

ПУТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Корнева Е.А.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Фундаментальные исследования в области нейроиммунофизиологии являются основой для разработки новых способов терапии инфекционных, аллергических, опухолевых и аутоаллергических заболеваний. Успехи, достигнутые в этой области, позволили обосновать и предложить новые способы лечения заболеваний аутоиммунной природы, влияя на механизмы реализации нейроиммунного взаимодействия, в частности на афферентные и эфферентные волокна вегетативных нервов. Это стало возможным в результате исследований путей обмена информации между нервной и иммунной системами, которые были выполнены в последнее двадцатилетие. Представлены основные вехи истории изучения путей реализации взаимодействия нервной и иммунной систем. Органы иммунной системы – костный мозг, тимус, селезенка – связаны с ЦНС через симпатические нервы. Информация о поступлении бактериальных антигенов и LPS в брюшную полость, кишечник и паренхиматозные органы поступает в мозг по парасимпатическим путям, и при перерезке *n. vagus* нейроны ЦНС не реагируют на их введение. Электрофизиологические исследования и анализ в структурах гипоталамуса количества клеток, содержащих c-Fos белок – маркер активации нейронов – свидетельствуют о том, что паттерн активации структур мозга при введении различных антигенов различен. Существенно подчеркнуть, что алгоритм изменений электронейрограммы характерен для реакции на определенный цитокин. Поступление любых антигенов в организм инициирует продукцию цитокинов (IL-1, TNF, IL-6, IFN γ и др.), рецепторы к которым представлены на периферических нейронах и нервных окончаниях вагуса, то есть афферентные окончания и нейроны вагуса могут отвечать на действие цитокинов, и эти сигналы передаются в нейроны центральной нервной системы. Афферентные волокна вагуса оканчиваются в нейронах дорзального комплекса вагуса в каудальной части продолговатого мозга. Информация о поступлении бактериальных антигенов, LPS и воспалении поступает в мозг по афферентным вегетативным нервным путям, скорость этого процесса велика и во многом зависит от скорости продукции цитокинов как передатчиков сигналов об антигенном воздействии. Комплекс представленных в литературе и собственных данных позволяет сформулировать гипотезу организации процесса передачи информации от иммунной системы в мозг по вегетативным нервам. Важно подчеркнуть, что этот процесс происходит в течение минут, а ответ на поступившую информацию реализуется по механизмам рефлекса, то есть в течение долей секунд, что показано при воспалении («рефлекс воспаления»). Это принципиально новое и революционное открытие в изучении регуляции функций иммунной системы. Активация парасимпатической нервной системы ведет к снижению воспалительных процессов. Электрическая стимуляция вагуса снижает гибель животных при септическом шоке на 80%. Показана эффективность раздражения *n. vagus* пульсирующим ультразвуком в клинике при лечении заболеваний воспалительной, аллергической и аутоаллергической природы.

Ключевые слова: нейроиммунные взаимодействия, афферентные пути, эфферентные пути, рефлекс, воспаление, лечение

Адрес для переписки:

Корнева Елена Андреевна
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197376, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Акад. Павлова, 12.
Тел.: 8 (812) 234-07-24.
E-mail: korneva_helen@mail.ru

Address for correspondence:

Korneva Elena A.
Institute of Experimental Medicine
197376, Russian Federation, St. Petersburg,
Acad. Pavlov str., 12.
Phone: 7 (812) 234-07-24.
E-mail: korneva_helen@mail.ru

Образец цитирования:

Е.А. Корнева «Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 405-418.
doi: 10.15789/1563-0625-PON-1974
© Корнева Е.А., 2020

For citation:

Korneva E.A. "Pathways of neuro-immune communication: past and present time, clinical application", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 405-418.
doi: 10.15789/1563-0625-PON-1974
DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974

PATHWAYS OF NEURO-IMMUNE COMMUNICATION: PAST AND PRESENT TIME, CLINICAL APPLICATION

Korneva E.A.

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Fundamental studies in neuroimmunophysiology are the keystone for development of new therapeutic approaches to the treatment of infectious, allergic, oncologic and autoimmune diseases. The achievements in this field allowed approving new treatment methods based on irritation of afferent and efferent fibers of autonomic nerves. That became possible due to numerous studies of pathways between the immune and nervous systems performed over last two decades. The milestones in the history of neuroimmune communication research are represented here. The immune system organs – bone marrow, thymus and spleen are coupled to central nervous system (CNS) *via* sympathetic nerves. Information about LPS and bacteria emergence in peritoneum, intestine and parenchymal organs reaches the brain *via* parasympathetic pathways. After vagotomy, the brain neurons do not respond to this kind of antigens. The pattern of brain responses to different applied antigens (the EEG changes and the quantity of c-Fos-positive neurons) is specific for definite antigen, like as algorithms of electroneurogram after exposure to different cytokines. Activation of parasympathetic nerves causes the inhibition of inflammation. The entry of any antigens into the body initiates production of cytokines (IL-1, TNF α , IL-6, IFN γ etc.), *via* specific receptors which are present on peripheral neurons and terminals of vagus nerve, i.e. the vagal afferent terminals and neurons respond to cytokine action, and these signals are transmitted to CNS neurons. The afferent vagal fibers end on the dorsal vagal complex neurons in the caudal part of medulla oblongata. The information about bacterial antigens, LPS and inflammation is transmitted to the brain *via* afferent autonomic neural pathways. The speed of this process is high and significantly depends on the rates of cytokine production that are transmitters of signals upon the antigen exposure. It is important to emphasize that this events occur within minutes, and the response to the received information proceeds by reflex mechanisms, i.e., within fraction of a second, as exemplified by inflammation (“inflammation reflex”). This is a fundamentally new and revolutionary discovery in the functional studies of immune system regulation. Clinical efficiency of *n. vagus* stimulation by pulsed ultrasound was shown, being used for the treatment of inflammatory, allergic and autoimmune diseases, e.g., multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, renal inflammatory diseases. Electrical stimulation of the vagus nerve reduces the death of animals in septic shock by 80%. The mentioned data have made a revolution in understanding the functional arrangement of immune system in the body. A hypothesis is represented, which suggests how the information on the antigen exposure is transmitted to the brain.

Keywords: neuroimmune interactions, afferent pathways, efferent pathways, reflex, inflammation, treatment

Введение

Фундаментальные исследования в области нейроиммунофизиологии являются основой для разработки новых способов терапии инфекционных, аллергических, опухолевых и аутоаллергических заболеваний. Успехи, достигнутые в этой области, позволили обосновать и предложить новые способы лечения заболеваний аутоиммунной природы, влияя на механизмы реализации нейроиммунного взаимодействия, в частности на афферентные и эфферентные волокна вегетативных нервов.

Это стало возможным в результате исследований путей обмена информации между нервной и иммунной системами, которые были выполнены в последнее двадцатилетие.

В работе представлены основные результаты исследований последних лет, раскрывающие пути и особенности обмена информацией между иммунной и нервной системами, основные симпатические и парасимпатически афферентные

и эфферентные пути передачи сигналов, обеспечивающие возможность постоянного диалога между этими системами.

Применение современных методов биоэлектроники обусловило возможность адресного воздействия на нервные пути, участвующие в обмене информацией между иммунной системой и мозгом, а разработка алгоритмов электрического раздражения вагуса – использовать это воздействие для лечения заболеваний различной природы.

Основные этапы развития исследований

Основные этапы изучения путей взаимодействия иммунной и нервной систем малоизвестны, что и обуславливает целесообразность их краткого рассмотрения.

Уже на заре развития нейроиммунофизиологии было понимание, что поскольку мозг влияет на функции иммунной системы [7, 48] и реагирует на введение антигена [2], должны быть и пути реализации этого взаимодействия, поскольку одним из необходимых условий любого межси-

стемного взаимодействия является существование путей и способов обмена информацией о событиях, происходящих в рассматриваемых системах, а вопрос о путях передачи сигналов от иммунной системы к нервной и механизмах трансмиссии регулирующих сигналов от ЦНС является одним из ключевых вопросов нейроиммунофизиологии.

Еще 20 лет тому назад трудно было представить себе возможность обобщения экспериментальных материалов на эту тему, настолько мало численны и предварительны были литературные данные.

В настоящее время существует ряд точек зрения и подтверждающих их фактов, позволяющих рассматривать механизмы притока информации от иммунной системы к нервной достаточно обоснованно. И, хотя о полной ясности говорить преждевременно, многие из данных, полученных в этом направлении, представляют бесспорный интерес и заслуживают пристального внимания.

История изучения сенсорных и эфферентных путей этого взаимодействия представлена в литературе далеко не исчерпывающе, что обуславливает целесообразность освещения ее основных этапов.

Анализ морфологии симпатической и парасимпатической иннервации лимфоидных органов явился принципиально важной основой развития нейроиммунофизиологии, в том числе и изучения афферентных и эфферентных путей их взаимодействия [34, 47].

