

## АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ

Никифорова (Постникова) Т.А.<sup>1</sup>, Песков С.А.<sup>1,2</sup>, Доронина О.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

<sup>2</sup> ГБУЗ НСО «Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр», г. Новосибирск

### РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены основные аспекты развития нейроиммунофизиологии как науки и результаты современных исследований о взаимодействии нервной и иммунной систем на примере острого нарушения мозгового кровообращения. Отражены особенности постинсультной нейроиммунной дисфункции, основные механизмы ее реализации и регуляции, биологический смысл.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нейроиммунные взаимодействия, клеточный и гуморальный иммунитет, инсульт.

### Введение

Результаты выдающихся исследований последнего столетия в области иммунологии, неврологии и патофизиологии разрушили границы между данными дисциплинами, доказали фенотипическое и функциональное сходство клеток иммунной и нервной систем, их интеграцию в единое целое [1], что определило развитие новых научных направлений – нейроиммунологии и иммунофизиологии. Предметом изучения данных направлений являются, «с одной стороны, механизмы экстраиммунной (нервной, эндокринной и т.д.) регуляции функций иммунной системы, с другой – роль иммунологических механизмов в реализации работы нервной системы» [2] и патогенезе ее заболеваний.

### История развития нейроиммунофизиологии

Первые факты, демонстрирующие влияние нервной системы (НС) на деятельность иммунной, относят к концу XIX – началу XX в., когда работами отечественных физиологов было показано, что перерезка спинного мозга у голубей делает их восприимчивыми к сибирской язве (И.Г. Савченко, 1891), аналогичный эффект возникает при удалении полушарий головного мозга (Е.С. Лондон, 1899) [2]. Параллельно формировались представления о значимости иммунных про-

цессов в развитии неврологических заболеваний. Серии экспериментальных работ И.И. Мечникова (1901) продемонстрировали возможность сенсibilизации животных различными экстрактами из вещества мозга и получения противомозговых цитотоксических сывороток, повреждающее действие которых на ткань мозга и другие органы животных гистологически детально проследил В.К. Хорошко (1912) [3].

Следующим этапом стало изучение механизмов нейроиммунного взаимодействия при повреждении или раздражении локальных структур мозга. Впервые А.Д. Сперанский (1935) показал участие глубоких структур мозга, гипоталамуса в частности, в модуляции защитных функций организма. Научные работы Е.А. Корневой (1963) доказали влияние локального повреждения заднего гипоталамического поля на интенсивность процесса продукции антител, угнетение колониеобразования в селезенке, снижение массы тимуса и изменение морфологии лимфоидных органов [2].

Поиск возможных эфферентных путей реализации влияния мозга на функции ИС позволил создать концепцию о нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы (ИС) [4]. Дальнейшее изучение механизмов нейроиммунного взаимодействия привело к открытию, что строма и паренхима лимфоидных органов имеют богатое представительство нервных окончаний из эфферентных и афферентных звеньев НС, которые образуют тесные контакты с Т-лимфоцитами [1]. Сформировалось представление об открытом синапсе,

✉ Никифорова (Постникова) Татьяна Александровна,  
e-mail: tan.post@mail.ru

которым оканчиваются нервные волокна, выделяющие нейромедиаторы, а лимфоидные клетки, несущие на своей мембране рецепторы к данным нейромедиаторам, обладают способностью воспринимать изменения нейромедиаторного микроокружения. Представление об открытом синапсе связало эти компоненты в целостную цепь реализации взаимодействия между НС и ИС посредством нейромедиаторов [4].

В течение многих лет иммунология и нейронаука развивались независимо. Вопрос о том, как осуществляется иммунная защита мозга, оставался загадкой долгое время, а иммунные свойства нервных клеток вовсе отрицались. Известно, что на ранних стадиях эмбриогенеза происходит изоляция нервной ткани от иммунологического аппарата с помощью формирующегося гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). В результате этого не вырабатывается толерантность к созревающим структурам мозга, они сохраняются в организме в виде так называемых скрытых антигенов [3] и в нормальных условиях недоступны для эффекторных, иммуноактивных клеток – лимфоцитов и макрофагов общей ИС организма [5]. Однако исследования, проведенные в 70–80-х гг. XX в., привели к выводу о функционировании в центральной нервной системе (ЦНС) относительно автономной ИС, состоящей из мононуклеарных фагоцитов в виде клеток микроглии, а в спинномозговой жидкости (СМЖ) – из моноцитов, макрофагов и лимфоцитов. При стимуляции антигенами эта система активируется и осуществляет локально в ЦНС (без участия общей ИС организма) иммунные реакции и иммунный надзор [5, 6]. Другие клинико-экспериментальные данные позволили установить, что при черепно-мозговой травме (ЧМТ)

и инсультах в результате разрушения ГЭБ развивается синдром аутоиммунного воспаления, оказывающий влияние как на течение патологических процессов в мозге, так и на функциональную активность ИС организма [3].

