

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ ПРИ СТРЕССЕ

ГАВРИЛОВ Ю. В., академик РАМН КОРНЕВА Е. А.

ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН»,
Санкт-Петербург

Гаврилов Ю. В., Корнева Е. А. Взаимодействие нервной и иммунной систем при стрессе // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 1. С. 11–27. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

В работе представлен обзор данных литературы, касающихся изучения центральных механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем при стрессе, а также результаты экспериментов, проведенных авторами в этом направлении. Обсуждаются механизмы развития стрессиндуцированных дисфункций иммунной системы. Рассматриваются афферентные и эфферентные пути реализации взаимодействия нервной и иммунной системы. Приведены работы по исследованию реакций головного мозга, в частности гипоталамических структур, на введение антигенов различной природы и их изменений после стрессорного воздействия. Показано, что при электроболевым раздражении снижается интенсивность и изменяется алгоритм реакций определенных структур гипоталамуса на введение антигена, которые зависят от характера введенного антигена (липополисахарида или бычьего сывороточного альбумина). Комплекс приведенных исследований дает основание предполагать, что выявленные стрессиндуцированные изменения реакций мозга на вводимые антигены, ассоциированные со снижением количества антителообразующих клеток в селезенке, значимы для развития иммуносупрессии, обусловленной электроболевым раздражением.

Ключевые слова: стресс, иммунная система, нервная система.

Gavrilov Y. V., Korneva E. A. Interaction of neuronal and immune systems during stress // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 1. P. 11–27. Research Institute of Experimental Medicine of the RAMS, St. Petersburg, 197376.

The present work represents the review of literature resources concerning central mechanisms of neuroimmune interactions during stress as well as the results of experiments carried on by the authors. The mechanisms of development of stress-induced immune dysfunctions are being discussed. The afferent and efferent ways of neuro-immune interactions are being observed. The data of investigations of brain reactions, in particular hypothalamic structures, to administration of different antigens and their alteration by stress stimuli are demonstrated.

The intensity of definite hypothalamic structures reactions to antigen injection after electric pain stimulation was shown to be decreased, their algorithm being changed and the quality of the changes depended on the nature of injected antigen (lipopolysaccharide or bovine serum albumin).

Complex of cited data suggest that the revealed stress-induced alterations in brain reactions to antigen administration associated with the decrease in the quantity of splenic antibody-producing cells are significant for immunosuppression development caused by electric pain stimulation.

Key words: immune system, neuronal system, stress.

ВВЕДЕНИЕ

В процессе жизнедеятельности человек постоянно подвергается воздействию физических, эмоциональных, психологических факторов, вызывающих стрессорные реакции, которые могут приводить к снижению активности защитных функций организма, вследствие чего повышается риск развития заболеваний инфекционной, аллергической и опухолевой природы. Известно, что под влиянием стрессорного воздействия (травма, операционное вмешательство, чрезмерное психоэмоциональное напряжение и т.д.) течение острых и хронических заболеваний отличается от их классического проявления. Поэтому поиск патогенетических механизмов особенности развития заболевания на фоне стресса является актуальной и необходимой задачей современной науки.

В последние годы большое внимание уделяется изучению эффектов и механизмов влияния стресса

на функции иммунной системы. Как выяснилось, стрессорное воздействие может оказывать стимулирующее или подавляющее влияние на функции иммунной системы, а следовательно, и на защиту организма от генетически чужеродных воздействий. Поскольку стресс является постоянной составляющей жизни человека и животных и влияние его на организм человека особенно велико при наличии экологически неблагоприятных факторов и социального напряжения, проблема «стресс и здоровье» приобретает особое значение. Стрессиндуцированное угнетение функции иммунной системы «открывает возможность» для развития заболеваний различной природы (инфекционных, аллергических, опухолевых). Именно поэтому изучение механизмов развития стрессиндуцированных дисфункций иммунной системы представляет существующий интерес, осо-

бенно актуальны исследования молекулярно-биологических аспектов этой проблемы.

Патофизиологические механизмы развития стресса широко исследуются. Согласно мнению G. Chrousos (1992), динамическое равновесие процессов, протекающих в организме, – гомеостаз, поддержание которого является непременным условием жизни, – может быть нарушено при действии стрессорных агентов разного рода. В ответ на стрессорное воздействие организм включает защитные реакции, способствующие развитию адаптивного ответа [28].

Согласно Chrousos G. P. and Gold P.W. (1992), в развитии ответа на стрессорное воздействие участвует нервная система, которая получает и интегрирует множественные нейросенсорные и нейрогуморальные сигналы, поступающие в ЦНС различными путями. Воздействие стрессорного характера приводит к развитию ряда поведенческих и физиологических изменений, названных Н. Selye (1936) «общим адаптационным синдромом» или стрессом.

Как известно, в механизмах реализации ответа на стрессорные воздействия участвуют и вегетативная нервная и эндокринная системы. Н. Selye (1936) впервые обнаружил участие глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников в этом процессе. Позднее было исследовано участие других гормонов и цитокинов в процессе реализации стрессиндуцированных изменений, в том числе функций иммунной системы. Появление молекулярно-биологических методов исследования позволило более детально изучить центральные механизмы этого процесса.

ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СТРЕССИНДУЦИРОВАННЫХ ДИСФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Как известно, стрессорное воздействие вызывает сложный комплекс нейрогуморальных изменений, которые влияют на активность клеток иммунной и нервной систем.

К основным проявлениям стресса относят повышение в крови уровня глюкокортикоидных гормонов (ГК), катехоламинов, количества гранулярных нейтрофилов, а также снижение массы тимуса [116, 14, 47]. Антиген, попадая в организм, сам по себе является стрессорным агентом, не только изменяющим функциональное состояние клеток иммунной системы, но и вызывающим сложный комплекс нейроэндокринных сдвигов [Bateman, 1989; Stenzel-Poor, 1999; 78, 137], в том числе повышение уровня ГК в крови [34].

При длительном и выраженном стрессе пролиферативная активность Т-клеток подавлена. Этот эффект наблюдали и у людей и в экспериментах на животных при психоэмоциональном, болевом, трав-

матическом, операционном и других видах стресса [85, 103].

Одним из важных механизмов реализации влияния стрессорного воздействия на иммунологические процессы является повышение супрессорной активности иммунокомпетентных клеток. В иммуносупрессивном эффекте участвует особая популяция Т-лимфоцитов – Т-регуляторные клетки [81, 87], которые наиболее чувствительны к действию ГК. Увеличение концентрации ГК в крови, характерное для стресс-реакции, может приводить к снижению активности Т-регуляторных клеток и, следовательно, к подавлению интенсивности иммунных реакций. Повышение уровня ГК, которое, в частности, характерно и для ответа организма на антиген [14], в свою очередь, может влиять на функции иммунной системы. В ряде работ установлено, что введение ГК приводит к ингибированию продукции ИЛ-2 и синтеза ИЛ-2 мРНК в Т-лимфоцитах селезенки и периферической крови, препятствуя связыванию трансактивирующих факторов гена ИЛ-2: AP-1 и NF-AT с соответствующими сайтами промотерной части гена [75, 84, 130, 56]. Известно, что стресс может оказывать выраженное негативное действие на формирование иммунного ответа клеточного типа в целом [120, 50] и на продукцию ИЛ-2 [68].

Mosmann и Coffmann (1989) показали, что среди клеток CD4 могут быть идентифицированы две группы клеток, которые известны как Th-1- и Th-2-клетки. Th-1-клетки секретируют главным образом ИЛ-2, ИЛ-12 и IFN- γ , которые стимулируют клеточный иммунный ответ. Th-2-клетки секретируют ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10, благодаря которым стимулируется гуморальный иммунный ответ. Hassig A. et al. (1996) предложили гипотезу, согласно которой стрессиндуцированное повышение содержания кортизола и дефицит DHEA (dehydroepiandrosterone – гормон коры надпочечников, антагонист кортизола) являются следствием недостатка ИЛ-2, ИЛ-12 и IFN- γ в организме и избытка ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 [80].

Известно, что стрессиндуцированные изменения функций иммунной системы, в том числе интенсивности клеточного и гуморального иммунного ответа, опосредованы через ЦНС, которая реализует свое влияние через гипоталамо-гипофизо-надпочечную и симпатoadреналовую системы [74, 65, 66]. Более детальные исследования показали, что стрессорные воздействия могут усиливать гуморальный иммунитет при подавлении клеточного иммунитета. Этот ответ обусловлен дифференциальным эффектом стрессорных гормонов – глюкокортикоидов и катехоламинов – на соотношение T-helper-1/T-helper-2-клеток type1/type2 и выделение цитокинов, что и обуславливает влияние стресса на динамику разви-

тия заболеваний инфекционной, аутоиммунной, аллергической или опухолевой природы [65].

Авторы предполагают, что интенсивное стрессорное воздействие вызывает увеличение содержания в крови глюкокортикоидных гормонов и приводит к повышению восприимчивости к инфекции или развитию опухолевого процесса в результате подавления активности клеток T-helper-1, но увеличивает устойчивость к развитию аутоиммунных заболеваний. Напротив, недостаточный ответ гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на такие воздействия приводит к снижению уровня глюкокортикоидных гормонов, что усиливает сопротивляемость к инфекционным и опухолевым заболеваниям, но увеличивает восприимчивость к связанным с активацией T-helper-1 аутоиммунным болезням типа тиреоидита Хашимото или ревматоидного артрита [66]. Подобные факты были выявлены у близких по гистосовместимости крыс линий Fischer и Lewis, для которых характерен высокий уровень реакции на стрессиндуцирующие воздействия, а также высокая сопротивляемость к инфекционным процессам и восприимчивость к аутоиммунным заболеваниям [82, 53]. Например, у больных с ревматоидным артритом отмечается центральный гипокортицизм средней степени, парадоксально нормальная 24-часовая экскреция кортизола и слабовыраженная глюкокортикоидная реакция на стресс, вызванный хирургической операцией. Таким образом, можно предположить, что дисфункция гипоталамо-гипофизо-надпочечной оси скорее фактически играет патогенетическую роль в развитии аутоиммунной болезни, чем является сопутствующим признаком. Это же может объяснять высокую вероятность развития аутоиммунных заболеваний в период после лечения гиперкортицизма, в послеродовой период, а также при незамещенной надпочечной недостаточности. Существуют и другие работы, в которых исследованы механизмы реализации реакций иммунной системы на стрессорные воздействия [6, 14, 54, 101].

