрированы выраженные иммуноэндокринные связи тимуса и эпифиза. При этом эпифизарные пептиды (эпиталамин и эпиталон) оказывали выраженное геропротективное влияние на инволюцию тимуса [49]. В свою очередь, пептидные препараты тимуса, например Тималин и Тимоген, хоть и в меньшей степени, но замедляли инволюцию эпифиза [51]. Показано снижение уровня тимулина в сыворотке старых животных, свидетельствующее об ослаблении его продукции тимусом, а также частичное восстановление его уровня при введении бычьего соматотропина, продуцируемого в гипоталамусе, или гормона гипофиза пролактина [52]. При старении организма происходит также десенсибилизация гипофиза в отношении тимических сигналов, т.е. снижается его ответ на пептиды, продуцируемые или контролируемые тимусом, включая цитокины [5].

Ослабление с обеих сторон двунаправленной коммуникации нервной и иммунной систем, включая связь ЦНС с процессами в тимусе, наблюдается и при ряде заболеваний. Как отмечено S. Thyagarajan и соавт. [1], прогрессирование болезни из-за неспособности иммунной системы дать соответствующий ответ на патогенное воздействие частично обусловлено недостаточностью нейронального сигналинга, в том числе реализуемого через тимус, в месте процессирования антигена, что обуславливает нарушение гомеостаза [1]. Изменения нейроэндокринно-иммунного сигналинга могут определять течение инфекционной болезни и индивидуальную реакцию пациента на терапию [50]. Например, показаны существенные изменения функции ЦНС при вирусе иммунодефицита человека, приводящие к таким нарушениям, как нейродегенерация и деменция, против которых терапии пока не существует [53].

Предполагается роль факторов ЦНС в патогенезе воспалительных аутоиммунных заболеваний. M. Dimitrijevic с соавт. [25] показали влияние катехоламинов (Catecholamines, CAs) и глюкокортикоидов (Glucocorticoids, GCs) на селекцию тимоцитов. Было продемонстрировано также участие катехоламинов в регуляции развития в тимусе Т-регуляторных клеток (Tregs). Авторы отмечают влияние сложных взаимодействий между GCs, CAs и нейропептидом Y в регуляции функций макрофагов и их значение в патогенезе аутоиммунных воспалительных заболеваний [25].

При нейродегенеративных заболеваниях защита против распространения инфекции внутри мозга и прекращение воспалительных процессов осуществляются с участием цитокинов и хемокинов [54]. Источником цитокинов могут быть глиальные клетки, астроциты и олигодендроциты, а их синтез и секреция могут модулироваться пептидами, которые секретируются иммунными клетками, включая клетки тимуса. Они влияют на функцию ЦНС в том числе путем транспорта и мобилизации лейкоцитов в мозг через ГЭБ [55]. Такие защитные механизмы включают индукцию селективных — адгезивных молекул, существенных для воспалительного процесса, и хемокинов, которые могут привлекать лейкоциты к месту воспаления.

При острых (инсульт или травмы головы) и хронических (рассеянный склероз и болезнь Альцгеймера) забо-

леваниях мозга цитокины, продуцируемые проникшими макрофагами, приводят к воспалительному процессу в мозге [54, 56]. Тонкий баланс между про- и противовоспалительными цитокинами определяет направление динамики дальнейшего ответа. В случае сдвига в сторону продукции провоспалительных цитокинов, IL 1 и TNF α инициируется процесс нейродегенерации [57]. Под действием же противовоспалительных цитокинов, продукция которых контролируется, в частности, тимусом и его гормоном тимулином, проявляются нейропротективные эффекты. Преобладание нейротоксичных или нейропротективных процессов в организме зависит от функционирования тимуса, а также от активности регуляторных реакций, которые определяют синтез, секрецию и доставку в ткани и клетки мозга биологически активных пептидов, в том числе цитокинов [42, 56, 57]. Конкретные реакции и процессы этих взаимодействий являются в настоящее время предметом интенсивных исследований [1–3].