Таким образом, накопленные данные убедительно доказывают, что взаимоотношения ИС и НС являются интегративными [1]. Обе системы обладают рядом общих свойств и функций: 1) состоят из большого числа клеток (порядка  $10^{12}$ ); 2) имеют диффузное строение, вследствие чего их элементы присутствуют во всех органах и тканях; 3) их клетки способны синтезировать и продуцировать факторы (нейропептиды, нейромедиаторы, гормоны, цитокины), обеспечивающие взаиморегуляцию функций указанных систем, а также экспрессировать на своей поверхности общие, в том числе и специфические для них антигенные маркеры; 4) формируют феномен памяти; 5) обладают спо-

собностью воспринимать информацию из внешней и внутренней среды (НС воспринимает сенсорные сигналы, ИС – генетически чуждые сигналы), конечной целью которой является поддержание постоянства внутренней среды организма, сохранение его гомеостаза [1, 4].

Данные литературы свидетельствуют о возможном свободном обмене клеточными элементами между ИС и НС в раннем периоде онтогенеза. Так, клетки микроглии – это фенотипически и частично функционально модифицированные макрофаги, происходящие в эмбриогенезе из мигрирующих в мозг потомков ПСКК. В области спинного мозга, в *cerebrum*, *cerebellum* эмбрионов присутствуют гематогенные клетки с типичной морфологической картиной макрофагов. Они обнаруживаются вначале в той части нервной ткани, которая была васкуляризирована. Делается вывод о том, что это не следствие геморрагий, а, видимо, естественный процесс миграции гематогенных клеток в нервную ткань. В то же время на определенном этапе развития эмбриона наблюдается широкая волна миграции клеток нервного гребня в туловище, в том числе в зачатки лимфоидных органов, в желточный мешок и эмбриональную печень. Клетки нервного гребня дают начало множеству клеточных элементов: пигментным клеткам, нервным структурам, клеткам мозгового вещества надпочечников, образуют часть мезенхимальных клеток тимуса [1].

Однако укоренившееся представление о микроглиальных клетках как гематогенных элементах и модифицированных «макрофагах» некоторыми исследователями подвергалось сомнению. Например, Т. Sminia и J.A. Groot (1987) при помощи иммуногистохимических методов тестировали наличие макрофагов в ЦНС крыс в различном возрасте. Авторы показали, что если в раннем периоде онтогенеза в паренхиме ЦНС обнаруживается значительное количество макрофагов, то уже через 3 нед после рождения все макрофаги исчезали из ЦНС. Сделано заключение о том, что микроглиальные клетки не имеют отношения к системе мононуклеарных фагоцитов и не являются гематогенными [1]. Отрицание природы гематогенного происхождения иммунокомпетентных клеток СМЖ и их субпопуляций отражено в работах Ю.А. Малашиха (1986), Р.И. Сепиашвили (2013), которые считают, что они образуются из полипотентных стволовых клеток, присутствующих в СМЖ [5]. Эти данные не только не противоречат сведениям о возможности проникновения клеток крови (моноцитарно-макрофагального ряда) в мозг на ранних этапах онтогенеза, но и их подтверждают, что позволяет говорить о существовании в этом периоде двух

встречных волн миграции клеток: клетки нейроэктодермы попадают в различные органы и ткани, а клетки крови – в паренхиму мозга [1]. Таким образом, основа интеграции нервной и иммунной систем закладывается на ранних этапах онтогенеза.

### Современные представления об иммунных свойствах нервной системы

За последние годы новые экспериментальные данные расширили понимание специфики взаимоотношений НС и ИС, ослабили прежнее, сформировавшееся представление об «иммунной привилегии мозга», основанное на изолированности ЦНС и СМЖ от системы кровообращения и общей ИС организма достаточно мощными ГЭБ и гематоликворным барьером (ГЛБ), которые не проницаемы для антител и лимфоцитов, что защищает структуры мозга от аутоагрессии. Однако мозг является гетерогенной анатомической структурой: хориоидное сплетение, менингеальные оболочки, СМЖ, паренхима головного мозга имеют прямые контакты с ИС и формируют иммунные ответы, сходные с таковыми в других органах, – и в этом смысле иммунную привилегию мозга следует понимать как относительную [7].