Роль глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников в механизмах реализации ответа на стрессорное раздражение стала очевидной благодаря еще работам Н. Selye (1936). На их основе в современной патологической физиологии сформировалось мнение, согласно которому глюкокортикоидные гормоны и цитокины, в частности интерлейкин-1, играют определяющую роль в регуляции взаимодействия нервной и иммунной систем при стрессе. Однако ряд научных публикаций [1, 15 и др.] заставляют пересмотреть это положение.

Острый интерес представляют исследования И. Г. Акмаева, выполненные совместно с Национальным Институтом здоровья (Бетесда) США [1, 77]. Изучалось влияние стресса (острого и хроническо-

го), индуцированного введением антигена – липополисахарида (ЛПС), на активность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы крыс. Острый стресс моделировали однократным внутрибрюшинным введением ЛПС в дозе 250 мкг/100 г, а хронический – его длительным введением в нарастающих дозах от 25 до 250 мкг в течение 13 дней. Уровень активности составляющих нейроэндокринной оси оценивали по динамике экспрессии соответствующей мРНК (в паравентрикулярном ядре – мРНК КЛ (кортиколиберина), в гипофизе – мРНК проопиомеланокортина, являющегося предшественником АКТГ (адренокортикотропный гормон), в коре надпочечников – мРНК Пр-гидроксилазы), а также по уровню АКТГ и глюкокортикоидных гормонов в плазме крови.

При моделировании острого стресса наблюдали активацию всех звеньев нейроэндокринной оси, т.е. повышение экспрессии КЛ в нейронах PVN (паравентрикулярного ядра гипоталамуса), соответственно высокую экспрессию АКТГ в гипофизе и глюкокортикоидов в коре надпочечников, а также повышение уровня этих гормонов в крови. При хроническом стрессе был получен парадоксальный эффект: экспрессия КЛ в PVN резко угнеталась, в то время как экспрессия АКТГ в гипофизе и глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников сохранялась на том же уровне, что и при остром стрессе. Подобная картина наблюдается и при ряде хронических воспалительных аутоиммунных заболеваний, таких, как артрит, вызванный введением адьюванта, системная красная волчанка и аллергический энцефаломиелит [78, 79, 115]. Подавление синтеза КЛ в этих случаях может быть связано как с длительным ингибиторным действием глюкокортикоидов, уровень которых в крови повышен, так и с дисбалансом нейротрансмиттеров в гипоталамусе [51, 78, 79]. При подавлении синтеза КЛ – нейрогормона гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси – отмечается парадоксальная активация ее гипофизарно-надпочечникового звена.

В исследованиях Е. А. Корневой и Е. Г. Рыбакиной с соавт. (2000) [15] выявлены ранее неизвестные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем при стрессе.

Современные данные позволяют рассматривать IL-1 как медиатор взаимодействия нервной и иммунной систем, активирующий глюкокортикоидную функцию гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы и играющий важную роль в развитии стрессорной реакции [33, 63, 90, 91, 114]. Тем не менее данные литературы об участии иммунорегулирующих цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ) в реализации стрессиндуцирующих реакций иммунной системы противоречивы: есть сведения как о стимуляции, так и о подавлении их продукции

и изменении уровня их в крови при стрессе [42, 61, 63, 90, 91].

Исследование эффектов действия иммуностимулирующего – ротационного и иммуносупрессивного – комбинированного (холодовой стресс с последующей иммобилизацией) стресса на комплекс показателей, в том числе процесс трансдукции сигнала IL-1 по сфингомиелиновому пути в тимоцитах и клетках коры головного мозга мышей [15], позволило выявить ряд существенных фактов.

Комбинированное стрессорное воздействие (в отличие от ротационного стресса) приводит к выраженным изменениям со стороны тимико-лимфатической системы: снижению массы тимуса (в 1,9 раза) и селезенки (в 1,36 раза). В слизистой желудка образуются эрозии ($11,3 \pm 2,6$ на мышь). Происходит падение количества антителообразующих клеток селезенки и титров антител в крови мышей, т. е. комбинированный стресс приводит к развитию значительной супрессии гуморального иммунного ответа.

Вместе с тем повышение уровня кортикостерона и IL-1 α в крови стрессированных животных наблюдалось после окончания как иммуносупрессивного (в течение 2 ч), так и иммуностимулирующего стрессорного воздействия (в течение 1 ч).

Таким образом, при развитии стрессиндуцирующих эффектов противоположного характера – иммуностимулирующих или иммуносупрессирующих – наблюдается повышение уровня глюкокортикоидных гормонов и ИЛ-1 в крови. Иначе говоря, корреляции между характером реакции иммунной системы на стрессорное воздействие и этих гуморальных составляющих реакций на стресс не наблюдается. В то же время при определении активности пролиферации лимфоидных клеток в короткоживущей культуре, при стимуляции ИЛ-1, обнаружено различие в характере эффектов, развивающихся после применения ротационного и комбинированного воздействия. При иммуностимулирующем стрессе происходит активация процесса пролиферации лимфоидных клеток на регуляторный сигнал (ИЛ-1), а при комбинированном стрессе реакция угнетается и становится ниже, чем у контрольных животных. Складывается впечатление, что характер реакций на стрессорный агент формируется на уровне рецепции регуляторного сигнала (ИЛ-1) на мембране лимфоидных клеток. Анализ этих процессов, в частности определение интенсивности прохождения сигнала ИЛ-1 от мембраны клетки по сфингомиелиновому пути [62, 98], обнаружил, что комбинированный стресс у мышей, вызывающий развитие выраженной иммуносупрессии, приводит к подавлению процесса передачи сигнала по сфингомиелиновому пути в лимфоидных клетках и мембранной фракции коры головного мозга нестрессированных мышей, в

то время как иммуностимулирующий ротационный стресс вызывает активацию этого процесса. То есть изменения активности нейтральной сфингомиелиназы (H-SM) в мембранах клеток коры головного мозга и лимфоидных клеток у стрессированных мышей коррелируют с изменениями пролиферативной активности тимоцитов под действием IL-1 β .

Необходимо подчеркнуть, что активность прохождения сигнала по сфингомиелиновому пути определяется лиганд-рецепторными взаимоотношениями и при блокировании рецепторов к ИЛ-1 первого типа с помощью антирецепторов, а также у накаутных животных, у которых отсутствуют рецепторы первого типа к ИЛ-1, происходит блокада прохождения сигнала ИЛ-1 по сфингомиелиновому пути.

Таким образом, приведенные результаты не только демонстрируют участие сфингомиелинового пути трансдукции сигнала IL-1 β в нервной ткани и лимфоидных клетках в механизмах развития стрессиндуцированных изменений функций иммунной системы, но и проясняют ответ на вопрос о механизмах формирования различных – стимулирующих и супрессирующих – реакций иммунной системы на аппликацию стрессорных агентов, а именно демонстрируют определяющую роль изменения рецепторного аппарата клетки, а следовательно, лиганд-рецепторных взаимоотношений в этом процессе.

Несмотря на то, что механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем при стрессе активно исследуются, требуется дальнейшее их изучение.

ГИПОТАЛАМУС – ЦЕНТРАЛЬНОЕ ЗВЕНО РЕАЛИЗАЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ ПРИ СТРЕССЕ

В центральных механизмах реализации реакции на стресс участвуют различные отделы ЦНС: гипоталамус и стволовая часть мозга, нейроны паравентрикулярного ядра (PVH) гипоталамуса и CRF, нейроны парагигантоклеточного и парабранхиального ядер медуллы, locus ceruleus (LC) «синее пятно» и другие, в основном норадренергические (NE), группы клеток медуллы и LC /NE-симпатической системы [46, 44, 89, 106]. Основные стрессреализующие структуры мозга взаимодействуют и с другими отделами ЦНС, включая амигдалу и гиппокамп, мезокортиколимбическую допаминергическую систему, аркуатное ядро, рафостриарную систему [52, 128, 59, 126]. Все эти элементы, а также гормональные системы, включая продукцию кортикотропинрелизинг фактора (CRF), выделение аргинина-вазопрессина, активируются при стрессе. Реакции стрессреализующей системы мозга обуславливают активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпа-

тоадрено-медуллярной и парасимпатической систем [52, 78, 123, 132, 101, 138].

Учитывая сетевую организацию ЦНС и тесные взаимосвязи различных отделов мозга с центром регуляции висцеральных функций – гипоталамусом, можно полагать, что экспериментальное воздействие достаточной силы и длительности на любую структуру мозга приведет к изменению функциональной активности гипоталамуса и всего нейроиммунорегуляторного аппарата в целом, создавая условия для развития дисфункций иммунной системы [18, 19].

Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что на интенсивность реакций иммунной системы могут оказывать влияние различные отделы головного мозга [20, 26, 57, 58, 59, 60, 71, 72, 112]. Ключевым звеном центрального аппарата нервной регуляции иммунной системы является гипоталамус.

Как известно, гипоталамические нейроны получают информацию различной модальности о состоянии внутренних органов, а также воспринимают изменения ряда физико-химических параметров крови [25]. Относительно высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в арахноидальных сплетениях [2] определяет возможность поступления информации, в частности, в околожелудочковые гипоталамические структуры гуморально [Besedovsky et al., 1981; 35, 108]. Гипоталамические нейроны имеют рецепторы к регуляторным факторам: нейротрансмиттерам, нейропептидам, гормонам, цитокинам [125, 69, 95 и др.]. В гипоталамусе имеются нейроны, продуцирующие регуляторные пептиды, нейрогормоны и рилизинг-факторы для эндокринных желез, функции которых регулируются этим отделом мозга [14, 40, 139, 135, 102, 83].

К настоящему времени сформировалось представление о двух возможных путях передачи эфферентной информации от нервной системы к иммунной: гуморальным путем и через нервные волокна, иннервирующие иммунокомпетентные органы. В составе нервных путей вегетативной нервной системы содержатся и нейропептидные волокна [99, 76, 37, 96]. Основным звеном, реализующим влияния ЦНС на иммунную систему, является гипоталамус [70, 135]. Другие отделы ЦНС также участвуют в регуляции функций иммунной системы, однако это участие преимущественно опосредовано через влияние на функции гипоталамуса. Гипоталамические гормоны – окситоцин и вазопрессин – оказывают иммуномодулирующее влияние [139, 83]. Модуляция функций иммунной системы опосредуется гипоталамо-гипофизарной системой, участвующей в гормональной регуляции работы иммунокомпетентных органов и клеток [122, 118, 38, 105, 40, 135].

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Известно, что стресс может стимулировать или подавлять активность иммунной системы, причем характер эффекта зависит от интенсивности и длительности стрессирующего воздействия, а также от исходного функционального состояния организма [23, 32, 3, 114]. Стимулирующий эффект стрессорного воздействия наблюдается, главным образом, при кратковременных, адаптивных формах стресса. При действии сильных раздражителей или при длительном воздействии раздражителей средней силы стресс может переходить в дистресс – реакцию негативного характера, наступающую в тех случаях, когда адаптации к данной ситуации не происходит [116].