Клетки иммунной системы воспринимают появление в организме генетически чуждых ему субстанций. Это свойство характерно для антигенраспознающих и ряда других клеток иммунной системы, что является аксиомой в иммунологии.

То есть иммунная система обладает функцией восприятия сигналов определенного характера, — сенсорной функцией, что было впервые обозначено таким образом в работах J.E. Blalock [26].

С его точки зрения, наиболее важной концептуальной предпосылкой, которая основывается на результатах экспериментальных исследований, является идея о принципиально новом понимании функций иммунной системы как сенсорной, поскольку иммунная система воспринимает сигналы, к которым центральная и периферическая нервная система нечувствительны и которые не могут быть идентифицированы нервной системой непосредственно (вирусы, бактерии, опухолевые клетки и другие антигены). Именно клетки иммунной системы способны опознавать чужеродные белки.

Итак, иммунная система, как специализированный сенсорный орган, воспринимает определенные стимулы, различные по характеру, но генетически чужеродные. Как и куда передается

полученная информация? На основании многочисленных литературных данных, ставших аксиоматичными и ряда достаточно ранних исследований [82] очевидно, что информация о появлении чужеродного белка поступает достаточно быстро в центральную нервную систему, о чем свидетельствовали уже данные электрофизиологических исследований, показавшие, что внутривенное введение различных антигенов подопытным животным (кроликам, крысам) инициирует изменение электрической активности гипоталамуса и лимбических структур мозга через 9-30 минут после инъекции антигена [5, 24, 64].

Как следует из этих работ, даже при регистрации сверхмедленной активности мозга латентный период реакции и ее интенсивность зависят от степени иммуногенности антигена и аналогичные сдвиги не развиваются при введении аутоантигена, т.е. информация о поступлении генетически чужеродного стимула приходит в центральную нервную систему в течение минут [3]. При изучении нейрональной активности латентный период реакции меньше [4].

Важным шагом явилось исследование количества и локализации активированных нейронов в определенных структурах мозга (по количеству с-Fos позитивных нейронов. Экспрессия с-fos гена и увеличение продукции с-Fos белка в нейронах свидетельствует об их активации) [65, 75, 87, 88] и алгоритм этих изменений характерен для ответа на определенный антиген [12, 86], что справедливо и для реакций орексинсодержащих нейронов (по их количеству в структурах гипоталамуса [12, 76, 86] и экспрессии гена препроорексина) [10, 11, 63].

Интенсивность реакций мозга на антиген изменяется при стрессе [46, 50, 59, 66, 88] и в условиях патологии, в том числе и реакции орексинсодержащих нейронов [8, 89, 97].

Комплекс этих исследований не оставляет сомнений в том, что информация о введении антигена поступает в мозг.

Методические возможности тех лет позволили определить, что время, необходимое для поступления информации от иммунной системы к нервной, исчисляется минутами, и возникли предположения о существовании неких химических трансмиттеров, которые могут воздействовать непосредственно на нервные центры или периферические хеморецепторные аппараты. Предположения такого рода были высказаны рано, но экспериментальные подтверждения этой гипотезы появились гораздо позднее.

Исторически первые данные, свидетельствующие об участии IL-1 в механизмах передачи сигналов от иммунной системы к нервной, были получены X.O. Беседовским [22, 23], доказавшим, что IL-1, воздействуя на гипоталамические структуры, инициирует активацию синтеза АКГГ и повышение уровня глюкокортикоидов в крови,

то есть процесс передачи информации от иммунной системы к нервной может быть опосредован IL-1, который, воздействуя на центральные регулирующие структуры, обуславливает активацию или подавление функций иммунной системы.

Эти пионерские работы инициировали развитие исследования трансмиттеров передачи сигналов от иммунной системы к нервной, в результате которых гуморальный путь передачи сигналов от иммунных клеток в мозг рассматривался как основной и, с точки зрения некоторых исследователей — единственный, что предполагает возможность проникновения этих, преимущественно крупных, молекул через гематоэнцефалический барьер. Действительно, химические передатчики, в том числе цитокины, могут проникать через гематоэнцефалический барьер в сосудистых сплетениях мозга, в которых барьер более проницаем, чем в других капиллярах [13]. Показаны и механизмы активного транспорта этих молекул [19, 54, 73, 74, 92], а также возможность индукции экспрессии генов в клетках мозга, расположенных на границе с капиллярами [108].

Таким образом, раскрыты возможные механизмы проникновения таких молекул из кровеносной системы в мозг в условиях нормы. При различных формах патологии происходит увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Следует подчеркнуть и принципиальную важность открытия ранее неизвестной функции иммунной системы, а именно способности ее клеток продуцировать различные гормоны и нейропептиды, сделанного американскими исследователями И. Блелоком и Л. Смиссом [27]. Идентичность АКТГ и эндорфинов лейкоцитарного и гипофизарного происхождения доказана практически всеми возможными методами — иммунологическими (при помощи моноклональных антител к синтетическим клеточным гормонам), биохимическими (сравнительный анализ методом жидкостной хроматографии высокого давления), молекулярно-биологическими (определение молекулярного веса и выделение м-РНК для этих гормонов из лимфоцитов и макрофагов), анализом аминокислотного состава АКТГ лимфоцитарного и гипофизарного происхождения [25].

Приведенные данные позволили констатировать ранее неизвестный факт химической и биологической общности гормонов проопиомеланокортинового ряда, синтезируемых в клетках гипофиза и иммунной системы.

Изменения гормональной активности иммунных клеток при аллогенной стимуляции должно сказываться на функциях центральной нервной и эндокринной систем. Другие, продуцируемые этими клетками, пептиды могут быть передатчиками информации от иммунной системы к нервной, в том числе и информации, связанной с по-

явлением в организме генетически чужеродных агентов, что позволило предположить и частично доказать, что при антигенном воздействии клетки иммунной системы продуцируют лимфокины, монокины, гормоны, а эти мессенджеры передают информацию в мозг.

Важным этапом в развитии представлений о сенсорных функциях иммунной системы и механизмах ее диалога с ЦНС явилось открытие рецепторов к цитокинам, гормонам, нейромедиаторам на мембранах клеток иммунной и нервной систем.

Таким образом, в обмене информацией между двумя системами участвуют общие для обеих систем химические передатчики, которые не только воспринимаются рецепторами нейронов, эндокринных клеток, иммунных клеток, но и продуцируются ими. Такая форма организации процесса взаимодействия создает еще одну важную возможность, а именно возможность «запуска», «включения» цепи взаимодействий при активации любой из систем сигналами, воспринимающимися данной системой. Иначе говоря, сенсорные стимулы, активируя или затормаживая деятельность ЦНС, в определенных условиях могут оказывать влияние на деятельность иммунной системы неспецифически — через нейромедиаторы, гормоны, нейропептиды. С другой стороны, генетически чужеродные агенты, инициируя развитие иммунного ответа и одновременно синтез различных биологически активных веществ, могут модулировать течение различных нервных и эндокринных процессов, то есть речь идет о взаимодействии систем, их постоянном диалоге.

В последующие десятилетия эти принципиально важные постулаты получили многочисленные подтверждения, но поднять вопрос о возможной роли афферентных нервов в процессе передачи сигналов от клеток иммунной системы в мозг не решались в течение многих лет, в том числе, по-видимому, потому, что уровень имевшихся технологий исследования не позволял осуществлять поиск такого рода, а неполная доказательность результатов даже при блестящей идее — событие отрицательное, во всяком случае, для авторов [1].

В течение многих лет вопрос о возможности передачи информации от иммунной системы в мозг по нервным путям практически не рассматривался, и именно это направление является одним из главных векторов развития современной нейроиммунофизиологии.

Доказательные исследования, начатые в конце 20 века, позволили получить совершенно новые сведения об иннервации органов иммунной системы и их связях с ЦНС. Динамику и основные результаты этих исследований рассмотрим подробнее, поскольку они являются основой для поиска функциональных особенностей и ме-

ханизмов реализации взаимодействия этих систем.

Одной из иницирующих работ этого направления являются исследования, показавшие, что при перерезке вагуса в/б введение LPS, как и IL-1, не приводит к экспрессии маркера активации — *c-fos* гена в нейронах мозга, наблюдающейся у контрольных животных, то есть по афферентным волокнам вагуса в мозг поступает информация о присутствии антигена, в частности LPS. При внутривенном введении этого липополисахарида перерезка вагуса не изменяет реакции нейронов мозга на антиген [49].

Впервые показаны факты, свидетельствующие об участии *n. vagus* в передаче сигнала о введении LPS в брюшную полость, обусловили резкое возрастание интереса к исследованию участия афферентных и эфферентных нервных волокон в обмене информацией между нервной и иммунной системами.

Появление новых технологий, в частности использование псевдовируса бешенства, который ретроградно движется от места введения, например селезенки, по эфферентным нервным волокнам к мозгу, заражает клетку, продвигается по ее отросткам и достигает других нейронов. Процесс этот развивается последовательно, в результате большинство клеток мозга оказываются зараженными этим вирусом, что обуславливает особую важность правильного выбора временных параметров исследования для обнаружения основных структур мозга, вовлеченных в этот процесс.