Следует также подчеркнуть, что если при нормальных физиологических условиях миграция иммунных клеток в ЦНС очень низка, то при патологиях ЦНС (вирусные или бактериальные инфекции) или воспалительных заболеваниях, таких как рассеянный склероз, иммунокомпетентные клетки могут легко проникать через ГЭБ [55]. Предполагают возможность такой миграции также при менингите и инсульте с соответствующим повышенным воздействием секретируемых этими клетками пептидов и цитокинов [58]. Проникновение иммунных клеток через ГЭБ было показано и для опухолей мозга, в частности глиобластомы: у мышей в ткани этой опухоли было обнаружено присутствие регуляторных Т клеток, Tregs, причем их уровень был значительно снижен в случае предварительной (до трансплантации опухоли) тимэктомии. Это указывало на преимущественное проникновение в опухоль мозга клеток Tregs тимического происхождения, что авторы рассматривают как существенный факт в пользу иммунотерапии этого заболевания [59]. Кроме роли в воспалении, повреждении и ответе на бактери-

альные инфекции, влияние на мозг процессов, протекающих в тимусе, может также проявляться в болезнях поведения и, как отмечалось выше, в ответе на боль [35, 60, 61]. Тимические пептиды и цитокины могут также определять течение болезни — от защитного действия в острых случаях до предотвращения ее прогрессирования. Полагают, что улучшенное понимание участия нейроиммунных «переговоров» (cross-talk) в ответе организма на воспалительные процессы приведет к более эффективной терапии [1, 16, 19].

Заключение

Таким образом, взаимодействия нейроэндокринной системы и тимуса как основного иммунного органа являются двунаправленными и включают, с одной стороны, контроль функций тимуса за счет гормонов и нейропептидов, и с другой — воздействие на мозг пептидов, контролируемых тимусом. Более глубокое понимание механизмов этих воздействий и определяющих их факторов важно для оптимизации терапии ряда инфекционных, аутоиммунных или нейродегенеративных заболеваний.

Источник финансирования

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 14-04-32087 мол_а.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие иных явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thyagarajan S., Priyanka H.P. Bidirectional communication between the neuroendocrine system and the immune system: relevance to health and diseases. *Annals of Neurosciences*. 2012; 19(1):40–46. doi: 10.5214/ans.0972.7531.180410
2. Захарова ЛА. Пластичность нейроэндокринной и иммунной систем в раннем развитии. *Известия РАН*. 2014;5:437–447.
3. Demas GE, Carlton ED. Ecoimmunology for psychoneuroimmunologists: Considering context in neuroendocrine-immune-behavior interactions. *Brain Behav Immun*. 2015;44:9–16. doi: 10.1016/j.bbi.2014.09.002
4. Geenen V. The appearance of the thymus and the integrated evolution of adaptive immune and neuroendocrine systems. *Acta Clin Belg*. 2012;7(3):209–213. doi: 10.2143/ACB.67.3.2062657
5. Csaba G. The pineal regulation of the immune system: 40 years since the discovery. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2013;60(2):77–91. doi: 10.1556/AMicr.60.2013.2.1
6. Магаева СВ, Морозов СГ, Грибова ИЕ. Психонейроиммунология как область психосоматики. *Нейроиммунология*. 2006;IV(3–4):4–15.
7. Lassmann H. CNS neuroimmunology seen by a neuropathologist. *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170(10):561–563. doi: 10.1016/j.neurol.2014.07.001
8. Geenen V, Bodart G, Henry S, Michaux H, Dardenne O, Charlet-Renard C, Martens H, Hober D. Programming of neuroendocrine self in the thymus and its defect in the development of neuroendocrine autoimmunity. *Front Neurosci*. 2013;7:187. doi: 10.3389/fnins.2013.00187
9. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol*. 2007;211(2):144–156. doi: 10.1002/path.2104
10. Pilipović I, Radojević K, Kosec D, Nanut MP, Stojić-Vukanić Z, Arsenović-Ranin N, Leposavić G. Gonadal hormone dependent developmental plasticity of catecholamine: β 2-adrenoceptor signaling complex in male rat thymus: putative implications for thymopoiesis. *J Neuroimmunol*. 2013;265(1–2):20–35. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.09.021
11. Mignini F, Sabbatini M, Mattioli L, Cosenza M, Artico M, Cavallotti C. Neuroimmune modulation of the thymus microenvironment. *Int J Mol Med*. 2014;33(6):1392–1400. doi: 10.3892/ijmm.2014.1709
12. Гусельникова ВВ, Сухорукова ЕГ, Федорова ЕА, Полевщиков АВ, Коржевский ДЭ. Метод одновременного выявления тучных клеток и нервных терминалей в тимусе у лабораторных млекопитающих. *Морфология*. 2014;145(2):70–73.
13. Madden KS. Catecholamines, sympathetic innervation, and immunity. *Brain Behav Immun*. 2003;17(Suppl.1):S5–S10. doi: 10.1016/S0889-1591(02)00059-4
14. Bilbo SD, Frank A. Beach award: programming of neuroendocrine function by early-life experience: a critical role for the immune system. *Horm Behav*. 2013;63(5):684–691. doi: 10.1016/j.yhbeh.2013.02.017