Интенсивность и характер изменений иммунологических процессов при стрессе в большей мере зависит от особенностей психоэмоционального статуса, функциональной активности естественной антистрессорной системы, предохраняющей организм от избыточной реакции и развития стрессиндуцированных повреждений [23, 16, 28]. При внешне одинаковых эмоционально-стрессорных ситуациях у различных индивидов возникает психоэмоциональное напряжение различной силы и длительности, что определяет развитие различных фаз стресса: физиологический стресс, стресс переходных состояний, патологический стресс.

В процессе изучения изменений функций иммунной системы при психоэмоциональном стрессе накоплено большое количество клинических и экспериментальных данных [8, 10, 3, 113, 73, 59, 100], при этом результаты иммунологических исследований противоречивы.

У людей, переживающих психоэмоциональный стресс средней степени, констатированы кратковременные изменения показателей функций иммунной системы и сохранение компенсированного состояния в стрессорной и постстрессорной ситуациях.

Так, по данным J. Palmblood (1981), у студентов со стабильным психоэмоциональным статусом показатели функций иммунной системы и неспецифической противомикробной резистентности в период экзаменационной сессии остаются в пределах нормы или незначительно повышаются. В этот период у студентов может повышаться число В-лимфоцитов и увеличивается уровень иммуноглобулинов в крови при незначительном снижении числа Т-лимфоцитов [133]. Выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов при кратковременном психоэмоциональном стрессе, связанном с подготовкой к выполнению письменной экзаменационной работы [100].

Исследования, проведенные Glaser et al. (1990) по анализу уровня ИЛ-2 мРНК и ИЛ-2 в Т-лимфоци-

тах периферической крови человека при психоэмоциональном стрессе (экзамены у студентов), выявили подавление экспрессии гена ИЛ-2 в лимфоцитах крови и снижение продукции ИЛ-2. Период экзаменов состоял из трехдневных циклов, включавших подготовку к экзамену и экзамен на третий день. Кровь у исследуемой группы людей забирали в спокойное время и в день экзамена, т. е. по окончании трехдневного цикла. Анализ проводили в культуре лимфоцитов на фоне стимуляции клеток КонА. Ранее было показано, что во время экзаменов снижается уровень содержания в крови γ -интерферона. В дальнейшем эти же авторы на модели эмоционального стресса у студентов изучали экспрессию протоонкогенов: *c-myc* и *c-myb*, принимающих участие в процессах пролиферации Т-лимфоцитов [113]. Оказалось, что при эмоциональном стрессе происходит снижение синтеза *c-myc* и *c-myb* мРНК, что косвенно влияет на экспрессию гена ИЛ-2 через трансфакторную систему (Glaser et al., 1993).

При психоэмоциональном напряжении у здоровых людей наблюдается изменение степени активности натуральных киллеров. Так, активность натуральных киллеров повышается и сохраняется в течение 5 мин после завершения напряженной умственной работы [36, 55]. После выполнения первого парашютного прыжка или при ожидании плановой операции грыжесечения значительно снижается активность натуральных киллеров с последующим восстановлением ее через несколько недель [30].

Учитывая высокую информативность показателей, характеризующих изменения активности функций иммунной системы, считают, что функциональные тесты являются наиболее адекватными для оценки эффектов действия физиологического или патологического стресса [15, 21].

Несмотря на большое количество работ, свидетельствующих об изменении функций иммунной системы при психоэмоциональном стрессе, возникают затруднения, связанные с отсутствием учета возможных эмоциональных и инфекционных факторов, влияющих на иммунологические процессы. Поэтому изучение влияния стрессорных воздействий на изменение функций иммунной системы целесообразно проводить на максимально однородных экспериментальных животных при стандартизированных условиях и воздействиях.

Для изучения центральных механизмов стрессиндуцированных нарушений функций иммунной системы применяют разнообразные виды стрессорных воздействий, наиболее часто – иммобилизационное, психоэмоциональное и электробоевое.

ЭФФЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Иммобилизационный стресс, как было показано в ряде работ, оказывает иммуносупрессирующее действие [14, 120, 5 и др.]. Так, иммобилизационный стресс у мышей, инфицированных вирусом гриппа, подавляет клеточный иммунитет [120]. При иммобилизации в течение 16 ч при комнатной температуре, проводимой за 1 день до инфицирования вирусом гриппа, авторы наблюдали снижение содержания ИЛ-2 в клетках медиастиальных лимфатических узлов и селезенки. Увеличение количества стрессорных циклов от 4 до 14 ведет к более выраженному понижению содержания ИЛ-2 в этих клетках. В работах О.И. Головки и др. (1996), Е. А. Корневой и др. (1997) наблюдали существенное снижение количества ИЛ-2 (29,7%) в лимфоцитах, стимулированных аппликацией митогена Конканвалина А (КонА) и рекомбинантного ИЛ-2, и экспрессии гена ИЛ-2, по количеству ИЛ-2 мРНК в Т-лимфоцитах селезенки мышей, подвергшихся иммобилизационному стрессу.

Аналогичный по своему характеру эффект наблюдается и при введении одного из цитостатиков – циклоспорина А, проявившийся в подавлении на 94% стимулированного КонА синтеза ИЛ-2 мРНК в Т-лимфоцитах селезенки мышей.

На экспериментальной модели эмоционального стресса, вызванного изоляцией поросят от своих матерей, показано увеличение базального уровня кортизола и снижение пролиферации лимфоцитов крови, а также повышение содержания ИЛ-1 β , АКТГ в гиппокампе, снижение уровня КЛ в гипоталамусе и его повышение в амигдале [88].

Иммобилизация прогностически устойчивых к стрессу животных не отражается на количестве циркулирующих лимфоцитов, тогда как аналогичное воздействие на прогностически неустойчивых к стрессу животных вызывает значительное снижение численности лимфоцитов и глубокое устойчивое угнетение механизмов неспецифической противоинойфекционной резистентности, в частности фагоцитоза, т.е. предрасположенность к психоэмоциональному стрессу может являться основой снижения противоинойфекционной резистентности [3].

ЭФФЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Существует связь между интенсивностью иммунного ответа и особенностями психоэмоционального статуса, который, в свою очередь, зависит от преобладания активности определенных нейромедиаторных систем в структурах головного мозга. Активно

изучается роль нейротрансмиттерных систем мозга, участвующих в механизмах взаимодействия нервной и иммунной систем, в частности дофаминергической и серотонинергической.

Известно, что дофамин оказывает иммуностимулирующее, а серотонин – иммуносупрессорное влияние на функции иммунной системы [8]. Формирование и реализация агрессивного поведения определяются активацией дофаминергических нигростриатной и мезолимбической систем мозга при одновременном снижении активности рафостриатной серотонинергической системы. Участие этих нейромедиаторов в регуляции функций иммунной системы обуславливает соответственно повышение интенсивности иммунного ответа у агрессивных мышей. Наряду с изменениями активности дофаминергической системы в различных отделах мозга, изменяется уровень серотонина и его метаболизм в ядрах шва и иннервируемой им дофаминергической черной субстанции. Повышение иммунного ответа при агрессивном поведении аналогично эффекту действия агонистов дофаминовых рецепторов второго типа (ДА2-рецепторы). При агрессивной форме поведения применение агониста ДА2-рецепторов вызывает еще более значительное повышение иммунного ответа. Введение агониста ДА2-рецепторов субмиссивным по типу поведения мышам приводит к увеличению иммунного ответа до уровня реакции мышей-агрессоров [10]. Важно отметить, что при активации дофаминергической системы не тип поведения изменялся. Эти данные могут свидетельствовать об отсутствии непосредственной зависимости величины иммунного ответа от типа поведения и обнаруживают зависимость от изменений нейротрансмиттерного паттерна в структурах нейроиммунорегуляторного аппарата, вовлеченных и в процесс формирования поведенческой реакции.

На модели эмоционального конфликта показано, что у агрессивных мышей активация серотониновых 5-НТ1А-рецепторов при помощи ДПАТ (di-n-propylamino tetralin – агонист серотониновых рецепторов) угнетает иммунный ответ, тогда как блокада серотониновых 5-НТ2А-рецепторов приводит к его повышению. Авторы полагают, что полученные эффекты могут быть связаны с вовлечением различных серотониновых рецепторов в процесс формирования агрессивной и субмиссивной форм поведения [11]. У мышей, проявивших агрессивное поведение в тесте конфронтации, усиливался метаболизм серотонина в ядрах шва. При продолжении конфронтации в ядрах шва и в черной субстанции понижается содержание метаболита серотонина – 5-ОИУК. Этот период совпадает с повышением интенсивности иммунного ответа на эритроциты барана, что может быть связано со снижением иммуносупрессивных

регуляторных влияний серотонинергической системы с сопряженной активацией дофаминергической нигростриатной системы, оказывающей активирующие влияния на синтез антител в ответ на введение антигена. У субмиссивных мышей повышается содержание серотонина в хвостом ядре, миндалине, гиппокампе, черной субстанции и гипоталамусе. По мере продолжения конфронтации нарастает уровень серотонина в этих отделах мозга, входящих в структуру центрального нейроиммунорегуляторного аппарата [10]. Показано, что при проявлении субмиссивного и агрессивного поведения происходят различные по своей направленности изменения активности серотонинергических структур в ряде отделов мозга. У людей обнаружено снижение активности серотонинергической медиации, а также изменение иммунологических процессов при суггестивной психической и мышечной релаксации [22, 31, 138].

Таким образом, активность иммунной системы зависит от психоэмоционального состояния. Предполагается, что основным центральным экстраиммунным механизмом реализации процесса психо-нейроиммунотуляции является формирование соответствующего нейротрансмиттерного паттерна в структурах мозга [9].

Для усиления психоэмоционального стрессорного воздействия в экспериментальной практике применяют электроболевое раздражение (модель эмоционально-болевого стресса), при определенных характеристиках которого наблюдается иммуносупрессивный эффект.

ЭФФЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОБОЛЕВОГО РАЗДРАЖЕНИЯ НА ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Электроболевое раздражение животного (модель эмоционально-болевого стресса) чаще всего оказывает иммуносупрессивный эффект, хотя в качестве раздражителя применяется ток различной силы, продолжительности и частоты (0,3–2 мА, от 15 до 60 мин).