Результаты работ, проведенных в этом направлении, продемонстрировали, что нервные волокна селезенки, тимуса и костного мозга являются симпатическими, по ним может осуществляться передача сигналов от нервной системы к иммунной [36, 43].

Псевдовирус бешенства, введенный в пульпу селезенки, распространяется по симпатическим волокнам до клеток симпатических ганглиев и в клетки среднеторакального отдела спинного мозга. В более поздние сроки вирус распространялся на другие сегменты спинного мозга и определенные зоны головного мозга.

Перерезка симпатических нервов селезенки предотвращает развитие всех этих изменений, что позволяет заключить, что сигналы от селезенки поступают именно по симпатическим нервным волокнам. Клеток, содержащих псевдовирус, не обнаружено в сенсорном сплетении вагуса, что подтверждает отсутствие парасимпатической иннервации селезенки.

Таким образом, были верифицированы анатомические пути связи селезенки с мозгом через симпатические нервные волокна.

Детальный анализ, проведенный Троттером и соавт. [106], имел целью выяснить, клетки каких отделов ЦНС инфицируются при введении

псевдовируса бешенства в корковое вещество тимуса. Используя метод транснейронального картирования нейронов с помощью введенного в тимус псевдовируса бешенства, удалось показать, что при введении этого вируса в корковый отдел тимуса крыс вирус-позитивные клетки обнаруживаются в симпатических центрах мозга; в то время как нанесение вируса на поверхность тимуса к такому эффекту не приводит.

После введения псевдовируса бешенства в костный мозг вирус-позитивные клетки так же выявляются в симпатических нейронах спинного мозга, продолговатого мозга, структурах моста и гипоталамуса [35].

Эта информация в целом во многом раскрывает возможные механизмы регуляторных эффектов названных структур мозга, в частности гипоталамических, на функции иммунной системы.

С другой стороны, в пионерской работе L. Goehler и соавт. [51] доказано участие афферентных волокон вагуса в передаче информации о поступлении, в частности, бактериального антигена в кишечник [52, 53]. При оральном введении *Campylobacter jejuni* происходит выраженная активация нейронов в парасимпатических ганглиях и ядрах цервикального тракта в мозге через 4–12 часов при отсутствии подъема уровня провоспалительных цитокинов в крови. Авторы рассмотрели возможный процессинг передачи информации о поступлении антигена по парасимпатическим нервным волокнам.

Поступление любых антигенов в организм инициирует продукцию цитокинов (IL-1, TNF, IL-6, IFN γ и др.), рецепторы к которым представлены на периферических нейронах и нервных окончаниях вагуса, то есть афферентные окончания и нейроны вагуса могут отвечать на действие цитокинов и эти сигналы передаются в нейроны центральной нервной системы. Афферентные волокна вагуса оканчиваются в нейронах дорзального комплекса вагуса в каудальной части продолговатого мозга.

Такой представляется модель информационного процесса и притока информации от иммунной системы к нервной по парасимпатическим путям.

При введении LPS или IL-1 активируется VLM и nTS, которые имеют прямые проекции к паравентрикулярным ядрам гипоталамуса. Субдиафрагмальная ваготомия подавляет активацию нейронов паравентрикулярного ядра и, соответственно, секрецию кортикотропина — реакций, развивающихся при введении LPS и IL-1. Кроме того, стимулы, приходящие от иммунной системы, активируют нейроны амигдалы [42]. Ядра таламуса — паравентрикулярные, центральные, медиальные и субфасцикулярные — также отвечают повышением уровня *c-Fos* белка после введения LPS. В дальнейшем происходит вовлечение нейронов коры.

Интересно, что 80% волокон *n. vagus* — афферентные [21].

Изучение процесса передачи сигналов о поступлении бактериального антигена позволило прийти к очень важным выводам, поскольку в паренхиматозных органах широко представлены афферентные окончания и волокна вагуса, которые реагируют на иммунные стимулы.

Сенсорные окончания вагуса воспринимают различные химические сигналы, а широкое распространение афферентных волокон этого нерва в органах — печени, легких, кишечнике — является важным условием для детекции поступления чужеродных агентов на ранних фазах инфицирования, поскольку иммунные стимулы активируют сенсорные нейроны парасимпатических ганглиев [45].

Известно, что паттерн активации нейронов мозга после применения антигенов различной природы характерен для конкретного антигена [9], что может быть следствием различия сигналов, поступающих в мозг при аппликации различных антигенов.

Поскольку стало очевидным, что информация о поступлении бактериальных антигенов, LPS и воспалении поступает в мозг по афферентным вегетативным нервным путям, скорость этого процесса велика и во многом зависит от скорости продукции цитокинов как передатчиков сигналов об антигенном воздействии.

«Плотность» сенсорной нервной сети позволяет всем клеткам организма взаимодействовать посредством изменения электрической активности и передавать сенсорную информацию в мозг о функциональных изменениях иммунной системы. Не исключено, что эти электрические сигналы кодируют информацию о характере патогена [99].

Сенсорная система позвоночных характеризуется участием параллельных путей притока информации. Показаны несколько вариантов механизмов поступления информации о появлении антигена в крови через гематоэнцефалический барьер. Информация от органов иммунной системы поступает по симпатическим нервным волокнам, а от других органов по парасимпатическим путям. Какой из этих путей поступления информации от иммунной системы к нервной преобладает, в каких ситуациях, существует ли определенный баланс — ответы на все эти вопросы — задача будущих исследований.

Складывается впечатление, что различие результатов экспериментальных исследований, касающихся участия парасимпатической и симпатической афферентации о поступлении антигенов инфекционной природы и в результате введения LPS на самом деле не противоречат друг другу, поскольку это связано с формой введения антигенов. При введении их в брюшную полость или кишечник информация поступает в мозг

по нервным волокнам вагуса, причем передача информации опосредуется действием цитокинов [84]. Например, введение LPS обуславливает быстрый подъем фактора некроза опухоли альфа и IMF-R2, экспрессия которых резко возрастает при введении LPS. Эти сигналы могут передаваться по парасимпатическим афферентным волокнам. Вместе с тем при введении LPS в кровь информация передается в мозг в основном по симпатическим нервным путям [70].

Диалог между этими системами реализуется в результате формирования ответа клеток мозга на полученную информацию [71]. Важная роль в этом процессе принадлежит именно парасимпатической системе, активация которой приводит к подавлению многих процессов, связанных с развитием воспаления [14, 38, 109]. Стимуляция вагуса в шейном отделе приводит к уменьшению уровня TNF и других провоспалительных цитокинов и снижает возможность развития септического шока. Работы, выполненные в этом направлении, достаточно единодушно свидетельствуют о противовоспалительных эффектах активации парасимпатической нервной системы и ацетилхолина как химического передатчика ее влияния [31, 69, 72, 103]. Авторы подчеркивают клиническую важность этих находок и возможность применения их в клинической практике.

В настоящее время приведенные экспериментальные данные используются для разработки методов коррекции функций иммунной системы при воздействии на механизмы их регуляции, преимущественно парасимпатической нервной системы [56]. Показана, например, возможность активации макрофагов [104], коррекции дисфункций иммунной системы, в том числе при заболеваниях аллергической и аутоаллергической природы [39, 81, 83], а также интенсивности боли и воспаления [91] при электрической стимуляции вагуса, снижении реакции на эндотоксин [31] Этот прием повышает выживаемость животных при летальной инфекции [79, 95].

На экспериментальной модели рассеянного склероза (EAE) показано, что в процессе развития этой формы патологии участвуют CD4⁺T-клетки, проникновение которых в мозг ведет к развитию демиелинизации [55].

Принципиально важными являются результаты исследования ранее неизвестных путей проникновения патогенных лимфоидных клеток в мозг, которые проведены на модели EAE на мышах. Поступление патогенных CD4⁺T-клеток в мозг проходит в определенных отделах гематоэнцефалического барьера — gateway reflex [16, 17, 77, 96, 101].

В строго определенных структурах — вентральных сосудах пятого люмбального сегмента спинного мозга — ГЭБ проницаем для этих клеток, и интенсивность этого процесса во многом

определяет динамику развития ЕАЕ в экспериментах на мышах [58].

При хроническом стрессе количество проникающих в мозг патогенных CD4⁺T-клеток увеличивается, но не в L-5 lumbal cort, а в dentate gyrus of hippocampus, thalamus и третьем желудочке (stress gateway reflex) [18], что коррелирует с увеличением количества внезапных смертей. То есть хронический стресс может менять «ворота» проникновения патогенных клеток в мозг и отягчает течение ЕАЕ.

При раздражении *n.vagus* количество поступающих в мозг CD4⁺T-клеток резко снижается и развивается ремиссия, раздражение *n. vagus* является эффективным терапевтическим воздействием и применяется в клинике для лечения больных с рассеянным склерозом [100], ревматизмом и другими аутоиммунными заболеваниями [30].