15. Silva AB, Palmer DB. Evidence of conserved neuroendocrine interactions in the thymus: intrathymic expression of neuropeptides in mammalian and non-mammalian vertebrates. *Neuroimmunomodulation*. 2011;18(5):264–270. doi: 10.1159/000329493
16. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. Под ред. ИИ Дедова. М.: Адамант. 2003. 56 с.
17. Ban E, Gagnerault MC, Jammes H, Postel-Vinay MC, Haour F, Dardenne M. Specific binding sites for growth hormone in cultured mouse thymic epithelial cells. *Life Sci*. 1991;48:2141–2148. doi: 10.1016/0024-3205(91)90147-4
18. Triggianese P, Perricone C, Perricone R, De Carolis C. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*. 2015;73(1):56–65. doi: 10.1111/aji.12335
19. Reggiani PC, Schwerdt JI, Console GM, Roggero EA, Dardenne M, Goya RG. Physiology and Therapeutic Potential of the Thymic Peptide Thymulin. *Curr Pharm Des*. 2014;20(29):4690–4696. doi: 10.2174/1381612820666140130211157
20. Bodey B. Thymic reticulo-epithelial cells key cells of neuroendocrine regulation. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2007;7(7):939–949 doi: 10.1517/14712598.7.7.939
21. Wirth T, Westendorf AM, Bloemker D, Wildmann J, Engler H, Mollerus S, Wadwa M, Schäfer MK, Schedlowski M, del Rey A. The sympathetic nervous system modulates CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells via noradrenaline dependent apoptosis in a murine model of lymphoproliferative disease. *Brain Behav Immun*. 2014;38:100–110. doi: 10.1016/j.bbi.2014.01.007
22. Savino W. Intrathymic T cell migration is a multivectorial process under a complex neuroendocrine control. *Neuroimmunomodulation*. 2010;17(3):142–145. doi: 10.1159/000258708
23. Savino W, Postel-Vinay MC, Smaniotta S, Dardenne M. The thymus gland: a target organ for growth hormone. *Scand J Immunol*. 2002;5(5):442–452. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01077.x
24. Marković L. [Interaction involving the thymus and the hypothalamus-pituitary axis, immunomodulation by hormones]. *Srp Arh Celok Lek (Serb.)*. 2004;32(5–6):187–193. doi: 10.2298/SAR-H0406187M
25. Dimitrijevic M, Stanojevic S, Kustrimovic N, Leposavic G. End-point effector stress mediators in neuroimmune interactions: their role in immune system homeostasis and autoimmune pathology. *Immunol Res*. 2012;52(1–2):64–80. doi: 10.1007/s12026-012-8275-9
26. Nishiyama N. Thymectomy induced deterioration of learning and memory. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2001;47(1):161–165.
27. Song C. The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship between immunity and depression. *Brain Behav Immun*. 2002;16(5):557–568. doi: 10.1016/S0889-1591(02)00012-0
28. Saito H, Nishiyama N, Zhang Y, Abe Y. Learning disorders in thymectomized mice: a new screening model for cognitive enhancer. *J Behav Brain Res*. 1997;83(1–2):63–69 doi: 10.1016/S0166-4328(97)86047-0
29. Новоселецкая АВ, Киселева НМ, Иноземцев АН, Белова ОВ, Зими́на ИВ, Арион ВЯ. Тактивин и тималин ускоряют процесс обучения и памяти после тимэктомии. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2013;15(1–4):51–52.
30. Chai Q, He WQ, Zhou M, Lu H, Fu ZF. Enhancement of blood-brain barrier permeability and reduction of tight junction protein expression are modulated by chemokines/cytokines induced by rabies virus infection. *J Virol*. 2014;88(9):4698–4710. doi: 10.1128/JVI.03149-13
31. Reggiani PC, Martinez EV, Camihort GA, Poch B, Goya RG, Console GM. Role of thymulin on the somatotrophic axis in vivo. *Life Sci*. 2012;91(5–6):166–171. doi: 10.1016/j.lfs.2012.06.037
32. Akiyama T, Qin J, Ohshima D, Inoue J. Identification of transcription factors activated in thymic epithelial cells during embryonic thymus development. *Methods Mol Biol*. 2014;1164:163–170. doi: 10.1007/978-1-4939-0805-9_13
33. Reggiani PC, Morel GR, Console GM, Barbeito CG, Rodriguez SS, Brown OA, Bellini MJ, Pléau JM, Dardenne M, Goya RG. The thymus-neuroendocrine axis: physiology, molecular biology, and therapeutic potential of the thymic peptide thymulin. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1153:98–106. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03964.x
34. Hinojosa L, García L, Domínguez R, Romano MC, Damin-Matsumura PG, Castillo L, Rosas P. Effects of thymulin and GnRH on the release of gonadotropins by in vitro pituitary cells obtained from rats in each day of estrous cycle. *Life Sci*. 2004;76:795–804. doi: 10.1016/j.lfs.2004.07.017
35. Safieh-Garabedian B, Ochoa-Chaar CI, Poole S, Massaad CA, Atweh SF, Jabbur SJ, Saadé NE. Thymulin reverses inflammatory hyperalgesia and modulates the increased concentration of pro-inflammatory cytokines induced by ICV endotoxin injection. *Neuroscience*. 2003;121:865–873. doi: 10.1016/S0306-4522(03)00500-1
36. Morris DC, Chopp M, Zhang L, Lu M, Zhang ZG. Thymosin beta4 improves functional neurological outcome in a rat model of embolic stroke. *Neuroscience*. 2010;169(2):674–182. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.017
37. Turrini P, Aloe L. Evidence that endogenous thymosin alpha-1 is present in the rat central nervous system. *Neurochem Int*. 1999;35(6):463–470. doi: 10.1016/S0197-0186(99)00084-4
38. Covelli V, Munno I, Altamura M, Decandia P, Pellegrino NM, Marcuccio C, Caradonna L, Jirillo E. Role of thymic hormones in neuroimmunomodulation. Their use in patients with phobic disorders. *Acta Neurol (Napoli)*. 1991;13(5):457–466.
39. Новоселецкая АВ, Киселева НМ, Зими́на ИВ, Белова ОВ, Иноземцев АН, Арион ВЯ, Сергиенко ВИ. Стресспротективный эффект пептидов тимуса. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;23:715–718.
40. Иноземцев АН, Новоселецкая АВ, Матвеева ОД, Аристова ВВ, Калужный АЛ, Шульговский ВВ, Зими́на ИВ, Арион ВЯ. Опиоидная система участвует в реализации анальгетических эффектов тактивина. *Доклады Академии наук*. 2013;430(5):1–4.
41. Helmy A, Guilfoyle MR, Carpenter KL, Pickard JD, Menon DK, Hutchinson PJ. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in severe traumatic brain injury: a phase II randomized control trial. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(5):845–851. doi: 10.1038/jcbfm.2014.23
42. Giles JA, Greenhalgh AD, Davies CL, Denes A, Shaw T, Coutts G, Rothwell NJ, McColl BW, Allan SM. Requirement for interleukin-1 to drive brain inflammation reveals tissue-specific mechanisms of innate immunity. *Eur J Immunol*. 2015;45(2):525–530 doi: 10.1002/eji.201444748
43. Mohan Kumar PS, ThyagaRajan S, Quadri S.K. Interleukin-1 stimulates the release of dopamine and dihydroxyphenylacetic acid from the hypothalamus in vivo. *Life Science*. 1991;48:925–930. doi: 10.1016/0024-3205(91)90040-1
44. Holzinger D, Becker H, Jacobi AM. Interleukin-1-mediated diseases. *Internist (Berl)*. 2013;54(4):408–415. doi: 10.1007/s00108-012-3186-3
45. Lotrich FE, Butters MA, Aizenstein H, Marron MM, Reynolds CF 3rd, Gildengers AG. The relationship between interleukin-1 receptor antagonist and cognitive function in older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(6):635–644. doi: 10.1002/gps.4048
46. Jones ME, Lebonville CL, Barrus D, Lysle DT. The role of brain interleukin-1 in stress-enhanced fear learning. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(5):1289–1296. doi: 10.1038/npp.2014.317
47. Reggiani PC, Here-ú CB, Rimoldi OJ, Brown OA, Pléau JM, Dardenne M, Goya RG. Gene therapy for long-term restoration of circulating thymulin in thymectomized mice and rats. *Gene Ther*. 2006;13(16):1214–1221. doi: 10.1038/sj.gt.3302775
48. Rochfort KD, Cummins PM. Thrombomodulin regulation in human brain microvascular endothelial cells in vitro: role of cytokines and shear stress. *Microvasc Res*. 2015;97:1–5. doi: 10.1016/j.mvr.2014.09.003