Получены данные о функционировании в ЦНС и СМЖ автономной системы клеток, осуществляющих иммунный надзор в ЦНС и образующих иммунный барьер для нейронов мозга. Доказано наличие в СМЖ иммуноактивных Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, способных при воздействии антигенов активироваться и синтезировать иммуноглобулины (Ig) и антитела, подвергаться митозу и бласттрансформации, выполняя иммунологические функции в ЦНС и СМЖ [5]. Исследование лимфоцитов СМЖ и периферической крови позволило выявить их функциональные и морфологические различия в строении мембранных структур. Лимфоциты СМЖ, находясь в забарьерном органе (ЦНС), непосредственно контактируют с мозговыми антигенами и толерантны к ним. Напротив, при заболеваниях ЦНС (кровоизлияние в желудочки мозга, менингиты) лимфоциты периферической крови, мигрирующие в желудочки мозга и субарахноидальное пространство, не являются толерантными к антигенам «своего» мозга и вызывают аутоиммунную реакцию с последующим повреждением нервной ткани. Установлено, что в субарахноидальном пространстве и СМЖ находятся и естественные киллеры (NK), моноциты, макрофаги, а также гормоны (тимозин) и медиаторы иммунитета (цитокины и др.), которые также принимают активное участие в защитных реакциях за ГЭБ и ГЛБ [5].

В СМЖ как в норме, так и при заболеваниях мозга выявлены Ig всех основных классов – М, А, G, D и E. Установлена возможность локального и изолированного синтеза IgG в СМЖ независимо от периферической крови [5, 6].

Показано, что и клетки нейроглии (астроциты, олигодендроциты и микроглия) обладают иммунными свойствами. Изменились прежние представления об астроцитах как опоре для нейронов. В настоящее время известно, что, являясь производными нейроэктодермы, они способны «представлять» антигены Т-клеткам, благодаря наличию в их структуре молекул гистосовместимости (МНС I и II), стимулировать их сенсибилизацию, пролиферацию и дифференцировку в цитотоксические Т-лимфоциты. Астроциты продуцируют медиаторы воспаления (простогландины, цитокины и др.). Клетки микроглии при антигенной стимуляции активируются и превращаются в типичные фагоцитирующие клетки – макрофаги. Микроглиальные клетки экспрессируют на своей поверхности Fc-рецепторы для иммуноглобулинов. По данным Ю.А. Малашиха (1999), олигодендроциты являются миелинпродуцирующими клетками и способны синтезировать провоспалительные цитокины при развитии патологии НС [6].

Важное значение в реализации иммунных и биологических функций принадлежит различным типам молекул адгезии, экспрессия которых была обнаружена на лимфоцитах, макрофагах и эндотелиальных клетках (в том числе ГЭБ) при различных заболеваниях НС под воздействием цитокинов (ИЛ-8 и др.) и способствовала притоку ИКК к очагу воспаления [6, 8, 9].

За последние десятилетия взгляд на аутоиммунитет только как отрицательную сторону иммунного ответа претерпел фундаментальные изменения. Известна теория «протективного аутоиммунитета», которая гласит: за постоянный иммунный надзор и репарацию (пластичность) ЦНС в норме отвечают аутоиммунные ЦНС-специфические CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоциты, но при этом аутоиммунных реакций не происходит. Однако при нормальном гомеостазе циркулирующие иммунные клетки редко обнаруживаются в ткани головного мозга. Вопрос о происхождении ЦНС-специфических Т-лимфоцитов и способах миграции их в здоровый мозг остается открытым. Исследования последних лет указывают, что хориоидальное сплетение в поддержании гомеостаза головного мозга выполняет гораздо более широкие функции, чем предполагалось ранее [5]. Его классической функцией является выработка СМЖ. Но особенности строения ГЛБ, барьерные свойства которого опосредованы только плотными контактами между

эпителиальными клетками хориоидального сплетения при отсутствии астроцитарной пограничной мембраны и плотных контактов между эндотелиальными клетками (в отличие от ГЭБ), облегчают миграцию иммунных клеток. Отличие по клеточному составу СМЖ, заполняющей желудочки и спинномозговой канал (в ней преобладают  $CD4^+$ -Т-лимфоциты памяти), позволило высказать предположение о том, что Т-лимфоциты попадают в СМЖ через хориоидальное сплетение. Существует трансэпителиальный траффик лейкоцитов посредством молекул адгезии и хемокинов, которые постоянно

(в отличие от ГЭБ) экспрессируются в хориоидальном сплетении. Имеются новые экспериментальные данные о ИФН $\gamma$ -зависимой активации хориоидального сплетения, которая облегчает миграцию лейкоцитов. В строме хориоидального сплетения отмечается множество  $CD4^+$ -Т-лимфоцитов, специфичных в отношении антигенов ЦНС и способных к экспрессии клеточных маркеров эффекторов памяти и секреции ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ . Это означает, что в «наивном» хориоидальном сплетении постоянно присутствуют Т-хелперы – Th1

и Th2. Возможно, в физиологических условиях передача сигналов циркулирующими клетками и эпителиоцитами хориоидального сплетения через ИФН $\gamma$  (ИФН $\gamma$ R) служит необходимым условием для реализации лейкоцитами механизмов иммунологического надзора за ЦНС [5].