Существенный интерес представляют исследования, показавшие, что стимуляция *n. vagus* подавляет эндотоксический шок у мышей, на 80% повышает их выживаемость (рефлекс воспаления) [14, 15, 37, 85, 104] и может быть применена для лечения сепсиса [44].

В последние годы получила развитие медицинская биоэлектроника [32, 80] — использование неинвазивных способов воздействия на нервные волокна (преимущественно вагуса) с помощью пульсирующего ультразвука продемонстрировало эффективность применения этих приемов для лечения воспалительных и аутоаллергических заболеваний [30, 60, 67, 68], в частности воспаления желудочно-кишечного тракта [112], ревматоидного артрита [60], почечных заболеваний [57, 78] и других воспалительных процессов.

Таким образом, уже сейчас результаты анализа механизмов и путей взаимодействия нервной и иммунной систем обусловили возможность разработки новых и эффективных способов лечения воспалительных, аллергических и аутоаллергических заболеваний, особенно трудно поддающихся терапии.

В большинстве работ авторы определяют процесс получения информации мозгом, в частности при введении LPS, и формирование ответа эфферентных сигналов как рефлекс воспаления [15, 103, 107], что совершенно адекватно для примененных ими моделей — введение LPS или бактерий, но оставляет открытым вопрос о механизмах реализации реакции на небактериальные антигены. Кроме того, процесс воспаления — сложная многокомпонентная реакция, включающая в себя активацию хемокинов, расширение сосудов, развитие отека и многое другое, удельное значение которых в развитии цепи событий, происходящих в том числе в нервной системе, не определено. Эти вопросы остаются актуальными при исследовании реакций на антигены

бактериальной природы. Использование LPS как одного из медиаторов воспаления, особенно в ранние сроки после его введения, для анализа путей афферентации представляется более определенной моделью, поскольку LPS инициирует процесс воспаления, но степень его интенсивности зависит от дозы введенного препарата и времени исследования, что может быть стандартизировано.

Революционность этих подходов заключается в получении принципиально новых знаний, раскрывающих механизм передачи сигналов о поступлении бактерий в мозг и ответных реакций мозга, ингибирующих или активирующих развитие инфекционного процесса. Координация этого процесса происходит и на периферии по механизму аксон-рефлекса, хотя клетки иммунной системы «чувствуют» (воспринимают) присутствие бактерий [102, 105].

Известно, что при введении белковых антигенов, таких как бычий сывороточный альбумин (BSA), столбнячный анатоксин и других белков, происходит активация нейронов мозга, в частности гипоталамуса. Паттерн этих реакций характерен для определенного антигена и отличается от алгоритма ответа мозга на введение LPS, что, с одной стороны, свидетельствует о притоке информации в мозг о поступлении чужеродного белка, а с другой — поднимает вопрос о характере информации, получаемой мозгом [87, 88].

Комплекс приведенных данных позволил высказать предположение, первоначальную гипотезу о том, как может происходить процесс передачи информации о поступлении антигена по афферентным путям в ЦНС. По-видимому, принцип организации процесса трансмиссии информации по симпатическим и парасимпатическим нервным путям один и тот же. Некоторые из этих механизмов рассмотрены L. Goehler [51] (рис. 1).

Приведенная схема передачи информации о поступлении бактериального антигена в мозг предполагает, что поглощение антигена антигенпрезентирующими клетками инициирует продукцию и выделение различных цитокинов клетками иммунной системы, эти молекулы воспринимаются рецепторами, которые представлены на окончаниях парасимпатических чувствительных нервов и нейронах [110, 111].

Сигналы от периферических нейронов поступают в ганглии, в которых резко возрастает количество c-Fos позитивных клеток — маркеров активации, происходит изменение электрической активности парасимпатических нервов, причем, как отчетливо показано, действие различных цитокинов вызывает определенные, характерные для данного цитокина, изменения электрограммы и эти сигналы передаются в мозг [98, 99].

Поступление этих сигналов в ЦНС ведет к активации определенных структур мозга, его пара-

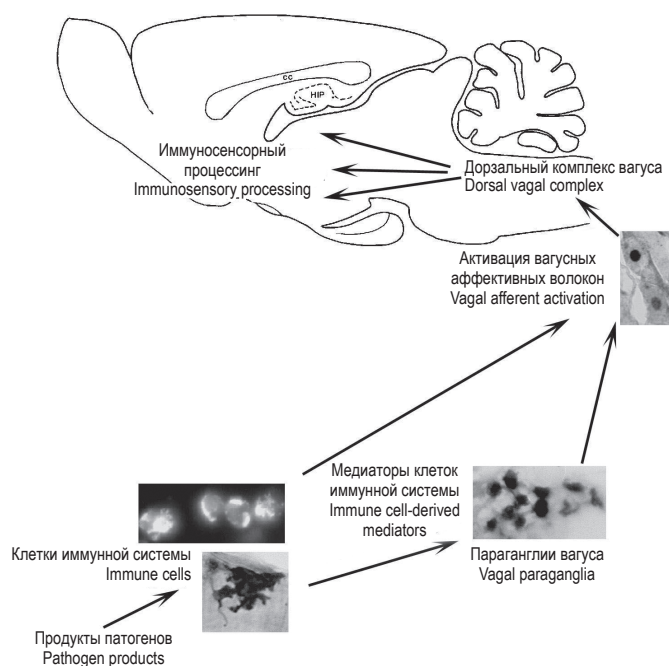


Рисунок 1. Упрощенная модель вагусных иммуносенсорных путей

Примечание. Goehler L.E. [51]. Патогены и их продукты, такие как LPS, активируют клетки иммунной системы, которые секретируют медиаторы (цитокины). Эти медиаторы активируют вагусные афферентные волокна непосредственно или через хеморецептивные клетки параганглиев вагуса. По сенсорным волокнам вагуса сигнал поступает в дорзальный комплекс вагуса и активирует нейроны, вовлеченные в механизм острой фазы воспаления.
Figure 1. Simplified representation of a model describing vagal immunosensory pathways

Note. Goehler L.E. [51]. Pathogen products, such as LPS, activate immune cells to secrete mediators, such as cytokines. These mediators activate vagal afferents directly, or via chemoreceptive cells in vagal paraganglia. Vagal afferents signal nuclei of the dorsal vagal complex to activate neurocircuitry subserving acute phase responses to infection.

симпатических ядер, вызывая, как было показано, активную продукцию с-Fos белка нейронами этих структур, а затем и других ядер, в частности гипотамических.

Предлагаемая нами гипотеза организации процесса передачи информации о поступлении антигена в ЦНС основана на имеющихся фактах и ряде допущений.

Если воздействие конкретного антигена инициирует продукцию определенных цитокинов в определенном количестве или соотношении, то паттерн этой реакции может быть специфичен для данного антигена. Это допущение требует проведения соответствующих исследований, а именно выяснения, какие цитокины и в каких количествах выделяются клетками иммунной системы в ранние сроки после введения определенного антигена.

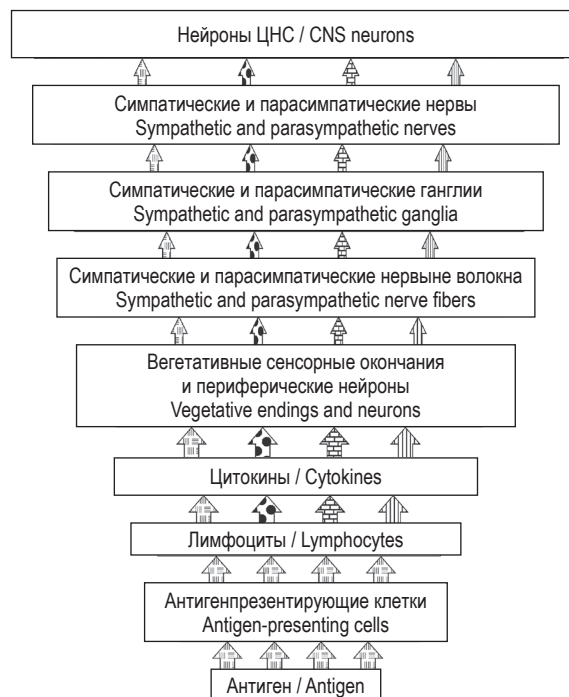


Рисунок 2. Гипотетическая схема передачи информации от иммунной системы к мозгу

Примечание. Антиген воспринимается антигенпрезентирующими клетками, которые передают его лимфоидным клеткам, продуцирующим антитела и цитокины типа, количество и соотношения которых различны. Цитокины связываются с рецепторами, экспрессируемыми на нейронах и окончаниях вегетативных нервов, что приводит к изменению электрической активности афферентных нейронов. Эта информация поступает в мозг.

Figure 2. Hypothetical scheme of translation the information from the immune system to the brain

Note. Antigen is accepted by antigen-presenting cells, which pass it to lymphoid cells, producing antibody and cytokines of different types, quantity and ratio. Cytokines bind the receptors on vegetative endings and neurons, what leads to the changing of electrical activity of afferent neurons and this information reaches the brain.