Brenner G.J. and Moynihan J.A. (1997), исследуя эффект электроболевого раздражения (0,3 мА) после введения вируса герпес HSV-1 мышам, наблюдали снижение уровня антител к IgM anti-HSV и повышение количества инфицированных мышей. Persons J. H. et al. (1995) показали, что электроболевое раздражение может способствовать развитию бронхиальной астмы у крыс. У мышей-самок C57BL/6 после электроболевого раздражения уровень кортикостерона в плазме крови значительно повышается (на 1,7, особенно на 3-й день), отмечается снижение цитотоксической активности натуральных киллеров (NK-клеток) селезенки, лимфокин-активированных киллеров селезенки, цитотоксических Т-лимфоци-

тов и количества рецепторов на мембране НК-клеток селезенки. Транскрипция мРНК гранзима А и перфорина снижается у мышей не только после электроболевого раздражения, но и после пребывания в контейнере для проведения экспериментов [94]. Подобные исследования проведены и другими авторами. Shanin S. N. et al. (2005) показали снижение цитотоксической активности НК-клеток при электроболевом раздражении у крыс, причем интенсивность этого снижения зависела от силы стрессорного воздействия. Shurin M. R. et al. (1995) выявили снижение пролиферативной активности клеток селезенки даже после кратковременного (5 сек) электроболевого раздражения.

Электроболевое раздражение ведет к супрессии ЛПС индуцированной продукции большинства цитокинов селезенки. Трансекция селезеночного нерва или адреналэктомия не приводят к блокированию развития иммуносупрессии. Однако сочетание этих манипуляций значительно снижает интенсивность эффектов стресса на продукцию цитокинов [101].

Изучение центральных проявлений этих процессов с использованием молекулярно-клеточных методов, с помощью которых возможно регистрировать изменения степени активации клеток мозга, позволяет выяснить, какие клетки и структуры мозга участвуют в механизмах реализации реакций на стрессорные воздействия. Наиболее ранние изменения метаболизма в клетках мозга на внешние воздействия выражаются в экспрессии протоонкогена *c-fos* мРНК и его продукта – *c-Fos* белка, которые являются маркерами активации этих клеток [Imaki et al., 2000; 45, 93 и др.].

Эффекты действия ЭБР (электроболевое раздражение) на функции иммунной системы изучаются много лет [111, 121, 43, 48, 101, 94, 119, 49], но попытка анализа центральных механизмов развития стрессиндуцированного снижения интенсивности иммунного ответа предпринята впервые [4]. Оценивались интенсивность иммунного ответа на ЛПС или БСА (бычий сывороточный альбумин) (через 7 дней), а степень активации гипоталамических структур – в индуктивной фазе иммунного ответа (через 2 ч после введения антигенов).

Анализ изменений интенсивности иммунного ответа после сочетанного применения ЭБР и введения антигенов различной степени иммуногенности обнаружил снижение интенсивности иммунного ответа (по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке крысы) на введение ЛПС или БСА после электроболевого раздражения (рис. 1, 2). Снижение интенсивности иммунологических реакций после сочетания ЭБР и введения антигена показано и в других исследованиях. Так, Meltzer J. C. et al. (2004) показали, что ЭБР ведет к супрессии интенсивности

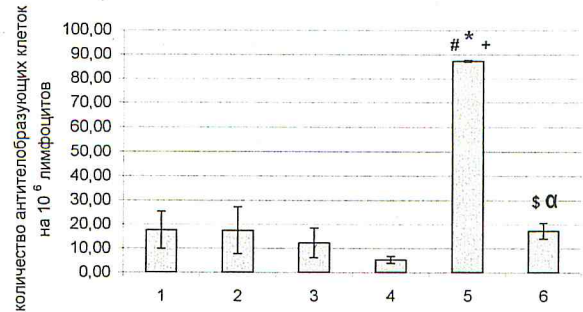


Рис. 1. Количество антителообразующих клеток к липополисахариду, введенному после электроболевого раздражения.

По оси абсцисс: количество антителообразующих клеток: 1 – у intactных животных, после: 2 – введения физиологического раствора, 3 – электроболевого раздражения и введения физиологического раствора, 4 – электроболевого раздражения и введения липополисахарида, 5 – введения липополисахарида, 6 – электроболевого раздражения и введения липополисахарида. По сравнению с количеством антителообразующих клеток у животных: intactных – # $P < 0,005$; после: введения физиологического раствора – * $P < 0,005$; электроболевого раздражения и внутривенного введения физиологического раствора – * $P < 0,005$; электроболевого раздражения – ^s $P < 0,05$; введения липополисахарида – ^α $P < 0,0007$

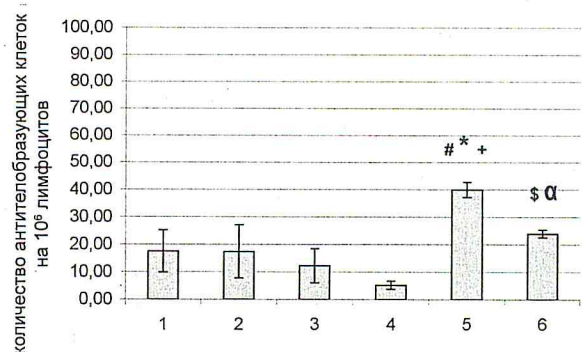


Рис. 2. Количество антителообразующих клеток к бычьему сывороточному альбумину, введенному после электроболевого раздражения.

По оси абсцисс: количество антителообразующих клеток: 1 – у intactных животных, после: 2 – введения физиологического раствора, 3 – электроболевого раздражения и введения физиологического раствора, 4 – электроболевого раздражения и введения бычьего сывороточного альбумина, 5 – введения бычьего сывороточного альбумина, 6 – электроболевого раздражения и введения бычьего сывороточного альбумина. По сравнению с количеством антителообразующих клеток у животных: intactных – # $P < 0,005$; после: введения физиологического раствора – * $P < 0,005$; электроболевого раздражения и внутривенного введения физиологического раствора – * $P < 0,005$; электроболевого раздражения – ^s $P < 0,05$; введения бычьего сывороточного альбумина – ^α $P < 0,0007$

ЛПС индуцированной продукции большинства провоспалительных цитокинов в селезенке.

Поскольку количество *c-Fos*-позитивных клеток в гипоталамических структурах у контрольных животных (после введения физиологического раствора, ложного ЭБР или введения физиологического

раствора после ЭБР) различно, для сравнительной оценки степени активации структур гипоталамуса определяли относительные коэффициенты активации (ОКА) гипоталамических структур, что позволило оценить степень их сравнительной активации после различных воздействий.

Несмотря на то, что примененные воздействия, как антигенной, так и не антигенной природы, активируют гипоталамические структуры, сочетание ЭБР и введения антигена (ЛПС или БСА) приводит к снижению интенсивности реакций исследуемых структур гипоталамуса на эти антигены. Как выяснилось, характер изменений паттерна активации гипоталамических структур на введение антигенов после ЭБР зависит от природы вводимого антигена.

Так, снижение степени активации гипоталамических структур после сочетанного воздействия ЭБР и ЛПС наблюдается в АНН, PVH, LHA, VMH, а после сочетания ЭБР и введения БСА – в LHA-25, VMH, DMH. Степень относительной активации всех исследуемых гипоталамических структур (АНН, PVH, LHA, DMH, VMH, PH) (рис. 3) на введение ЛПС снижается после ЭБР, причем наиболее выраженные изменения характерны для реакций PVH, LHA-28 (рис. 4). Стрессиндуцированное снижение степени относительной активации гипоталамических структур на введение БСА наиболее выражено

в PVH, LHA, VMH и менее выражено в DMH, PH (рис. 5).

Следует отметить, что после сочетанного применения ЭБР и введения ЛПС или БСА интенсивность реакции снижается в LHA и VMH, а, как известно, эти структуры гипоталамуса принимают участие в регуляции иммунологических реакций – цитотоксической активности натуральных киллеров [107, 136, 109]. Кроме того, данные структуры относятся к числу центральных регулирующих структур симпатической нервной системы, которая, по мнению Meltzer J. C. (2004), играет ключевую роль в реализации стрессиндуцированной иммуносупрессии.

Сравнение степени активации гипоталамических структур после сочетанного воздействия ЭБР и различных антигенов (ЛПС или БСА) выявило более выраженное снижение интенсивности реакции в PVH и VMH на введение ЛПС, чем на введение БСА. Снижение количества АОК селезенки после ЭБР так же более выражено на введение ЛПС (80,2%), чем на введение БСА (40%).

Наблюдаемые различия могут быть связаны с тем, что ЛПС вызывает индукцию цитокинов, активирующих механизмы врожденного и приобретенного иммунитета [131, 97, 12]. После электроболевого раздражения происходит синтез и выброс в кровь провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-α) и глюкокортикоидных гормонов. В таких ус-

Формулы коэффициентов относительной активации гипоталамических структур

Формула 1

Относительный коэффициент активации при внутривенном введении антигена (липополисахарида или бычьего сывороточного альбумина)

$$= \frac{\text{Количество c-Fos-позитивных клеток после введения антигена (ЛПС или БСА)}}{\text{Количество c-Fos-позитивных клеток после введения физиологического раствора}}$$

Формула 2

Относительный коэффициент активации при электроболевым раздражении

$$= \frac{\text{Количество c-Fos-позитивных клеток после электроболевого раздражения}}{\text{Количество c-Fos-позитивных клеток после ложного электроболевого раздражения}}$$

Формула 3

Относительный коэффициент активации при электроболевым раздражении, сочетанном с внутривенным введением антигена (липополисахарида или бычьего сывороточного альбумина)

$$= \frac{\text{Количество c-Fos-позитивных клеток после электроболевого раздражения, сочетанного с введением антигена (ЛПС или БСА)}}{\text{Количество c-Fos-позитивных клеток после электроболевого раздражения, сочетанного с введением физиологического раствора}}$$