49. Jung WR, Kim HG, Shin MK, Park DI, Kim KL. The effect of ganglioside GQ1b on the NMDA receptor signaling pathway in H19-7 cells and rat hippocampus. *Neuroscience*. 2010;165(1):159–167. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.10.012
50. Thyagarajan S, Felten DL. Modulation of neuroendocrine-immune signaling by L-deprenyl and L-desmethyldeprenyl in aging and mammary cancer. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2002;123:1065–1079. doi: 10.1016/S0047-6374(01)00390-6
51. Линькова НС, Полякова ВО, Кветной ИМ, Трофимов АВ, Севостьянова НН. Особенности эпифизарно-тимических взаимоотношений при старении. *Успехи геронтологии*. 2011;24(1):38–42.
52. Mochegiani E, Malavolta M, Costarelli L, Giacconi R, Piacenza F, Lattanzio F, Basso A. Is there a possible single mediator in modulating neuroendocrine-thymus interaction in ageing? *Curr Aging Sci*. 2013;6(1):99–107. doi: 10.2174/1874609811306010013
53. Chereshev VA, Vocharov G, Bazhan S, Bachmetyev B, Gainova I, Likhoshvai V, Argilaguet JM, Martinez JP, Rump JA, Mothe B, Brander C, Meyerhans A. Pathogenesis and treatment of HIV infection: the cellular, the immune system and the neuroendocrine systems perspective. *Int Rev Immunol*. 2013;32(3):282–306. doi: 10.3109/08830185.2013.779375
54. Yong VW, Rivest S. Taking advantage of the systemic immune system to cure brain diseases. *Neuron*. 2009;64(1):55–60. doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.035
55. Quan N, Herkenham M. Connecting cytokines and brain: a review of current issues. *Histol Histopathol*. 2002;17(1):273–288.
56. Denes A, Thornton P, Rothwell NJ. Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation. *Brain Behav Immun*. 2010;24(5):708–723. doi: 10.1016/j.bbi.2009.09.010
57. Dinarello CA. IL-1: discoveries, controversies and future directions. *Eur J Immunol*. 2010;40(3):599–606 doi: 10.1002/eji.201040319
58. Engelhardt B. Regulation of immune cell entry into the central nervous system. *Results Probl Cell Differ*. 2006;43:259–280 doi: 10.1007/400_020
59. Wainwright DA, Sengupta S, Han Y, Lesniak MS. Thymus-derived rather than tumor-induced regulatory T cells predominate in brain tumors. *Neuro Oncol*. 2011;13(12):1308–1323. doi: 10.1093/neuonc/nor134
60. Oglodek E, Szota A, Just M, Moś D, Araszkievicz A. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression. *Pharmacol Rep*. 2014;66(5):776–781. doi: 10.1016/j.pharep.2014.04.009
61. Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med*. 2010;16(11):1267–1276. doi: 10.1038/nm.2234