Поскольку на клетках вегетативных ганглиев и окончаниях афферентных нервов экспрессируются рецепторы к цитокинам, ответ на их действие должен зависеть от характера выделяющихся цитокинов, их количества и соотношения, то есть комплекс сигналов, передающихся в мозг, определяется этими характеристиками, и эти сигналы формируют определенный для данного антигена паттерн — «штрих-код», что проявляется особенностями электрической активности, регистрируемой в афферентных нервах.

Именно особенности этого кода обуславливают возможность анализа полученной информации и формирования адекватного ответа, то есть сигналов, передающихся от мозга к клеткам и органам иммунной системы (рис. 2).

Обобщенная схема организации этого процесса представлена на рисунке 3.

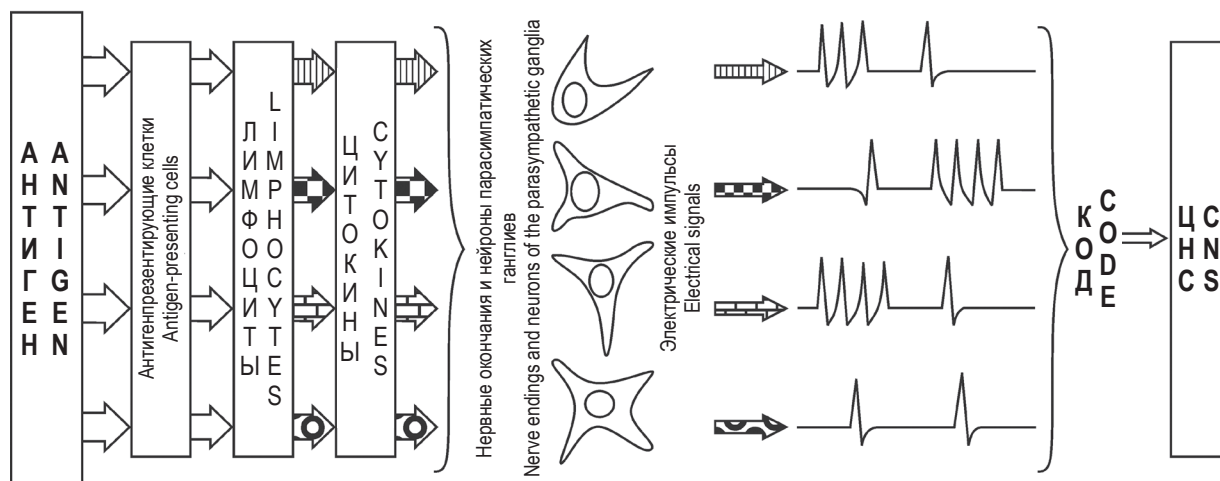


Рисунок 3. Принцип организации процесса передачи информации о поступлении антигена по афферентным нервам от иммунной системы в мозг

Примечание. Поступающий в организм антиген поглощается антигенпрезентирующими клетками, которые представляют и передают переформированный антиген лимфоидным клеткам. Эти клетки продуцируют антитела и выделяют комплекс цитокинов, определенный для реакции на конкретный антиген. Сенсорные нервные окончания вегетативных нервов и их периферические нейроны, на которых представлены рецепторы к цитокинам, воспринимают их и формируют определенный для данного цитокина ответ – электрический сигнал, характер которого зависит от качества и количества конкретного антигена. Комплекс этих сигналов (код) поступает в мозг, нейроны которого формируют определенный ответ.

Figure 3. Principle of organizing the process of transfer the information from immune system to the brain via vegetative afferent nerves pathways

Note. The antigen that enters the body is absorbed by antigen-presenting cells, which transfer antigen to lymphoid cells. Lymphoid cells produce antibody and cytokines of defined type and ratio in response to a definite antigen. Sensory terminals of vegetative nerves and peripheral neurons, which express the receptors to cytokines perceive and form a response to the cytokines – an electric signals, the nature of which depends of the quality and quantity of a particular antigen. Complex of these signals (code) comes to the brain, the neurons of which form a certain response.

Такое предположение напрашивается по аналогии с известными, удостоенными Нобелевской премии исследованиями [33] процесса формирования и передачи информации от обонятельных рецепторов, а затем от рецепторов вкуса [93, 94] в мозг, расшифровывающих, как при раздражении всего пяти типов рецепторов, например вкуса, воспринимающих соленое, горькое, кислое, сладкое и «мясной вкус», формируется вся огромная палитра ощущений вкуса [90].

«Природа скупа на принципы», – если этот постулат справедлив в рассматриваемом случае, мы на пороге важнейшего открытия, которое сделает возможным адресно влиять на механизмы передачи афферентных и эфферентных сигналов, реализующих обмен информацией между иммунной и нервной системами и, таким образом, регулировать функциональную активность определенных составляющих, участвующих в механизмах развития иммунологических реакций, что позволит использовать принципиально новый подход для оптимизации лечения заболеваний различной природы – воспалительных, аллергических, опухолевых.

Показана эффективность применения таких подходов для лечения заболеваний различной природы, в том числе аутоиммунных. Эта линия исследований активно и успешно развивается [29, 40, 78, 102].

Если предложенная гипотеза справедлива, возникает вопрос о характере информации, поступающей в мозг при действии антигена, и эта информация не по типу «чужой белок», как предполагалось ранее, а более определенная, содержащая некие характеристики воздействующего антигена. Утверждать об антигенной специфичности этой информации в настоящее время преждевременно, как и отрицать такую возможность, и это совершенно новая позиция, а ответ на этот вопрос – одна из основных задач современной нейроиммунофизиологии.

Таким образом, комплекс представленных фактов кардинально меняет имеющиеся представления об организации функций иммунной системы в целостном организме, и это революционное событие.

Известно, что афферентные волокна вагуса являются либо механосенситивными, либо химиосенситивными, передающими сигналы, в том числе и о поступлении цитокина.

В последние годы раздражение *n. vagus* использовали для лечения ревматоидного артрита [60] – широко распространенного аутоиммунного заболевания. Одно- или трехкратное электрическое раздражение *n. vagus* приводило к снижению продукции TNF и выраженному клиническому эффекту [60, 61, 62], что наблюдалось также при лечении воспалительных заболеваний желчного

пузыря [30] и желудочно-кишечного тракта [67], реализация этих подходов в большей мере связана с развитием биоэлектроники [68].

Изучение возможности лечения воспалительных заболеваний почек продемонстрировало эффективность электрической стимуляции вагуса [30], то есть в последние годы электрическое раздражение вагуса получило широкое применение в терапии различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

В настоящее время создаются и успешно исследуются новые препараты для лечения аутоиммунных заболеваний (tuftsin phosphorylcholine – ТРС), сочетание которых со стимуляцией *nervus*

vagus может быть весьма эффективно для лечения рассеянного склероза, аутоиммунного тиреоидита, ревматоидного артрита и других [6, 20, 28, 41].

Таким образом, открытие фундаментальных механизмов регуляции функций иммунной системы обусловило возможность разработки новой и достаточно эффективной формы лечения заболеваний различной природы, и это – только начало пути. Если вспомнить, что при тяжелом сепсисе, ведущем к гибели животных, 80% подопытных мышей выживают при использовании раздражения *n. vagus*, а попытки применения этого лечения в медицинской практике демонстрируют его эффективность.