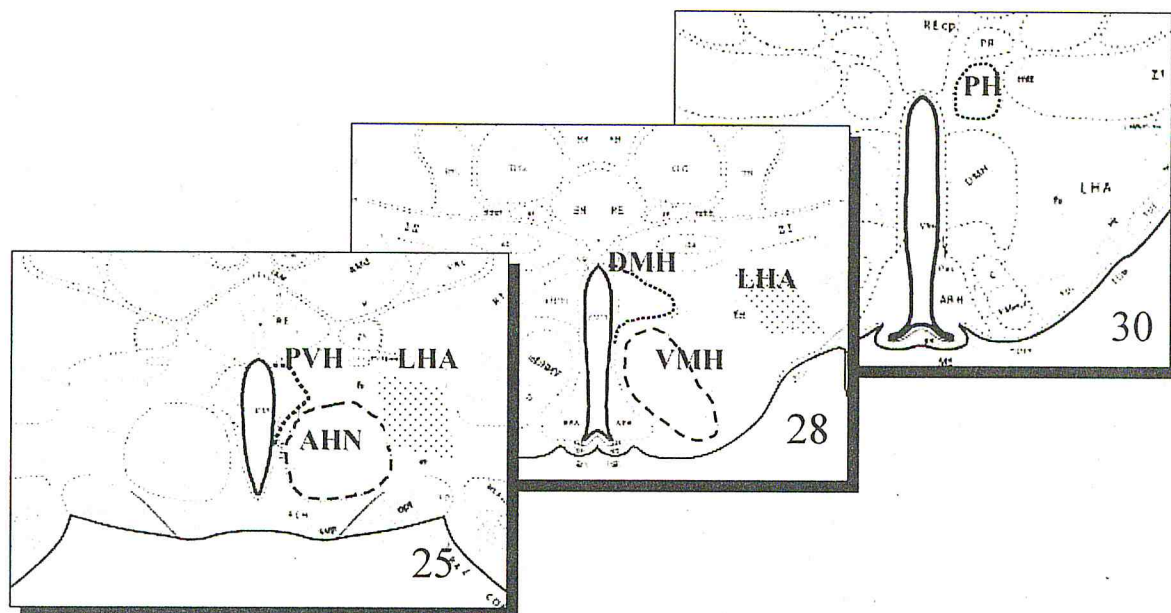


Рис. 3. Локализация ядер и полей гипоталамуса, клетки которых реагируют на введение антигенов. Схемы срезов мозга крысы на 25, 28 и 30 уровнях согласно атласу Swanson'a (1992). AHN – переднее ядро гипоталамуса; PVH – паравентрикулярное ядро гипоталамуса; LHA – латеральное гипоталамическое поле; DMH – дорзомедиальное ядро гипоталамуса; VMH – вентромедиальное ядро гипоталамуса; PH – заднее гипоталамическое поле

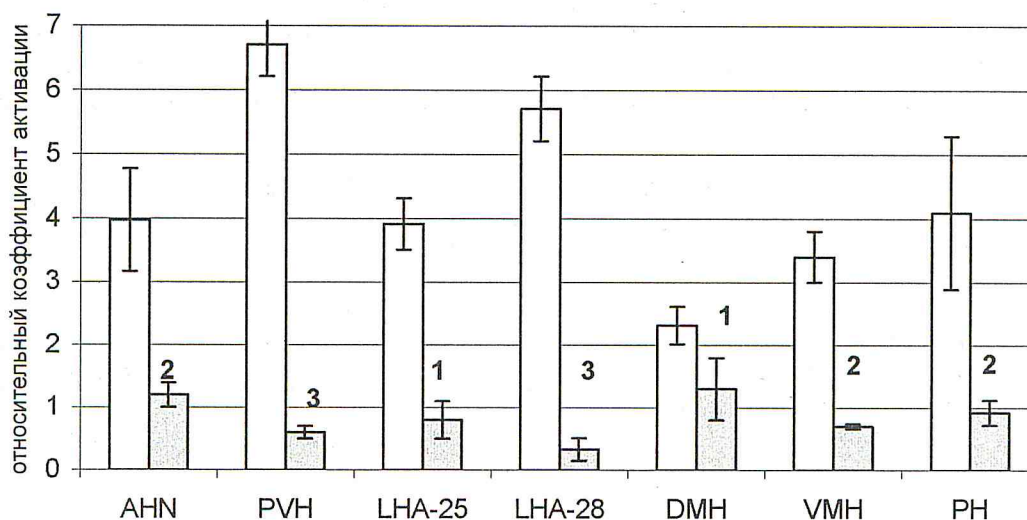


Рис. 4. Относительные коэффициенты активации гипоталамических структур крыс после электрошолевого раздражения и последующего введения липополисахарида. Относительные коэффициенты степени активации после: внутривенного введения липополисахарида (светлые столбики), сочетанного применения электрошолевого раздражения и введения липополисахарида (темные столбики).

По оси абсцисс: структуры гипоталамуса: 1 – $P < 0,02$; 2 – $P < 0,005$; 3 – $P < 0,0004$ по сравнению с относительным коэффициентом активации гипоталамических структур крыс после внутривенного введения липополисахарида

ловиях реакция на ЛПС не может быть реализована полноценно [101]. В свою очередь, БСА активирует функции иммунной системы по Т-зависимому пути. Не исключено, что особенности механизмов реализации реакций иммунной системы на примененные антигены в большой степени обуславливают различия влияния ЭБР на реакции нервной и иммунной систем на эти антигены.

Таким образом, интенсивность реакций гипоталамических структур и количества АОК селезенки снижается после сочетанного воздействия ЭБР и введения антигенов (ЛПС или БСА), что дает основание предположить, что наблюдаемые эффекты взаимосвязаны, хотя эти данные и не позволяют утверждать существование причинно-следственной связи.

Ряд исследований подтверждают взаимосвязь изменений реакций активации гипоталамических

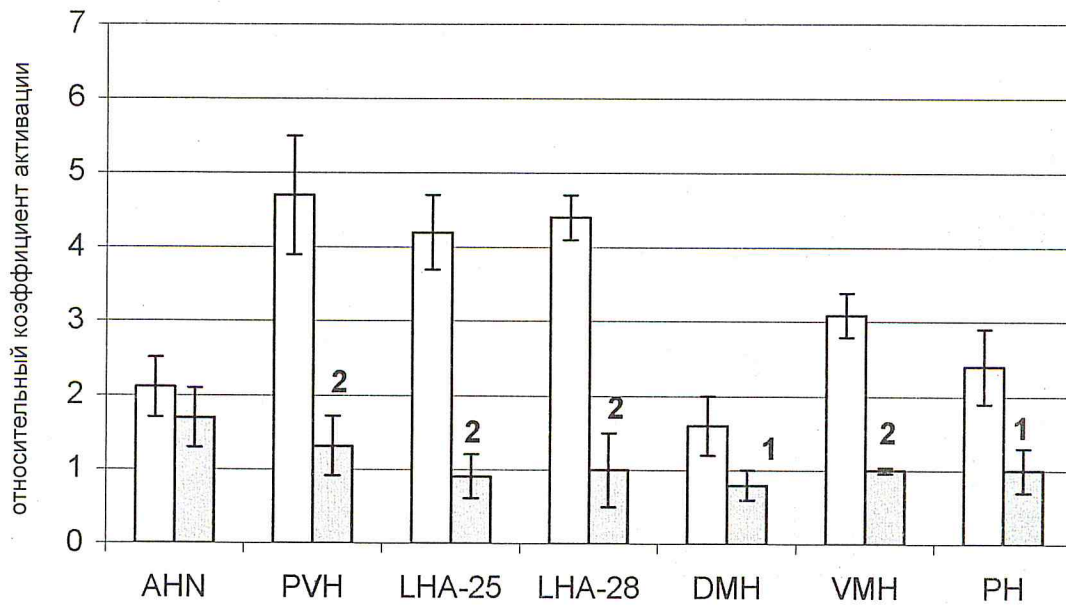


Рис. 5. Относительные коэффициенты активации гипоталамических структур крыс после электрошолевого раздражения и последующего введения бычьего сывороточного альбумина. Относительные коэффициенты степени активации после: внутривенного введения бычьего сывороточного альбумина (светлые столбики), сочетанного применения электрошолевого раздражения и внутривенного введения бычьего сывороточного альбумина (темные столбики). По оси абсцисс: структуры гипоталамуса: 1 – $P < 0,02$; 2 – $P < 0,002$ по сравнению с относительным коэффициентом активации в гипоталамических структурах крыс после внутривенного введения бычьего сывороточного альбумина

структур и интенсивности иммунного ответа после ЭБР. Так, в работе Shanin S. N. et al. (2005) выявлена корреляция между степенью снижения цитотоксической активности НК-клеток селезенки и повышением количества c-Fos-позитивных клеток в гипоталамических структурах крысы через 2 ч после ЭБР. Облучение определенных участков кожи животного токами крайне высокой частоты приводит к нормализации цитотоксической активности НК-клеток селезенки и снижению уровня активации гипоталамических структур в этих условиях. Данные результаты свидетельствуют о существовании корреляционной зависимости между изменениями, развивающимися после ЭБР в нервной и иммунной системах.

Как известно, Крыжановским Г. Н. (1997) предложена концепция «патологии нервной регуляции», предполагающая возможные механизмы развития нарушений вегетативных функций нейрогенного происхождения, приводящих к нарушению функции различных органов и систем, в том числе и иммунной (вегетативные и дизэнцефальные синдромы) [18]. Тяжелый психоэмоциональный стресс является одной из причин развития нейрогенного иммунодефицита, а также эндокринопатий, патологии висцеральных органов, которые могут усиливать степень выраженности вторичного иммунодефицита [17, 19].

В последние годы появились единичные работы, посвященные анализу центральных механизмов развития стрессиндуцированного снижения интенсивности иммунного ответа. В работе Meltzer J. C.

(2004) показана роль симпатической нервной системы в механизмах его развития. Так, продемонстрировано, что после сочетанного применения ЭБР и введения ЛПС снижается уровень ИЛ-1 и TNF- α в селезенке крыс. Пересечение селезеночного нерва, сочетанное с адреноэктомией, отменяет снижение уровня этих цитокинов, но каждое из этих воздействий в отдельности не вызывает его отмены.

Таким образом, на основании комплекса имеющихся данных можно представить себе последовательность развития изменений процесса взаимодействия нервной и иммунной систем после стрессорного воздействия.

Предполагается, что основным «носителем» афферентной информации при гуморальном пути передачи от иммунной системы к нервной являются цитокины [39, 134, 40].

Известно, что повышение уровня цитокинов в крови ведет к активации гипоталамических структур [127, 41, 129]. Однако после стрессорного воздействия, несмотря на то, что в крови определяется повышение количества цитокинов, активация клеток иммунной и нервной систем резко снижена, поскольку в этих условиях нарушаются лиганд-рецепторные взаимодействия, обуславливающие степень возможной активации этих клеток, и изменяется интенсивность процесса передачи сигнала от мембраны в клетку (ИЛ-1) по сфингомиелиновому пути (рис. 6, 7) [114, 92].