Вышеприведенные факты подтверждают положение о том, что мозг является важным иммунным центром, осуществляющим локальный иммунный надзор и регуляцию системного иммунного ответа.

### **Особенности нейроиммунной дисфункции при нарушениях мозгового кровообращения**

Интерес к данной проблеме обусловлен тем обстоятельством, что расшифровка механизмов взаимодействия НС и ИС является ключом к пониманию патогенеза нарушений мозгового кровообращения (НМК) и основой для поиска способов их лечения. Перспективным направлением в последние годы стало изучение системного иммунного ответа в условиях развития патологии ЦНС.

Анализ литературных данных о параметрах иммунного статуса при цереброваскулярной патологии позволил выявить, что ее развитие сопровождается лейкоцитозом в сочетании с относительной лимфопенией, угнетением Т-клеточного звена ИС (снижение зрелых  $CD3^+$ -, иммунорегуляторных  $CD4^+$ -, цитотоксических  $CD8^+$ -Т-лимфоцитов) (Кашаева Л.Н., 2005;

Охтова Ф.Р., 2014) и активацией гуморального иммунного ответа с увеличением содержания в крови В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ,  $CD20^+$ ), IgA, M, G и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [10–13].

Данные литературы об изменениях показателей иммунного статуса в зависимости от типа инсульта противоречивы, примером служат результаты цитотоксического Т( $CD8^+$ )-лимфоцита. В одном исследовании уровень  $CD8^+$  был выше при геморрагическом инсульте (ГИ) в сравнении с ишемическим [11], в другом – достоверно ниже [10]. Данный факт позволяет говорить о том, что характер изменений иммунного статуса при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) имеет одинаковый вектор направленности, поэтому отдельные показатели иммунного статуса могут применяться в оценке прогноза течения и функционального исхода заболевания, но для дифференциальной диагностики типа инсульта эти показатели значения не имеют [14]. Так, при крайне тяжелом течении инсульта отмечались более выраженная степень лимфопении, уменьшение Т-звена иммунитета (Т-лимфоциты, Th) [5, 11] и активация гуморального ответа (увеличение уровня IgA и ЦИК) [11]. Показатели иммунного статуса коррелировали с функциональным исходом: чем тяжелее степень инвалидизации (3–4-я степень по шкале Рэнкина), тем ниже уровни Т-лимфоцитов, Th, IgM и выше IgA. Максимальный уровень IgA и наименьшее значение относительного числа лимфоцитов наблюдались в группе больных с 5-й степенью инвалидизации по Рэнкину и пациентов с летальным исходом [11].

У больных с тяжелым течением ГИ достоверно снижены показатели клеточного иммунитета, особенно количество  $CD3^+$ -,  $CD4^+$ -Т-лимфоцитов, а показатели гуморального иммунитета, такие как В-лимфоциты и уровень IgE, выше контрольных значений. Изменения показателей ИС у больных с ГИ имели низкое прогностическое значение. Достоверных различий по показателям Т-лимфоцитарного звена иммунитета между группами выживших и умерших не выявлено [16].

Изменения показателей иммунного статуса зависели от подтипа инсульта: при кардиоэмболическом инсульте отмечено повышение иммунорегуляторного индекса за счет большего процентного содержания  $CD4^+$ -Т-клеток при относительно стабильном уровне  $CD8^+$ , увеличение ЦИК и IgA; при атеротромботическом инсульте – снижение ЦИК и подъем IgM; при лакунарном инсульте – уменьшение ЦИК и подъем IgA, M, G [12].

Выраженность нарушений иммунитета у больных в раннем восстановительном периоде ИИ зависела от

локализации патологического процесса: у больных с правосторонней локализацией наблюдалось достоверное снижение зрелых T(CD3<sup>+</sup>)-лимфоцитов, субпопуляции Th (CD4<sup>+</sup>) и CD8<sup>+</sup>-T-лимфоцитов [3, 17], а также NK-клеток [15].

Особенности основных параметров иммунного статуса зависят и от пола больных: у мужчин с левосторонней локализацией очага ишемии отмечалось угнетение T-клеточного звена, а в группе женщин – активация макрофагального звена. Локализация очага ИИ в правом полушарии у женщин сопряжена с супрессией B-клеточного звена и IgM [17].