Список литературы / References

1. Гордиенко А.Н. Неврорефлекторный механизм выработки антител и регуляции фагоцитоза. М.: Медгиз, 1954. 123 с. [Gordienko A.N. Neuro-Reflex mechanism of antibody production and phagocytosis regulation]. Moscow: Medgiz, 1954. 123 p.
2. Клименко В.М., Каплуновский А.С. Статистическое исследование импульсной активности структур заднего гипоталамуса // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова, 1972. Т. 58, № 10. С. 1484-1493. [Klimenko V.M., Kaplunovsky A.S. Statistical investigation into the impulse activity of neurons in the rabbit hypothalamic areas. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR imeni I.M. Sechenova* = *Sechenov Physiological Journal of the USSR*, 1972, Vol. 58, no. 10, pp. 1484-1493. (In Russ.)]
3. Корнева Е.А. Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза // Физиология человека, 1976. Т. 2, № 3. С. 469-481. [Korneva E.A. Neurohumoral regulation of immune homeostasis. *Fiziologiya cheloveka* = *Human Physiology*, 1976, Vol. 2, no. 3, pp. 469-481. (In Russ.)]
4. Корнева Е.А., Григорьев В.А., Клименко В.М., Столяров И.Д. Электрофизиологические феномены головного мозга в процессе иммунологических реакций. Л., Наука, 1989. 150 с. [Korneva E.A., Grigoriev V.A., Klimenko V.M., Stolyarov I. D. Electrophysiological phenomena of the brain in the process of immunological reactions]. Leningrad: Nauka, 1989. 150 p.
5. Корнева Е.А., Клименко В.М., Шхинек Э.К. К анализу механизмов нейрогуморального обеспечения реакции на антиген в целостном организме // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова, 1974. Т. 60, № 4. С. 556-565. [Korneva E.A., Klimenko V.M., Shkhinek E.K. To the analysis of mechanisms of neurohumoral support of the reaction to antigen in the whole organism. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR imeni I.M. Sechenova* = *Sechenov Physiological Journal of the USSR*, 1974, Vol. 60, no. 4, pp. 556-565. (In Russ.)]
6. Корнева Е.А., Петяева А.В., Федоткина Т.В., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Итоги и перспективы развития аутоиммунологии в мире (по материалам 11-го Международного конгресса в Лиссабоне 16-20 мая 2018 года). Сообщение I: Первая Академия аутоиммунитета // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 171-188. [Korneva E.A., Petyaeva A.V., Fedotkina T.V., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Synopsis and prospects of autoimmunology development worldwide (after the materials of the 11th International Congress in Lisbon, May 16-20, 2018). Preceding I: First Academy of Autoimmunity. *Meditsinskaya immunologiya* = *Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 171-188. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-171-188.
7. Корнева Е.А., Хай Л.М. Влияние разрушения участков гипоталамической области на процесс иммуногенеза // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова, 1963. Т. 49, № 1. С. 42-48. [Korneva E.A., Khay L.M. Effect of destruction of areas of the hypothalamic region on the process of immunogenesis. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR imeni I.M. Sechenova* = *Sechenov Physiological Journal of the USSR*, 1963, Vol. 49, no. 1, pp. 42-48. (In Russ.)]
8. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А. Клеточно-молекулярные основы изменения нейроиммунного взаимодействия при стрессе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2017. Т. 103, № 3. С. 217-229. [Korneva E.A., Shanin S.N., Novikova N.S., Pugach V.A. Cell-molecular basis of neuroimmune interactions during stress. *Rossiiskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova* = *Russian Journal of Physiology*, 2017, Vol. 103, no. 3, pp. 217-229. (In Russ.)]
9. Корнева Е.А., Шекоян В.А. Регуляция защитных функций организма. Л.: Наука, 1982. 138 с. [Korneva E.A., Shekoyan V.A. Regulation of protective functions of the body]. Leningrad: Nauka, 1982. 138 p.
10. Новикова Н.С., Перекрест С.В., Шаинидзе К.З., Корнева Е.А. Орексинсодержащие нейроны гипоталамуса при действии стимулов антигенной природы // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2009. Т. 95, № 12. С. 1309-1323. [Novikova N.S., Perekrest S.V., Shainidze K.Z., Korneva E.A. Response of hypothalamic orexin-containing neurons to stimuli of antigen and non-antigen nature. *Rossiiskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova* = *Russian Journal of Physiology*, 2009, Vol. 95, no. 12, pp. 1309-1323. (In Russ.)]
11. Перекрест С.В., Шаинидзе К.З., Лоскутов Ю.В., Абрамова Т.В., Новикова Н.С., Корнева Е.А. Иммунореактивность орексинсодержащих нейронов гипоталамуса и уровень экспрессии гена препроорексина

в них после введения липополисахарида // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2011. Т. 97, № 6. С. 573-579. [Perekrest S.V., Shainidze K.Z., Loskutov Yu.V., Abramova T.V., Novikova N.S., Korneva E.A. Immunoreactivity of orexin-containing hypothalamus neurons and the level of preproorexin gene expression in them after lipopolysaccharide administration. *Rossiiskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*, 2011, Vol. 97, no. 6, pp. 573-579. (In Russ.)]

12. Пугач В.А., Перекрест С.В., Новикова Н.С., Корнева Е.А. Орексин-А- и орексин-В-содержащие нейроны гипоталамуса крыс после введения липополисахарида // Цитокины и воспаление, 2015. Т. 14, № 3. С. 71-75. [Pugach V.A., Perekrest S.V., Novikova N.S., Korneva E.A. Orexin A- and orexin B-containing neurons in the rat hypothalamus after lipopolysaccharide injection. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2015, Vol. 14, no. 3, pp. 71-75. (In Russ.)]

13. Abraham C.S., Harada N., Deli M.A., Niwa M. Transient forebrain ischemia increases the blood-brain barrier permeability for albumin in stroke – prone spontaneously hypertensive rats. *Cell Mol. Neurobiol.*, 2003, Vol. 22, no. 4, pp. 455-462.

14. Andersson U., Tracey K.J. Neural reflexes in inflammation and immunity. *J. Exp. Med.*, 2012, Vol. 209, no. 6, pp. 1057-1068.

15. Andersson U., Tracey K.J. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 30, pp. 313-335.

16. Arima Y., Harada M., Kamimura D., Park J.H., Kawano F., Yull F.E., Kawamoto T., Iwakura Y., Betz U.A., Márquez G., Blackwell T.S., Ohira Y., Hirano T., Murakami M. Regional neural activation defines a gateway for autoreactive t cells to cross the blood-brain barrier. *Cell*, 2012, Vol. 148, no. 3, pp. 447-457.

17. Arima Y., Kamimura D., Atsumi T., Harada M., Kawamoto T., Nishikawa N., Stofkova A., Ohki T., Higuchi K., Morimoto Y., Wieghofer P., Okada Y., Mori Y., Sakoda S., Saika S., Yoshioka Y., Komuro I., Yamashita T., Hirano T., Prinz M., Murakami M. A pain-mediated neural signal induces relapse in murine autoimmune encephalomyelitis, a multiple sclerosis model. *Elife*, 2015, Vol. 4, e08733. doi: 10.7554/elife.08733.

18. Arima Y., Ohki T., Nishikawa N., Higuchi K., Ota M., Tanaka Y., Nio-Kobayashi J., Elfeky M., Sakai R., Mori Y., Kawamoto T., Stofkova A., Sakashita Y., Morimoto Y., Kuwatani M., Iwanaga T., Yoshioka Y., Sakamoto N., Yoshimura A., Takiguchi M., Sakoda S., Prinz M., Kamimura D., Murakami M. Brain micro-inflammation at specific vessels dysregulates organ-homeostasis via the activation of a new neural circuit. *Elife*, 2017, Vol. 6, e25517. doi: org/10.7554/elife.25517.

19. Banks W.A., Kastin A.J., Gutierrez E.G. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. *Neurosci. Lett.*, 1994, Vol. 179, no. 1-2, pp. 53-56.

20. Bashi T., Shovman O., Fridkin M., Volkov A., Barshack I., Blank M., Shoenfeld Y. Novel therapeutic compound tuftsin-phosphorylcholine attenuates collagen-induced arthritis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2016, Vol. 184, no. 1, pp. 19-28.

21. Berthoud H.R., Neuhuber W.L. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton. Neurosci.*, 2000, Vol. 85, no. 1-3, pp. 1-17.

22. Besedovsky H.O., del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr. Rev.*, 1996, Vol. 17, no. 1, pp. 64-102.

23. Besedovsky H.O., del Rey A., Sorkin E. Neuroendocrine immunoregulation. Immunoregulation, Ed. Fabris N., Garaci E., Hadden J., Mitchison N.A. New York, 1983, pp. 315-339.

24. Besedovsky H., Sorkin E., Felix D., Haas H. Hypothalamic changes during the immune response. *Eur. J. Immunology*, 1977, Vol. 7, no. 5, pp. 323-325.

25. Blalock J.E. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.*, 1989, Vol. 69, no. 1, pp. 1-32.

26. Blalock J.E. The immune system as a sensory organ. *J. Immunol*, 1984, Vol. 132, no. 3, pp. 1067-1070.

27. Blalock J.E., Smith E.M. Human leukocyte interferon: structural and biological relatedness to adrenocorticotrophic hormone and endorphins. *Proc. Nat. Sci. USA*, 1980, Vol. 77, no. 10, pp. 5972-5974.

28. Blank M., Bashi T., Lachnish J., Ben-Ami-Shor D., Shovman O., Fridkin M., Eisenstein M., Volkov A., Barshack I., Shoenfeld Y. Helminths-based bi-functional molecule, tuftsin-phosphorylcholine (TPC), ameliorates an established murine arthritis. *PLoS ONE*, 2018, Vol. 13, no. 8, e0200615. doi: 10.1371/journal.pone.0200615.

29. Bonaz B., Sinniger V., Hoffmann D., Clarençon D., Mathieu N., Dantzer C., Vercueil L., Picq C., Trocmé C., Faure P., Cracowski J., Pellissier S. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2016, Vol. 28, no. 6, pp. 948-953.

30. Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease. *J. Intern. Med.*, 2017, Vol. 282, no. 1, pp. 46-63.

31. 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, Vol. 405, no. 6785, pp. 458-462.

32. Bouton C.E. Cracking the neural code, treating paralysis and the future of bioelectronic. *J. Intern. Med.*, 2017, Vol. 282, no. 1, pp. 37-45.

33. Buck L., Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, 1991, Vol. 65, no. 1, pp. 175-187.

34. Bulloch K. Neuroanatomy of lymphoid tissue: a review. Neural modulation of immunity. New York: Raven Press, 1985, pp. 111-140.