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Торховская Татьяна Ивановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» РАН
 Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, тел.: +7 (499) 248-40-08, e-mail: torti@mail.ru

Белова Ольга Владимировна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии и биохимии ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА (ФГБУН «НИИ ФХМ» ФМБА)
 Адрес: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а, тел.: +7 (499) 246-43-42, e-mail: olgabelova49@yandex.ru

Зимина Ирина Васильевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУН «НИИ ФХМ» ФМБА
 Адрес: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а, e-mail: Yangicher@yandex.ru

Крючкова Алина Викторовна, младший научный сотрудник ФГБУН «НИИ ФХМ» ФМБА
 Адрес: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а, e-mail: likkavolkhova@mail.ru

Москвина Светлана Николаевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «НИИ ФХМ» ФМБА
 Адрес: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а, e-mail: kasya45@yandex.ru

Быстрова Ольга Витальевна, ассистент кафедры педиатрии медицинского института РУДН
 Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, e-mail: bystrova110@yandex.ru

Арион Виталий Яковлевич, доктор биологических наук, академик РАЕН, профессор, главный научный сотрудник ФГБУН «НИИ ФХМ» ФМБА
 Адрес: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а, e-mail: VYaarion@yandex.ru

Сергиенко Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, директор ФГБУН «НИИ ФХМ» ФМБА
 Адрес: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а, e-mail: olgabelova49@yandex.ru