Существует возрастная специфика изменений иммунных показателей: у молодых (до 45 лет) больных с ГИ выявлены подавление T-лимфоцитарного звена в виде снижения общего числа T-клеток и их субпопуляций, достоверного увеличения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-T-клеток и рост относительного числа B-лимфоцитов. У пациентов возрастной группы старше 66 лет отмечалось угнетение как T-, так и B-лимфоцитов с ростом показателей CD16<sup>+</sup> и моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, кроме того, средний уровень экспрессии HLA-DR-молекул на поверхности моноцитов также достоверно превышал показатели контрольной группы [16].

Таким образом, общая картина изменений иммунного статуса у больных в остром периоде НМК представлена сочетанием признаков дисрегуляции клеточного и гуморального иммунитета, происходящей в большинстве случаев на фоне нормально функционирующей ИС, а явления иммунной недостаточности рассматриваются как транзиторные [18].

### Пути реализации иммунного ответа при патологии нервной системы

В условиях ОНМК запускается каскад гемодинамических и метаболических нарушений, активирующих механизмы воспалительной реакции. Известно, что астроциты совместно с двойным мембранным слоем эндотелиоцитов и базальной мембраной составляют структуру ГЭБ. С одной стороны, отростки астроцитов покрывают поверхность капилляров по типу «муфты», а с другой – устанавливают связи с нейронами. Таким образом, астроциты, синтезируя провоспалительные цитокины, способствуют нарушению микроциркуляции и проницаемости ГЭБ [9], а также оказывают нейротоксическое действие по отношению к нейронам. Одновременно происходит и гибель нейронов в «ядре» ишемии вследствие некроза с высвобождением продуктов распада (в том числе damage-associated molecular pattern molecules, DAMPS) в ишемизированную ткань, индуцируя дальнейшую активацию глиальных клеток и экспрессию провоспалитель-

ных цитокинов, что вызывает и поддерживает воспалительную реакцию в очаге ишемии [20, 21].

Синтез астроцитами ИЛ-1β и ФНО-α обеспечивает сигнал тревоги на уровне организма, запуская как процессы локального воспаления и отека головного мозга, так и острофазовый системный ответ с активацией нейроиммунной и нейроэндокринной систем [8, 14]. А избыточная проницаемость и экспрессия эндотелиоцитами ГЭБ селектинов, хемокинов и молекул адгезии облегчает диапедез нейтрофилов и макрофагов из системного кровотока через эндотелий в паренхиму мозга. Дальнейшая миграция по градиенту хемотактических стимулов ведет к аккумуляции лейкоцитов в очаге воспаления, где они и осуществляют свои эффекторные функции [8, 9]. Таким образом, создается стартовая ситуация для развития иммунного ответа. Мигрировавшие в очаг воспаления моноциты (макрофаги), поглотив продукты повреждения нервной ткани, являющимися для них антигенами, представляют на своей поверхности молекулярный комплекс – фрагмент антигена в структуре молекулы МНС – и направляются в региональный лимфатический узел, где происходит презентация антигена в структуре МНС CD4<sup>+</sup>-T-лимфоцитам. По другому сценарию, фрагменты антигенов мозга (продукты тканевого распада) мигрируют в общую циркуляцию, затем во вторичные лимфоидные органы, в которых при участии резидентных антигенпрезентирующих клеток, захвативших циркулирующие антигены мозга, запускается иммунная реакция [7].

В результате взаимодействия АПК с CD4<sup>+</sup>-T-лимфоцитом активируется сигнал для синтеза им ИЛ-2 и экспрессии его рецептора, обеспечивающего аутокринную пролиферацию клонов Th и дифференцировку на субпопуляции Th1 и Th2, соотношение которых определяет преимущественное направление развития иммунных процессов в сторону клеточного или гуморального ответа [22].

Различный срок включения синтеза цитокинов объясняет выбор пути дифференцировки Th0 в Th1 и Th2: ранее других (1-е – 3-и сут) образуется ИЛ-2, позже начинают секретироваться ИЛ-4 (3-и – 8-е сут), т.е. продукты Th2-клеток, с некоторой задержкой – ИФН-γ. Однократно образовавшись, перевес того или другого типа Th затем закрепляется и усиливается благодаря наличию механизмов взаимного антагонизма: ИФН-γ (продукт Th1-клеток) подавляет развитие Th2-клеток, напротив ИЛ-10 (продукт Th2-клеток) угнетает развитие Th1-клеток. Благодаря аутокринному типу поддержания роста клеток проявляется самоусиление этих форм ответа: фактором роста для Th1-клеток служит ИЛ-2, для Th2-клеток – ИЛ-4. В настоящее время известно, что CD4<sup>+</sup>-клетки (Th1 и Th2)

выполняют также супрессорную (взаимно ингибирующую) функцию в присутствии трансформирующего фактора роста  $\beta$  [22].