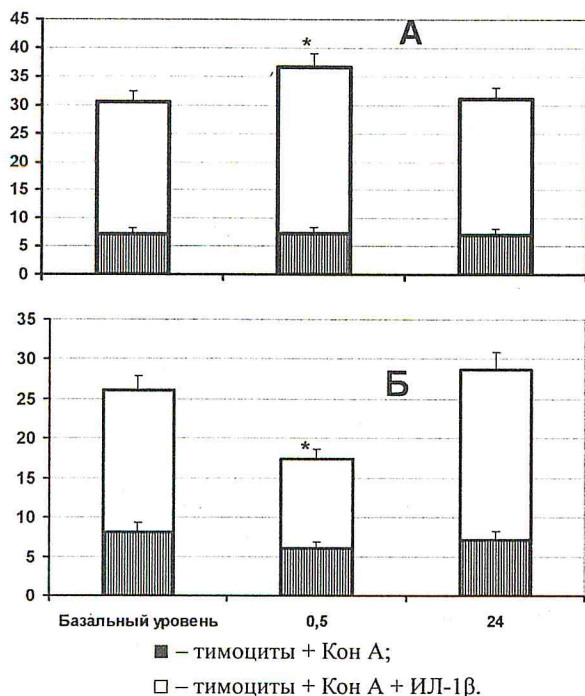


Рис. 6. Влияние ротационного (А) и комбинированного (Б) стрессорных воздействий на интенсивность реакции бласттрансформации мышечных тимоцитов при действии препарата ИЛ-1β.

По оси абсцисс – время после окончания стрессорного воздействия, часы; по оси ординат – включение [³H]-тимидина в ДНК делящихся клеток в 1 мин (срм).

* – $p < 0,05$ по сравнению с тем же показателем до аппликации стресса

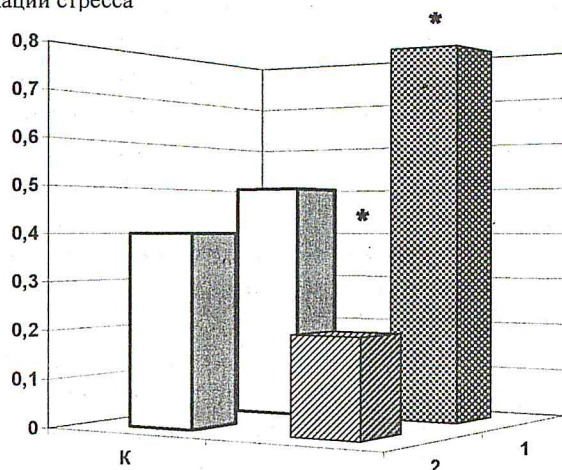


Рис. 7. Влияние ротационного (1) и комбинированного (2) стрессорных воздействий на активность нейтральной сфингомиелиназы (Н-СМазы) в мембранной фракции P2 коры головного мозга мышей.

По оси ординат – удельная активность Н-СМазы, нмоль [¹⁴C]-сфингомиелина / мг белка / мин.

* – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной (К) группой

С другой стороны, многочисленными работами показано, что разрушение или электростимуляция гипоталамических структур, участвующих в регуляции интенсивности иммунного ответа, приводит к изменению функций иммунной системы [24, 27, 13, 7, 136, 109].

После стрессорного воздействия и последующего введения антигена происходит снижение степени активации гипоталамических структур, ведущее, по видимому, к снижению интенсивности эфферентного сигнала от гипоталамуса к иммунокомпетентным органам, что коррелирует с развитием иммуносупрессии. Данное предположение является одним из возможных объяснений наблюдаемых явлений и требует дальнейших исследований.

Ингибирующее влияние ЭБР на интенсивность реакции гипоталамических структур на введение различных антигенов (ЛПС и БСА), возможно, является одним из центральных механизмов реализации наблюдающейся в этих условиях стрессиндуцированной иммуносупрессии.

Несмотря на многочисленные гипотезы, механизмы стрессиндуцированной супрессии функций иммунной системы недостаточно ясны, а исследования центральных механизмов этого явления только начинаются.

Особый интерес представляет изучение влияния стрессорного воздействия на изменение паттерна активации структур мозга после введения антигенов различной природы и выявление центральных механизмов стрессиндуцированной супрессии функций иммунной системы. Несмотря на существенные успехи в этой области, целостное представление о комплексе изменений центральных механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем при стрессиндуцированной иммуносупрессии, учитывающего основные пути поступления информации от иммунной системы к нервной (нервный, гормональный, цитокиновый), структурах ЦНС, участвующих в восприятии, передаче информации и формировании ответа, а также эфферентных путей, по которым сигналы от нервной системы поступают к клеткам и органам иммунной системы, только начинает складываться.

Литература

1. Акмаев И.Г., Гриневиц В.В. // Бюл. exper. биол. 2001. Т. 131. № 1. С. 22–32.
2. Бабич Г.Н., Белопасов В.В. Маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера при нейроинфекциях // Нейроиммунология. 2003. Т. 1. № 1. С. 51–56.
3. Брындина И.Г., Исаева В.Л., Минаева Е.В. с соавт. Центральные нейрхимические механизмы регуляции иммунной резистентности организма при хроническом эмоциональном стрессе // Нейроиммунология. 2003. Т. 1. № 2. С. 28.
4. Гаврилов Ю.В., Перекрест С.В., Новикова Н.С., Корнева Е.А. Эффекты действия электроболевого раздражения на интенсивность активации клеток гипоталамических структур, индуцированной вве-

- дением различных антигенов // Физиол. и патол. иммун. сист. 2007. Т. 11. № 1. С. 3–10.
5. Головкин О.И., Гришина Т.В., Новикова Н.С. и др. Регуляция экспрессии гена интерлейкина-2 ядерными факторами из ткани головного мозга и селезенки крыс в культуре Т-лимфоцитов в норме и при иммуносупрессии // Нейрохимия. 1996. Т. 13. № 3. С. 195–205.
 6. Громыкина Н.Ю., Крымская Л.Г., Козлов В.А. // Успехи физиол. наук. 1993. Т. 24. С. 59–79.
 7. Григорьев В.А. Динамика уровня постоянного потенциала гипоталамических структур кроликов в процессе развития иммунных реакций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1982. 24 с.
 8. Девойно Л.В., Ильюченко Р.Ю. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: допамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды. Новосибирск, 1993. 128 с.
 9. Девойно Л.В. Эксфайммунный нейромедиаторный механизм мозга в психонейроиммуномодуляции // Бюл. СО РАМН. 1998. № 3. С. 69–85.
 10. Идова Г.В., Чейдо М.А., Жукова Е.Н. с соавт. Стимуляция иммунного ответа при активации дофаминергической системы у мышей с оппозиционными формами поведения // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2002. Т. 88. № 112. С. 1394–1400.
 11. Идова Г.В., Чейдо М.А., Давыдова С.М. с соавт. Серотонинергическая система в нейроиммуномодуляции: психоэмоциональный вклад // Аллергол. и иммунол. 2004. № 1. С. 212.
 12. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: Наука, 2000. С. 45–53.
 13. Корнева Е.А., Клименко В.М., Шхинек Э.К. Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза. Л.: Наука, 1978. 175 с.
 14. Корнева Е. А., Шхинек Э. К. Гормоны и иммунная система. Л.: Наука, 1988. 251 с.
 15. Корнева Е.А., Рыбакина Е.Г., Казакова Т.Б., Шанин С.Н. Клеточно-молекулярные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем при стрессе // Институт экспериментальной медицины на рубеже столетий. СПб.: Наука, 2000. С. 332–354.
 16. Крыжановский Г.Н. Стресс и иммунитет // Вестн. АМН СССР. 1985. № 6. С. 3–6.
 17. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. М.: Медицина, 1997. 352 с.
 18. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.Р. Нейроиммунология. М.: Медицина, 1997. 297 с.
 19. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. М.: Медицина, 2002. 632 с.
 20. Магаева С.В. Роль лимбических структур мозга в регуляции иммунологических реакций // Иммунофизиология / Е.А. Корнева (ред.). СПб.: Наука, 1993. С. 137–149.
 21. Магаева С.В., Мороз С.Г. Нейроиммунофизиология / ГУ НИИ биохимической химии им В.Н. Ореховича РАМН. М., 2005. С. 39–44.
 22. Макаров С.В., Кузнецов О.Э. Регуляция состояния иммунной системы больных рассеянным склерозом при интегративной психотерапии: Материалы науч.-практ. конф. «Клиническая психология и практическое здравоохранение» / Самарский ГМУ. Самара, 2002. С. 67–69.
 23. Меерсон Ф.З., Сухих Г.Т., Каткова Л.С. Адаптация организма к стрессорным ситуациям и предупреждение стрессорных повреждений // Вест. АМН СССР. 1984. Т. 4. С. 45–51.
 24. Моренков Э.С. Нервная регуляция иммунитета: Материалы науч. студ. конф. Ростовского гос. ун-та, посвящ. 40-летию ВЛКСМ. Ростов-на-Дону, 1959. С. 64–72.
 25. Оленев С.Н., Оленев А.С. Нейробиология / СПбГПМА. СПб., 1995. 247 с.
 26. Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Андросова Л.В. и др. Нервно-иммунные взаимодействия при нормальном старении и болезни Альцгеймера // Вестн. РАМН. 1995. № 12. С. 27–32.
 27. Петровский И.П. Вопросы нервной регуляции реакций иммунитета // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. 1961. Т. 32. № 7. С. 103–108.
 28. Пишеникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции) / Б.Б. Мороз (ред.). М.: Медицина, 2001. С. 220–353.
 29. Суринов Б.П., Паришков Е.М. Психосоциальные эффекты в радиологическом изучении иммунитета: Второй Обнин. симп. по радиоэкологии. Обнинск, 1996. С. 228–230.
 30. Сухих Г.Т. Механизмы стрессорных нарушений функций клеток естественной резистентности и пути их коррекции: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1985.
 31. Труфакин В.А., Афтанас Л.И., Морозова Н.Б. с соавт. Возможности современных технологий в психоиммунокоррекции невротических расстройств // Нейроиммунология. 2003. № 2. С. 148.
 32. Фролов Б.А. Стрессорные нарушения функций иммунной системы и их предупреждение: Дис. ... д-ра мед. наук. Оренбург, 1987. 373 с.
 33. Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. // Int. J. Immunorehabilitation. 1999. № 11. Р. 48–57.
 34. Шхинек Э.К., Достоевская Л.П., Бирюков В.Д. О роли глюкокортикоидов в развитии гуморального иммунного ответа в целостном организме // Пробл. эндокринологии. 1992. Т. 82. № 1. С. 64–70.
 35. Banks W.A., Kastin A.J., Broadwell R.D. Passage cytokines across the blood-brain barrier // Neuroimmunomodulation. 1995. Vol. 2 (4). P. 241–248.
 36. Baras M., Ben-Zur Y. Studies in psychoneuroimmunology: the galffwar // J. Neuroimmunol. 1991. Vol. 1. P. 27.
 37. Bedoui S., Kawamura N., Straub R.H. et al. Relevance of neuropeptide Y for the neuroimmune crosstalk // J. Neuroimmunol. 2003. Vol. 134. № 1–2. P. 1–11.