35. Calvo W. The innervation of the bone marrow in laboratory animals. *J. Anat.*, 1968, Vol. 123, no. 2, pp. 315-328.

36. 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, Vol. 439, no. 1, pp. 1-18.
37. Chavan S.S., Pavlov V.A., Tracey K.J. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity*, 2017, Vol. 46, no. 6, pp. 927-942.
38. Chavan S.S., Tracey K.J. Essential neuroscience in immunology. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 198, no. 9, pp. 3389-3397.
39. Chiu I.M., Christian A. von Hehn, Woolf C.J. Neurogenic inflammation – the peripheral nervous system's role in host defense and immunopathology. *Nat. Neurosci.*, 2012, Vol. 15, no. 8, pp. 1063-1067.
40. Chunchai T., Samniang B., Sripetchwandee J., Pintana H., Pongkan W., Kumfu S., Shinlapawittayatorn K., KenKnight B.H., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Vagus nerve stimulation exerts the neuroprotective effects in obese-insulin resistant rats, leading to the improvement of cognitive function. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 26866. doi: 10.1038/srep26866.
41. Dahan S., Segal Y., Watad A., Azrielant S., Shemer A., Maymon D., Stroeve Y.I., Sobolevskaya P.A., Korneva E.A., Blank M., Gilburd B., Shovman O., Amital H., Ehrenfeld M., Tanay A., Kivity S., Pras E., Chapman J., Damoiseaux J., Cervera R., Putterman C., Shapiro I., Mouthon L., Perricone R., Bizzaro N., Koren O., Riemekasten G., Chereshev V.A., Mazurov V.I., Goloviznin M., Gurevich V., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Novelty in the field of autoimmunity – 1st Saint Petersburg congress of autoimmunity, the bridge between east and west. *Autoimmun. Rev.*, 2017, Vol. 16, no. 12, pp. 1175-1184.
42. Day H.E., Curran E.J., Watson S.J. Jr., Akil H. Distinct neurochemical populations in the rat central nucleus of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: evidence for their selective activation by interleukin-1beta. *J. Comp. Neurol.*, 1999, Vol. 413, no. 1, pp. 113-128.
43. Dénes A., Boldogkoi Z., Uherezky G., Hornyák A., Rusvai M., Palkovits M., Kovács K.J. Central autonomic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus. *Neuroscience*, 2005, Vol. 134, no. 3, pp. 947-963.
44. Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*, 2014, Vol. 40, no. 4, pp. 463-475.
45. Ek M., Kurosawa M., Lundeberg T., Ericsson A. Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta: role of endogenous prostaglandins. *J. Neurosci.*, 1998, Vol. 18, no. 22, pp. 9471-9479.
46. Ericsson, A., Kovacs, K.J., Sawchenko, P.E. A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons. *J. Neurosci.*, 1994, Vol. 14, no. 2, pp. 897-913.
47. Felten D.L., Felten S.Y., Carison S.L., Olschowka I.A., Livnat S. Noradrenergic and peptidergic innervations of lymphoid tissue. *J. Immunol*, 1985, Vol. 135, no. 2, pp. 755-765.
48. Fillip G. Mechanism of suppressing anaphylaxis through electrolytic lesion of the tuberal region of the hypothalamus. *Ann. Allergy*, 1973, Vol. 36, pp. 272-278.
49. Fleshner M., Goehler L.E., Hermann J., Relton J.K., Maier S.F., Watkins L.R. Interleukin-1beta induced corticosterone elevation and hypothalamic NE depletion is vagally mediated. *Brain Res. Bull.*, 1995, Vol. 37, no. 6, pp. 605-610.
50. Gavrilov Y.V., Perekrest S.V., Novikova N.S., Korneva E.A. Stress – induced changes in cellular responses in hypothalamic structures to administration of an antigen (lipopolysacchapid) (in terms of c-Fos protein expression). *Neurosci. Behav. Physiol.*, 2008, Vol. 38, no. 2, pp. 189-194.
51. Goehler L.E., Gaykema R.P., Hansen M.K., Anderson K., Maier S.F., Watkins L.R. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton. Neurosci.*, 2000, Vol. 85, no. 1-3, pp. 49-59.
52. Goehler L.E., Gaykema R.P., Opitz N., Reddaway R., Badr N., Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav. Immun.*, 2005, Vol. 19, no. 4, pp. 334-344.
53. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hammack S.E., Maier S.F., Watkins L.R. Interleukin-1 induces c-Fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve. *Brain Res.*, 1998, Vol. 804, no. 2, pp. 306-310.
54. Gutierrez E.G., Banks W.A., Kastin A.J. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *J. Neuroimmunol.*, 1993, Vol. 47, no. 2, pp. 169-176.
55. Hohlfeld R., Dornmair K., Meinel E., Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4⁺ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol.*, 2016, Vol. 15, no. 2, pp. 198-209.
56. Howland R.H. Vagus nerve stimulation. *Curr. Behav. Neurosci. Rep.*, 2014, Vol. 1, no. 2, pp. 64-73.
57. Inoue T., Abe C., Sung S.S., Moscalu S., Jankowski J., Huang L., Ye H., Rosin D.L., Guyenet P.G., Okusa M.D. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through $\alpha 7nAChR^+$ splenocytes. *J. Clin. Invest.*, 2016, Vol. 126, no. 5, pp. 1939-1952.
58. Kamimura D., Ohki T., Arima Y., Murakami M. Gateway reflex: neural activation-mediated immune cell gateways in the central nervous system. *Int. Immunol.*, 2018, Vol. 30, no. 7, pp. 281-289.
59. Kazakova T.B., Barabanova S.V., Novikova N.S., Nosov M.A., Rogers V.V., Korneva E.A. Induction of c-fos and interleukin-2 genes expression in the central nervous system following stressor stimuli. *Pathophysiology*, 2000, Vol. 7, no. 1, pp. 53-61.
60. Koopman F.A., Chavan S.S., Miljko S., Grazio S., Sokolovic S., Schuurman P.R., Mehta A.D., Levine Y.A., Faltys M., Zitnik R., Tracey K.J., Tak P.P. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2016, Vol. 113, no. 29, pp. 8284-8289.
61. Koopman F.A., Schuurman P.R., Vervoordeldonk M.J., Tak P.P. Vagus nerve stimulation: a new bioelectronics approach to treat rheumatoid arthritis? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2014, Vol. 28, no. 4, pp. 625-635.