Инициация гуморального иммунитета предопределяется присутствием в окружении В-клетки  $CD4^+$ -Т-клеток, рецепторы которых распознают на поверхности В-лимфоцита МНС II. Дифференцирующиеся в результате данного взаимодействия Th2 выделяют комплекс цитокинов (в первую очередь ИЛ-4), служащих источником сигнала для дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие антитела. В процессе ответа происходит совершенствование образующихся антител: переключение их синтеза с малоэффективных IgM-антител на более совершенные в плане иммунной защиты IgG-антитела. Так, для ИИ в крови обнаружены IgG к мозгоспецифическому белку, основному белку миелина [23, 24].

Иммунологические реакции, развивающиеся вслед за повреждением нервной ткани, относят к аутоиммунным процессам, для которых основными механизмами повреждающего действия являются как клеточный, так и гуморальный. Процессы клеточного типа более тяжелые, протекают по двум вариантам в зависимости от того, какой тип эффекторных клеток при них активируется:  $CD8^+$ -Т-киллеры (взаимодействующие с МНС I) или  $CD4^+$ , продуценты цитокинов типа Th1 (взаимодействующие с МНС II). Учитывая, что клетки нейроглии экспрессируют на своей поверхности оба комплекса МНС, то можно предположить, что иммунная реакция обусловлена двумя механизмами: цитотоксическим, связанным с Т-киллерами, и реакцией по типу гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), механизм поражения которой связан с воспалительными клетками, прежде всего макрофагами. Цитотоксический механизм обуславливает более локализованный и менее деструктивный тип поражения. Напротив, процессы, сопряженные с ГЗТ, захватывают значительные массивы тканей, что приводит к более выраженным повреждениям.

Функцию супрессорных клеток при аутоиммунном воспалении (по экспериментальным данным при аллергическом энцефалите у мышей) несут  $CD8^+$ -супрессоры, продуцирующие набор цитокинов, свойственный Th2-клеткам.

Для аутоиммунных процессов гуморального типа характерно накопление аутоантител преимущественно IgG-класса, способных вовлечь в реакцию другие гуморальные (комплемент) и клеточные (макрофаги, НК-клетки) факторы [22].

Одновременно в веществе головного мозга иницируются стереотипные программы репарации и ре-

генерации. На 3-и – 7-е сут макрофаги мигрируют с периферии ишемической зоны в центр, где удаляют продукты тканевого распада. Клетки микроглии как резиденты макрофагов в нервной ткани способны к фагоцитозу нейтрофилов, что предотвращает выпуск дополнительных токсичных медиаторов [20]. Микроглиальные клетки индуцируют синтез и трофических факторов, противовоспалительных цитокинов, способствующих выживаемости нейронов и ослабляющих процессы постишемического рубцевания [3, 25].

Таким образом, механизмы воспаления играют решающую роль в патогенезе ОНМК, оказывая как пагубное воздействие с прогрессирующим повреждением тканей, так и благотворное – во время восстановления и репарации [26].

### Регуляция иммунного ответа при патологии нервной системы

ИС при всей своей автономности находится под контролем нейроэндокринных воздействий. Какие же механизмы регулируют системные иммунные изменения при ОНМК?

Известно, что у пациентов с ОНМК системный иммунный ответ имеет особенности и характеризуется лейкоцитозом в сочетании с относительной лимфопенией, дефицитом Т-клеточного звена иммунной системы [11, 12, 17] и активацией гуморального иммунного ответа с увеличением содержания в крови В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ,  $CD20^+$ ), IgA, M, G и ЦИК [10–13].

Существуют исследования, свидетельствующие о том, что выявленный иммунный дисбаланс у больных ОНМК может быть следствием острого иммунодефицитного состояния на фоне стресс-ишемии [27], которое приводит к подавлению функции лимфоцитов и уменьшению их количества в органах периферической лимфатической системы, снижению естественной функции НК-клеток и смещению баланса Th1/Th2 в сторону преобладания Th2-цитокинового ответа [21, 28]. Описаны два основных механизма, которые вызывают иммуносупрессию после развития инсульта: активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с синтезом надпочечниками глюкокортикоидов (ГКК) и стимуляция симпатoadреналовой системы с высвобождением катехоламинов (КА), в результате чего ГКК и КА тормозят продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , кроме того, КА способны к опосредованному ИЛ-10 угнетению продукции ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 – прямые индукторы данных механизмов [21, 29].