38. *Berczi I., Nagy E.* Effects of hypophysectomy on immune function // *Psychoneuroimmunology*. Ed. 2. / Eds. Ader, D. Felten, N. Cohen. New York: Acad. press inc. 1991. P. 339–375.
39. *Besedovsky H.O., del Rey A.* Immune-neuro-endocrine circuits: integrative role of cytokines // *Front Neuroendocrinol.* 1992. Vol. 13. P. 61–94.
40. *Besedovsky H.O., del Rey A.* Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses // *Endocrine Rev.* 1996. Vol. 17. №1. P. 64–102.
41. *Bethin K.E., Vogt S.K., Muglia L.J.* Interleukin-6 is an essential, corticotrophin-releasing hormone-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. Vol. 97. P. 9317–9322.
42. *Bonneau R.H.* // *Brain, Behav. Immun.* 1996. Vol. 10. P. 139–146.
43. *Brenner G.J., Moynihan J.A.* Stressor-induced alterations in immune response and viral clearance following infection with herpes simplex virus-type 1 in BALB/c and C57B1/6 mice // *Brain, Behav. Immun.* 1997. Vol. 11 (1). P. 9–23.
44. *Bullitt E.* Expression of c-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat // *J. Compar Neurol.* 1990. Vol. 296. P. 517.
45. *Bullitt E., Lee Ch. L., Right A.R. and Willcockson H.* The effect of stimulus duration on noxious-stimulus induced c-fos expression in the rodent spinal cord // *Brain Res.* 1992, Vol. 580. P. 172–179.
46. *Cecatelli S., Villar M.J., Goldstein M., Hokfelt T.* Expression of c-Fos immunoreactivity in transmitter-characterized neurons after stress // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. Vol. 86. P. 69–73.
47. *Charmandari E., Tsigos C., and Chrousos G.* Endocrinology of the stress response // *An. Rev. Physiol.* 2005. Vol. 67. P. 259–284.
48. *Chida Y., Sudo N., Motomura Y., and Kubo C.* Electric foot-shock stress drives TNF-alpha production in the liver of IL-6-deficient mice // *Neuroimmunomodulation.* 2004. Vol. 11 (6). № 1. P. 419–424.
49. *Chida Y., Sudo N., Sonoda J., Hiramoto T. and Kubo C.* Early-life psychological stress exacerbates adult mouse asthma via the hypothalamus-pituitary-adrenal axis // *Am. J. of Resp. and Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. P. 316–322.
50. *Choileain N.N., Redmond H.P.* Cell Response to Surgery // *Arch. Surg.* 2006. Vol. 141. P. 1132–1140.
51. *Chowdrey U.S., Larsen P.J., Harbin M.S. et al.* // *Life Sci.* 1995. Vol. 57. P. 2021–2029.
52. *Chrousos G.P., Gold P.W.* The concepts of stress and stress system disorders Overview of physical and behavioral homeostasis // *JAMA.* 1992. Vol. 267. P. 1244–1252.
53. *Cizza G., Brady L.S., Esclapes M.E. et al.* Age and gender influence basal and stress-modulated hypothalamic-pituitary-thyroidal function in Fischer 344/N rats // *Neuroendocrinology.* 1996. Vol. 64. P. 440–448.
54. *Danzer R., Kelty K.W.* // *Life Sci.* 1989. Vol. 44. P. 1995–2008.
55. *Delahanty D.L., Dougall A.L., Schmitz J.B.* Time course of natural killer cell activity and lymphocyte proliferation in response to two acute stressor in healthy men // *Health Psychol.* 1996. Vol. 15. № 1. P. 48–55.
56. *Delfino D.V., Agostini M., Spinicelli S., Vacca C., and Riccardi C.* Inhibited cell death, NF-kappaB activity and increased IL-10 in TCR-triggered thymocytes of transgenic mice overexpressing the glucocorticoid-induced protein GILZ // *Int. Immunopharmacol.* 2006. Vol. 6 (7). P. 1126–1134.
57. *Devi R.S., Namasivayam A.* Modulation of specific immunity by ventral hippocampal formation in albino rats // *J. Neuroimmunol.* 1991. Vol. 33. P. 1–6.
58. *Devi R.S., Namasivayam A., Sivapracash R.M.* Neuroimmunomodulation by dorsolateral hippocampus // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2000. Vol. 44. № 2. P. 136–142.
59. *Devoino L.V., Cheido M.A., Alperina E.L.* Involvement of the nucleus accumbens in stimulation of the immune response in rats after activation of opioid mu receptors with DAGO // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2002. Vol. 32. № 5. P. 529–532.
60. *Diamond M.C., Weidner J., Schow P. et al.* Mental stimulation increases circulating CD4-positive T lymphocytes: a preliminary study // *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2001. Vol. 12. № 2. P. 329–331.
61. *Dobbin J.P., Harth M., McCain G.A. et al.* // *Brain, Behav. and Immun.* 1991. Vol. 5. P. 339–343.
62. *Dressier K., Mathias S., Kolesmck R.* // *Science.* 1992. Vol. 255. P. 1715–1718.
63. *Dunn A.J.* // *An. N. Y. Acad. Sci.* 1993. Vol. 697. P. 189–202.
64. *Elenkov I.J., Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Chrousos G.P.* Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: Clinical implications // *Proc. Assoc. Am. Physicians.* 1996. Vol. 108. P. 374–381.
65. *Elenkov I.J., Chrousos G.P.* Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to diseases // *Trends Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 10. P. 359–368.
66. *Elenkov I.J., Webster E.L., Torpy D.J., and Chrousos G.P.* Stress, corticotropin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/inflammatory response: acute and chronic effects // *An NY Acad. Sci.* 1999. Vol. 876. P. 1–11.
67. *Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P.* The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system // *Pharmacol. Rev.* 2000. Vol. 52. № 4. P. 595–638.
68. *Elliot J.F., Lin Y., Mizel S.B.* Induction of IL-2 messenger RNA inhibited by cyclosporin A // *Science.* 1984. Vol. 226. P. 1439–1441.
69. *Chang Y., Albright S., Lee F.* Cytokines in the central nervous system: expression of macrophage colo-

- ny stimulating factor and its receptor during development // *J. Neuroimmunol.* 1994. Vol. 52. P. 9–17.
70. *Cano G., Sved A.F., Rinaman L.* Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing // *J. of Comp. Neurol.* 2001. Vol. 439. P. 1–18.
 71. *Gao Y., Wang A.J., Yang J.Z.* et al. Opioid receptor mediated modulation of intrahippocampal enkephalin induced cellular immune function // *Sheng Li Xue Bao.* 1999. Vol. 51. № 1. P. 106–109.
 72. *Gao Y., Huang Y., Lin J.* et al. Areas of brain involved in immunoregulation // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2000. Vol. 22. № 6. P. 525–528.
 73. *Glaser R., Kennedy S., Lafuse W.P.* Psychological stress-induced modulation of interleukin-2 production in peripheral blood leukocytes // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1990. Vol. 47. P. 707–712.
 74. *Gold P.W., Goodwin F.K., Chrousos G.P.* Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress // *N. Engl J. Med.* 1988. Vol. 319. P. 348–353.
 75. *Grabstein K., Dowers, Gillis S.* Expression of interleukin 2, interferon- γ , and IL 2 receptor by human peripheral blood lymphocytes // *J. Immunol.* 1986. Vol. 136. P. 4503–4508.
 76. *Grimaldi B., Fillion G.* 5-HT-moduline controls serotonergic activity: implication in neuroimmune reciprocal regulation mechanisms // *Prog. Neurobiol.* 2000. Vol. 60. № 1. P. 1–12.
 77. *Grinevich V., Xin-Ming Ma, Herman J.P.* et al. // *J. Neuroendocrinol.* 2001. Vol. 13. P. 711–723.
 78. *Harbuz M.S., Rees R.G., Eckland D.* et al. // *Endocrinology.* 1992. Vol. 130. P. 1394–1400.
 79. *Harbuz M.S., Leonard J.P., Lightman S.L.* et al. // *J. Neuroimmunol.* 1993. Vol. 45. P. 127–132.
 80. *Hassig A., Wen-Xi L., Stampfli K.* // *Med. Hypothesis.* 1996. Vol. 46. P. 551–555.
 81. *He H., Messer R.J., Sakaguchi S., Yang G., Robertson S.J., and Hasenkrug K.J.* Reduction of Retrovirus-Induced Immunosuppression by In Vivo Modulation of T Cells during Acute Infection // *J. Virol.* 2004. Vol. 78. P. 11641–11647.
 82. *Heike C.J., Charlton C.G., Wiley R.G.* Studies on the cellular localization of spinal cord substance P receptors // *Neuroscience.* 1986. Vol. 19. P. 523–533.
 83. *Hefco V., Olariu A., Hevco A.* et al. The modulator role of the hypothalamic paraventricular nucleus on immune responsiveness // *Brain Behav. Immunol.* 2004. Vol. 18. № 2. P. 158–165.
 84. *Honkaniemi J., Kaimu T., Ceccatelli S.* et al. Fos and jun rat central amygdaloid nucleus after stress // *Mol. Neurosci.* 1992/ № 3. P. 849–852.
 85. *Joassoo A., Mc Kenzie J.M.* Stress and response of immune sistem // *Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol.* 1976. Vol. 50. P. 659–663.
 86. *Imaki T., Shibasaki T., Hotta M., Demura H.* Early induction of c-fos precedes increased expression of corticotropin-releasing factor messenger ribonucleic acid in the paraventricular nucleus after immobilization stress // *Endocrinology.* 1993. № 131. P. 240–246.
 87. *Kanamaru F., Youngnak P., Hashiguchi M.* et al. Co-stimulation via Glucocorticoid-Induced TNF Receptor in Both Conventional and CD25+ Regulatory CD4+ T Cells // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172. P. 7306–7314.
 88. *Kanitz E., Tuchscherer M., Puppe B.* et al. Consequences of repeated early isolation in domestic piglets (*Sus scrofa*) on their behavioral, neuroendocrine, and immunological responses // *Brain Behav. Immunol.* 2004. Vol. 18. № 1. P. 35–45.
 89. *Kazakova T.B., Barabanova S.V., Novikova N.S.* et al. Induction of c-fos and interleukin-2 genes expression in the central nervous system following stressor stimuli // *Int. J. Pathol.* 2000. № 7. P. 53–61.
 90. *Korneva E.A., Rybakina E.G., Fomicheva E.E.* et al. // *J. Tiss. Reac.* 1992. Vol. 14. № 5. P. 219–224.
 91. *Korneva E.A., Rybakina E.G., Orlov D.S.* et al. // *Anal. N.Y. Acad. Sci.* 1997. Vol. 813. P. 465–473.
 92. *Korneva E.A., Shanin S.N., Rybakina E.G.* The role of interleukin-1 in stress-induced changes in immune system function // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2001. Vol. 31 (4). P. 431–437.
 93. *Kovacs K.J.* Invited review c-Fos as a transcription factor: a stressful (re)view from a functional map // *Neurochem. Int.* 1998. Vol. 33. P. 287–297.
 94. *Li Q., Liang Z., Nakadai A., Kawada T.* Effect of electric foot shock and psychological stress on activities of murine splenic natural killer and lymphokine-activated killer cells, cytotoxic T lymphocytes, natural killer receptors and mRNA transcripts for granzymes and perforin // *The Int. J. on the Biol. of Stress,* Taylor & Francis. 2005. Vol. 8. № 2. P. 107–116.
 95. *Laye S., Bluth R.M., Kent S.* Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1beta mRNA in mice brain in response to peripheral LPS // *Am. J. Physiol.* 1995. Vol. 268 (Regulatory integrative comp. physiol. 37). P. 1327–1331.
 96. *Liu Y., Li Z., Svaren-Quiding C.* et al. Splenic denervation suppresses mRNA gene expression and protein production of IL-1beta and IL-6 by peritoneal macrophages in both *Trypanosoma brucei*-infected and non-infected rats // *Neuroimmunomodulation.* 2004. Vol. 11. № 2. P. 113–118.
 97. *Luster M.I., Germolec D.R., Yoshida T.* et al. Endotoxin-induced cytokine gene expression and excretion in the liver // *Hepatology.* 1994. Vol. 19. P. 480–488.
 98. *Mathias S., Jounes A., Kan C.-C.* et al. // *Science.* 1993. Vol. 259. P. 519–522.
 99. *Martinez C., Delgado M., Abad C.* Regulation of VIP production and secretion by murine lymphocytes // *J. Neuroimmunol.* 1999. Vol. 93. № 1–2. P. 126–138.
 100. *Matalka K.Z.* Neuroendocrine and cytokines-induced responses to minutes, hours, and days of mental stress // *Neuroendocrinol. Lett.* 2003. Vol. 24. № 5. P. 283–292.