62. Koopman F.A., van Maanen M.A., Vervoordeldonk M.J., Tak P.P. Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis. *J. Intern. Med.*, 2017, Vol. 282, no. 1, pp. 64-75.
63. Korneva E.A. Concluding remarks. *Cytokines and the Brain. Elsevier*, 2008, Vol. 6, pp. 567-570.
64. Korneva E.A., Klimenko V.M., Shkhinek E.K. Neurohumoral maintenance of Immune Homeostasis. Chicago: The Univ. Of Chicago Press, 1985. 253 p.
65. Korneva E.A., Novikova N.S. Brain responses to antigenic challenges. *NeuroImmune Biology. Elsevier*, 2010, Vol. 9, pp. 113-121.
66. Korneva E.A., Perekrest S.V., Shainidze K.Z., Novikova N.S., Pugach V.A., Nasredinova A.A. Effects of restraint stress on lipopolysaccharide-induced reactions of orexinergic system. *Adv. Neuroimmune Biol.*, 2017, Vol. 6, no. 3-4, pp. 131-138.
67. Lai N.Y., Mills K., Chiu I.M. Sensory neuron regulation of gastrointestinal inflammation and bacterial host defence. *J. Intern. Med.*, 2017, Vol. 282, no. 1, pp. 5-23.
68. Loffler S., Melican K., Nilsson K.P., Richter-Dahlfors A. Organic bioelectronics in medicine. *J. Intern. Med.*, 2017, Vol. 282, no. 1, pp. 24-36.
69. Lu B., Kwan K., Levine Y.A., Olofsson P.S., Yang H., Li J., Joshi S., Wang H., Andersson U., Chavan S.S., Tracey K.J. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor signaling inhibits inflammasome activation by preventing mitochondrial DNA release. *Mol. Med.*, 2014, Vol. 20, no. 1, pp. 350-358.
70. Martelli D., Yao S.T., McKinley M.J., McAllen R.M. Reflex control of inflammation by sympathetic nerves, not the vagus. *J. Physiol.*, 2014, Vol. 592, no. 7, pp. 1677-1686.
71. McCusker R.H., Kelley K.W. Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J. Exp. Biol.*, 2013, Vol. 216, no. 1, pp. 84-98.
72. Mirakaj V., Dalli J., Granja T., Rosenberger P., Serhan C.N. Vagus nerve controls resolution and pro-resolving mediators of inflammation. *J. Exp. Med.*, 2014, Vol. 211, no. 6, pp. 1037-1048.
73. Nonaka N., Hileman S.M., Shioda S., Vo P., Banks W.A. Effect of lipopolysaccharide on leptin transport across the blood-brain barrier. *Brain Res.*, 2004, Vol. 1016, no. 1, pp. 58-65.
74. Nonaka N., Shioda S., Banks W.A. Effect of lipopolysaccharide on the transport of pituitary adenylatecyclase activating polypeptide across the blood-brain barrier. *Exp. Neurol.*, 2005, Vol. 191, no. 1, pp. 137-144.
75. Nosov M.A., Korneva E.A., Kazakova T.B., Barabanova S.V., Glushikhina M.S. Cell activation in the hypothalamus after exposure to an antigen (based on c-fos gene expression). *Russian Journal of Physiology*, 2001, Vol. 87, no. 3, pp. 331-340.
76. Novikova N.S., Korneva H.A. Orexin-containing neurons and the immune system. *Neuroimmune Biol.*, 2010, Vol. 9, pp. 91-100.
77. Ohki T., Kamimura D., Arima Y., Murakami M. Gateway reflexes: a new paradigm of neuroimmune interactions. *Clin. Exp. Neuroimmunol.*, 2017, Vol. 8, no. 1, pp. 23-32.
78. Okusa M.D., Rosin D.L., Tracey K.J. Targeting neural reflex circuits in immunity to treat kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2017, Vol. 13, no. 11, pp. 669-680.
79. Olofsson P.S., Levine Y.A., Caravaca A., Chavan S.S., Pavlov V.A., Faltys M., Tracey K.J. Single-pulse and unidirectional electrical activation of the cervical vagus nerve reduces tumor necrosis factor in endotoxemia. *Bioelectron. Med.*, 2015, Vol. 2, pp. 37-42.
80. Olofsson P.S., Tracey K.J. Bioelectronic medicine: technology targeting molecular mechanisms for therapy. *J. Intern. Med.*, 2017, Vol. 282, no. 1, pp. 3-4.
81. Ordovas-Montanes J., Rakoff-Nahoum S., Huang S., Riol-Blanco L., Barreiro O., von Andrian U.H. The regulation of immunological processes by peripheral neurons in homeostasis and disease. *Trends Immunol.*, 2015, Vol. 36, no. 10, pp. 578-604.
82. Padegimas B., Korneva E. Changes of biopotentials of the cerebral cortex and hypothalamus in sensitized rabbits under the influence of antigen. *Medicina. Vilnius: Mintis*, 1966, Vol. 8, pp. 135-141.
83. Padro C.J., Sanders V.M. Neuroendocrine regulation of inflammation. *Sem. Immunol.*, 2014, Vol. 26, no. 5, pp. 357-368.
84. Pavlov V.A., Tracey K.J. Neural circuitry and immunity. *Immunol. Res.*, 2015, Vol. 63, no. 1-3, pp. 38-57.
85. Pavlov V.A., Tracey K.J. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat. Neurosci.*, 2017, Vol. 20, no. 2, pp. 156-166.
86. Perekrest S.V., Abramova T.V., Novikova N.S., Loskutov Yu.V., Rogers V.J., Korneva E.A. Changes in immunoreactivity of Orexin-A-Positive Neurons after an Intravenous Lipopolysaccharide injection. *Med. Sci. Monit.*, 2008, Vol. 14, no. 7, pp. 127-133.
87. Perekrest S.V., Novikova N.S., Korneva E.A. Brain reactions caused by administration of antigen. *Adv. Neuroimmune Biol.*, 2011, Vol. 1, no. 1, pp. 25-37.
88. Perekrest S.V., Shainidze K.Z., Novikova N.S., Kazakova T.B., Korneva, E.A. Hypothalamic neuron activation under stress and during antigen application. *Adv. Neuroimmune Biol.*, 2012, Vol. 3, no. 3-4, pp. 243-253.
89. Perekrest S.V., Shteintcaig A.D., Kawakami N., Wekerle H., Korneva H.A. Morpho-functional characteristics of hypothalamic orexin neurons during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Adv. Neuroimmune Biol.*, 2014, Vol. 5, no. 3, pp. 171-180.
90. Perricone C., Shoenfeld N., Agmon-Levin N., de Carolis C., Perricone R., Shoenfeld Y. Smell and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2013, Vol. 45, no. 1, pp. 87-96.
91. Pinho-Riberio F.A., Waldiceu A., Verri Jr., Chiu I.M. Nociceptor sensory neuron-immune interactions in pain and inflammation. *Trends Immunol.*, 2017, Vol. 38, no. 1, pp. 5-19.

92. Plotkin S.R., Banks W.A., Kastin A.J. Comparison of saturable transport and extracellular pathways in the passage of interleukin-1 alpha across the blood-brain barrier. *J. Neuroimmunol.*, 1996, Vol. 67, no. 1, pp. 41-47.
93. Roper S.D. Signal transduction and information processing in mammalian taste buds. *Pflügers Archiv*, 2007, Vol. 454, no. 5, pp. 759-776.
94. Roper S.D., Chaudhari N. Taste buds: cells, signals and synapses. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2017, Vol. 18, no. 8, pp. 485-497.
95. Rosas-Ballina M., Valdés-Ferrer S.I., Dancho M.E., Ochani M., Katz D., Cheng K.F., Olofsson P.S., Chavan S.S., Al-Abed Y., Tracey K.J., Pavlov V.A. Xanomeline suppresses excessive pro-inflammatory cytokine responses through neural signal-mediated pathways and improves survival in lethal inflammation. *Brain Behav. Immun.*, 2015, Vol. 44, pp. 19-27.
96. Sabharwal L., Kamimura D., Meng J., Bando H., Ogura H., Nakayama C., Jiang J., Kumai N., Suzuki H., Atsumi T., Arima Y., Murakami M. The gateway reflex, which is mediated by the inflammation amplifier, directs pathogenic immune cells into the CNS. *J. Biochemistry*, 2014, Vol. 156, no. 6, pp. 299-304.
97. Shainidze K.Z., Perekrest S.V., Novikova N.S., Kazakova T.B., Korneva E.A. Stimulation of orexinergic system in the CNS and in immune organs by various forms of stress. *Adv. Neuroimmune Biol.*, 2012, Vol. 3, no. 3-4, pp. 255-264.
98. Steinberg B.E., Silverman H.A., Robbiati S., Gunasekaran M.K., Tsaava T., Battinelli E., Stiegler A., Bouton C.E., Chavan S.S., Tracey K.J., Huerta P.T. Cytokine-specific neurograms in the sensory vagus nerve. *Bioelectron. Med.*, 2016, Vol. 3, pp. 7-17.
99. Steinberg B.E., Tracey K.J., Slutsky A.S. Bacteria and the neural code. *N. Engl. J. Med.*, 2014, Vol. 371, no. 22, pp. 2131-2133.
100. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Ann. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 32, pp. 257-281.
101. Tanaka Y., Arima Y., Kamimura D., Murakami M. The gateway reflex, a novel neuro-immune interaction for the regulation of regional vessels. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 1321. doi: 10.3389/fimmu.2017.01321.
102. Tracey K.J. Approaching the next revolution? Evolutionary intergration of neural and immune pathogen sensing and response. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2015, Vol. 7, no. 2, a016360. doi: 10.1101/cshperspect.a016360.
103. Tracey K.J. Reflex control of immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 9, no. 6, pp. 418-428.
104. Tracey K.J. Reflexes in immunity. *Cell*, 2016, Vol. 164, no. 3, pp. 343-344.
105. Tracey K.J. The inflammatory reflex. *Nature*, 2002, Vol. 420, no. 6917, pp. 853-859.
106. 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, Vol. 131, no. 1-2, pp. 9-20.
107. Udem B.J., Kollarik M. The role of vagal afferent nerves in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2005, Vol. 2, no. 4, pp. 355-360; discussion 371-372.
108. Vidal E.L., Patel N.A., Wu G., Fiala M., Chang S.L. Interleukin-1 induces the expression of μ opioid receptors in endothelial cells. *Immunopharmacology*, 1998, Vol. 38, no. 3, pp. 261-266.
109. Wang H.H., Yu M., Ochani M., Amella C.A., Tanovic M., Susarla S., Li J.H., Yang H., Ulloa L., Al-Abed Y., Czura C.J., Tracey K.J. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 2003, Vol. 421, no. 6921, pp. 384-388.
110. Watkins L.R., Goehler L.E., Relton J.K., Tartaglia N., Silbert L., Martin D., Maier S.F. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci. Lett.*, 1995, Vol. 183, no. 1-2, pp. 27-31.
111. Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E. Cytokine-to-brain communication: a review and analysis of alternative mechanisms. *Life Sci.*, 1995, Vol. 57, no. 11, pp. 1011-1026.
112. Yoo B.B., Mazmanian S.K. The enteric network: interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity*, 2017, Vol. 46, no. 6, pp. 910-926.

Автор:

Корнева Е.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Author:

Korneva E.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Chief Research Associate, Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 19.03.2020

Принята к печати 25.03.2020

Received 19.03.2020

Accepted 25.03.2020