Особое значение имеет способность ГКК вызывать апоптоз лимфоцитов преимущественно в селезенке и тимусе, чем в лимфатических узлах, что явля-

ется возможной причиной Т-клеточного дефицита при ОНМК [11, 22, 30].

Сходным эффектом обладает АКТГ, синтез которого индуцируется ИЛ-1 за счет прямого действия на гипофиз. Влияние АКТГ обусловлено как усилением секреции ГКК, так и собственным иммунодепрессивным действием [22, 29].

Половые стероиды снижают клеточность и активность ИС, воздействуя на эпителиальные клетки стромы тимуса, способствуют развитию возрастной инволюции тимуса. Андрогены оказывают более сильное подавляющее действие на ИС, однако эстрогены сильнее подавляют активность супрессорных Т-клеток [22].

Тироксин (Т4 – прогормон Т3) усиливает пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов. Тем не менее у больных ИИ в остром периоде отмечено значимое снижение уровня трийодтироксина-Т3 в сравнении с группой хронических НМК, так называемый «низкий Т3-синдром» [31].

Активация гуморального звена ИС является общей для ИИ и ГИ. Ее развитие рассматривают как отражение аутоиммунной реакции на поступление нейроантигенов в периферическую кровь и выработки нейроаутоантител. Кроме того, возможна компенсаторная активация гуморальной составляющей иммунного ответа, связанной с функцией Th2, в ответ на угнетение клеточного механизма Th1 [11].

Изменения иммунного статуса при ОНМК могут быть следствием поражения нервных центров, регулирующих иммуногенез [11].

Учитывая характер изменений иммунного статуса в острый период инсульта, явление иммуносупрессии имеет важное патогенетическое значение с целью ослабить аутоиммунную атаку против ЦНС и уменьшить зону постинсультного поражения. Вместе с тем, постинсультная иммунная депрессия повышает восприимчивость к инфекции, увеличивая частоту инфекционных осложнений, что негативно влияет на течение и функциональный исход заболевания [32].

## Заключение

Приведенные в данной обзорной статье достижения в области нейроиммунологии за последние 100 лет сформировали четкое представление о функциональной значимости интеграции регуляторных систем (нервной и иммунной), особенно в условиях патологии, когда в реализацию патофизиологического пути включаются все звенья, отвечающие за гомеостаз. Перспективность исследований в данной научной области позволит повысить эффективность медицинской помощи больным, перенесшим инсульт, предоставив

возможность более ранней фармакологической коррекции на патогенетическом уровне.

## Литература

1. *Абрамов В.В.* Интеграция иммунной и нервной систем. Новосибирск: Наука, 1991. 168 с.
2. *Корнева Е.А.* Введение в иммунофизиологию: учеб. пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. 48 с.
3. *Ганнушкина И.В.* Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений мозга. М.: Медицина, 1974. 198 с.
4. *Корнева Е.А., Перекрест С.В.* Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии // Мед. академ. журн. 2013. Т. 13, № 3. С. 7–17.
5. *Сепиашвили Р.И.* Иммунная система мозга и спинномозговой жидкости // Аллергология и иммунология. 2013. Т. 14, № 4. С. 241–253.
6. *Малашиха Ю.А., Надарешвили З.Г., Малашиха Н.Ю., Малашиха В.Ю.* Мозг как орган иммунитета // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. № 9. С. 62–65.
7. *Харченко Е.П.* Иммунная привилегия мозга: новые факты и проблемы // Иммунология. 2006. № 1. С. 51–56.
8. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 549 с.
9. *Huang J., Upadhyay U.M., Tamargo R.J.* Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia // Surg. Neurol. 2006. 66 (3). P. 232–245.
10. *Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Чурляев Ю.А. и др.* Функциональный профиль цитокинов и иммунологическая дисфункция у нейроанимационных больных // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10, № 2. С. 42–49.
11. *Кашиаева Л.Н.* Иммунологические нарушения и роль их коррекции в профилактике пневмонии при церебральных инсультах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 21 с.
12. *Охтова Ф.Р.* Ишемический инсульт и показатели клеточного и гуморального иммунитета (клинико-иммунологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 29 с.
13. *Петров А.М.* Нейроиммунные взаимодействия при ишемическом инсульте в ходе электрических стимуляций мозговых структур: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997. 21 с.
14. *Сергеева С.П.* Морфофункциональное состояние тимуса, цитокиновый профиль и клеточный иммунный статус при острых нарушениях мозгового кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 31 с.
15. *Ребенко Н.М.* Клинико-иммунологические особенности у больных в остром периоде инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2004. 23 с.
16. *Авраменко С.П., Грибачева И.А., Зворыгина Е.А. и др.* Некоторые возрастные анатомо-морфологические особенности кровоизлияния в мозг и специфика иммунологических изменений у пациентов разного возраста и тяжестью течения заболевания // Вестн. новых мед. технологий. 2008. Т. 15, № 3. С. 93–95.
17. *Чуралева О.В.* Особенности нейрофункциональных и иммунологических нарушений в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и их коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006. 16 с.
18. *Калинина Н.М., Сосюкин А.Е., Вологжанин Д.А. и др.* Травма: воспаление и иммунитет // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4, № 4. С. 28–35.
19. *Persidsky Y., Ramirez S.H., Haorah J., Kanmogne G.D.* Blood-brain barrier: structural components and function un-