101. *Meltzer J.C., Mac Neil B.J., Sanders V.* et al. Stress-induced suppression of in vivo splenic cytokine production in the rat by neural and hormonal mechanisms // *Brain Behav. Immun.* 2004. Vol. 18. № 3. P. 262–273.
102. *Mignini F., Streccioni V., Amenta F.* Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation // *Auton. Autacoid. Pharmacol.* 2003. Vol. 23. № 1. P. 1–25.
103. *Monjan A.A.* Stress and immunologic competence studies in animal // *Psychoneuroimmunology.* New York. 1981. P. 185–228.
104. *Mosmann T.R., Coffman R.L.* Th1 and Th2 Cells: Different Patterns of Lymphokine Secretion Lead to Different Functional Properties // *Ann. Rev. Immunol.* 1989. № 7. P. 145.
105. *Munck A., Guyre P.M.* Glucocorticoids and immune function // *Psychoneuroimmunology* / Eds. R. Ader, D. Felten, N. Cohen. New York: Acad. Press Inc., 1991. P. 447–513.
106. *Novikova N.S., Kazakova T.B., Rogers V.J., Korneva E.A.* C-fos gene expression induced in cells in specific hypothalamic structures by noxious mechanical stimulation and its modification by exposure of the skin to extremely high frequency irradiation // *Neuroendocrinol. Lett.* 2002. Vol. 23 (4). P. 315–320.
107. *Okamoto S., Ibaraki K., Hayashi S., Saito M.* Ventromedial hypothalamus suppresses splenic lymphocyte activity through sympathetic innervation // *Brain Res.* 1996. Vol. 739. P. 308–313.
108. *Pacheco-López G., Espinosa E., Zamorano-Rojas H.M.* et al. Peripheral protein immunization induces rapid activation of the CNS, as measured by c-Fos expression // *J. Neuroimmunol.* 2002. Vol. 131 (1–2). P. 50–59.
109. *Pacheco-López G., Niemi M.-B., Kou W.* et al. Neural substrates for behaviorally conditioned immunosuppression in the rat // *J. of Neuroscience.* 2005. Vol. 25 (9). P. 2330–2337.
110. *Palmblood J.* Stress and immunologic competence: studies in man // *Psychoneuroimmunology* / R. Ader (ed.). New York: Acad. Press, 1981. P. 219–258.
111. *Persoons J.H., Berkenbosch F., Schornagel K.* et al. Increased specific IgE production in lungs after the induction of acute stress in rats // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995. Vol. 95 (3). P. 765–770.
112. *Petrovsky N.* Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction // *Immunol. Cell. Biol.* 2001. Vol. 79. № 4. P. 350–357.
113. *Reed J.C., Alpers J.D., Nowell P.C., Hoover R.G.* Sequential expression of protooncogenes during lectin-stimulated mitogenesis of normal human lymphocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986. Vol. 83. P. 3982–3986.
114. *Rybakina E.G., Shanin S.N., Kozinets I.A.* et al. Cellular mechanisms of cold stress-related immunosuppression and the action of interleukin 1 // *J. Tissue React.* 1997. Vol. 19 (3–4). P. 135–140.
115. *Sakic B., Laflamme N., Crnic L.S.* et al. // *J. Neuroimmunol.* 1999. Vol. 96. P. 80–91.
116. *Selye H.* A syndrome produced by diverse nocuous agents // *Nature.* 1936. Vol. 138. P. 32.
117. *Selye H.* Thysand adrenals in the respons of the organism to injuries and intoxication // *Br. J. Exp. Pathol.* 1936. № 17. P. 234–248.
118. *Schulkin J., Gold P.W., McEwen B.S.* Induction of corticotropin-releasing hormone gene expression by glucocorticoids: implication for understanding the states of fear and anxiety and allostatic load // *Psychoneuroendocrinology.* 1998. Vol. 23. P. 219–243.
119. *Shanin S.N., Rybakina E.G., Novicova N.S.* et al. Natural killer cell cytotoxic activity and c-Fos protein synthesis in rat hypothalamic cells after painful electric stimulation of the hind limbs and EHF irradiation of the skin // *Med. Sci. Monit.* 2005. Vol. 11. № 9. P. 309–315.
120. *Sheridan J.F., Feng N., Bonneau R.H.* Restraint stress differentially affects antiviral cellular and humoral immune responses in mice // *J. Neuroimmunol.* 1991. Vol. 31. P. 245–255.
121. *Shurin M.R., Kusnecov A.W., Riechman S.E., and Rabin B.S.* Effect of a conditioned aversive stimulus on the immune response in three strains of rats // *Psychoneuroendocrinology.* 1995. Vol. 20. № 8. P. 837–849.
122. *Snow E.C.* Insulin and growth hormone function as minor growth factors that potentiate lymphocyte activation // *J. Immunol.* 1985. Vol. 135. P. 776–778.
123. *Stratakis C.A., Chrousos G.P.* // *Ann. NY Acad. Sci.* 1995. Vol. 771. P. 1–18.
124. *Sudakov K.V., Coghlan J.P., Kotov A.V.* et al. // *Ann. NY Acad. Sci.* 1995. Vol. 771. P. 240–251.
125. *Takao T., Culp S.G., Newton R.C., De Souza E.B.* Type I interleukin-1 receptors in the mouse brain-endocrine-immune axis labeled with [125I]recombinant human interleukin-1 receptor antagonist // *J. Neuroimmunol.* 1992. Vol. 41. P. 51–60.
126. *Trentani A., Kuipers S.D., Meerman G.J.* et al. Immunohistochemical changes induced by repeated footshock stress: Revelations of gender-based differences // *Neurobiology of disease.* 2003. Vol. 14. P. 602–618.
127. *Tsagarakis S., Gillies G., Rees L.H.* Interleukin-1 directly stimulates the release of corticotrophin releasing factor from rat hypothalamus // *Neuroendocrinol.* 1989. Vol. 49. P. 98–101.
128. *Tsigos C., Chrousos G.P.* Stress, endocrine mammilar station and diseases // *Handbook of stress medicine* / Ed. C.L. Cooper. Boca Ration, Fl. CRC Press, 1995. P. 61–65.
129. *Turnbull A.V., Prehar S., Kennedy A.R.* Interleukin-6 is an afferent signal to the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during local inflammation in mice // *Endocrinology.* 2003. Vol. 144. № 5. P. 1894–1906.

130. *Vacca A., Felli M., Farina A.R.* et al. Glucocorticoid receptor-mediated suppression of the interleukin 2 gene expression through impairment of the cooperativity between nuclear factor of activated T cells and AP-1 enhancer elements // *J. Exp. Med.* 1992. Vol. 175. P. 637.
131. *Van Deventer S.J., Buller H.R., ten Cate J.W.* et al. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways // *Blood.* 1990. Vol. 76. P. 2520–2526.
132. *Vellucci S.V., Parrot R.F.* // *Neuropeptides.* 1997. Vol. 31. № 5. P. 431–438.
133. *Von Helmi-Storch K., Schleuch K., Zotter Ch.* et al. Verhalten des Immunsystems in stress // *Z. gesamt. inn. Med. Und Grenzgerb.* 1984. Vol. 39. P. 325–327.
134. *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. P. 1011–1026.
135. *Webster J.I., Tonelli L., Sternberg E.M.* Neuroendocrine regulation of immunity // *An. Rev. Immunol.* 2002. Vol. 20. P. 125–163.
136. *Wenner M., Kawamura N., Ishikawa T., Matsuda Y.* Reward linked to increased natural killer cell activity in rats // *Neuroimmunomodulation.* 2000. Vol. 7 (1). P. 1–5.
137. *Wick M.R. and Sawyer M.D.* Antigenic alterations in autoimmune thyroid diseases. Observations and hypotheses // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1989. Vol. 113. № 1. P. 77–81.
138. *Wood G.J., Bughi S., Morrison J.* et al. Hypnosis, differential expression of cytokines by T-cell subsets, and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis // *Am. J. Clin. Hypn.* 2003. Vol. 45. № 3. P. 179–196.
139. *Yang H., Wang L., Ju G.* Evidence for hypothalamic paraventricular nucleus as an integrative center of neuroimmunomodulation // *Neuroimmunomodulation.* 1997. Vol. 4. № 3. P. 120–127.