- der physiologic and pathologic conditions // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2006. 1 (3). P. 223–236.
20. *An-Gaëlle Ceulemans, Tine Zgavc, Ron Kooijman et al.* The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia // *J. Neuroinflammation.* 2010. P. 7–74.
  21. *Galea J., Brough D.* The role of inflammation and interleukin-1 in acute cerebrovascular disease // *J. Inflamm. Res.* 2013. 6. P. 121–128.
  22. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии: учебник. М.: Медицина, 1999. 608 с.
  23. *Жданов Г.Н.* Клинические и иммунологические аспекты в дифференциальной диагностике, лечении и прогнозировании ишемического инсульта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 50 с.
  24. *Кладова Е.А.* Клинико-конституциональные и иммунологические характеристики больных, перенесших ишемический инсульт с алкогольной энцефалопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2010. 23 с.
  25. *Fisher M., Garcia J.H.* Evolving stroke and the ischemic penumbra // *Neurology.* 1996. V. 47. P. 884–888.
  26. *Amantea D., Nappi G., Bernardi G., Bagetta G., Corasaniti M.T.* Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators // *FEBS J.* 2009. 276 (1). P. 13–26.
  27. *Prass K., Meisel C., Höflich C. et al.* Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation // *J. Exp. Med.* 2003. V. 198 (5). P. 725–736.
  28. *Offner H., Vandenbark A.A., Hurn P.D.* Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression // *Neuroscience.* 2009. V. 158 (3). P. 1098–1111.
  29. *Абрамов В.В. и др.* Основы нейроиммунологии: учеб. пособие. Новосибирск: Изд-во НГПУ, 2004. 264 с.
  30. *Liesz A., Hagmann S., Zschoche C. et al.* The spectrum of systemic immune alterations after murine focal ischemia: immunodepression versus immunomodulation // *Stroke.* 2009. V. 40 (8). P. 2849–2858.
  31. *Платонова И.А.* Роль стресс-реализующей нейроиммуноэндокринной системы в патогенезе ишемического инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 26 с.
  32. *Iadecola C., Anrather J.* The immunology of stroke: from mechanisms to translation // *Nature Medicine.* 2011. 17. P. 796–808.

Поступила в редакцию 01.11.2014 г.

Утверждена к печати 12.11.2014 г.

**Никифорова (Постникова) Татьяна Александровна** (✉) – аспирант кафедры неврологии НГМУ (г. Новосибирск).

**Песков Сергей Александрович** – д-р мед. наук, профессор кафедры гигиены и экологии, НГМУ, руководитель лаб. службы Государственного Новосибирского областного клинического диагностического центра (г. Новосибирск).

**Доронина Ольга Борисовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии НГМУ (г. Новосибирск)

✉ **Никифорова (Постникова) Татьяна Александровна**, e-mail: tan.post@mail.ru

## ANALYSIS OF THE MODERN STATUS OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL DATA ABOUT INTERACTION BETWEEN NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS

**Nikiforova (Postnikova) T.A.<sup>1</sup>, Peskov S.A.<sup>1,2</sup>, Doronina O.B.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Novosibirsk State Regional Clinical and Diagnostic Center, Novosibirsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

The article describes main aspects of development of the neuroimmunophysiology as a science and results of recent researches about interaction between nervous and immune systems on the example of acute cerebrovascular event. Particularities of post-stroke neuroimmunological dysfunction, main mechanisms of its realization and regulation, biological meaning were observed.

**KEY WORDS:** neuroimmunological interaction, cell-mediated and humoral immunity, stroke.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 72–80*

### References

1. *Abramov V.V. Integracija immunoj i nervnoj sistem [Immune and nervous systems Integration].* Novosibirsk, Sci-



- ence Publ., 1991. 168 p. (in Russian).
2. Korneva Ye.A. *Vvedenie v immunofiziologiyu* [Introduction into immunophysiology]. St. Petersburg, ELBI-Spb. Publ., 2003. 48 p. (in Russian).
  3. Gannushkina I.V. *Immunologicheskie aspekty travmy i sosudistyh porazhenij mozga* [Immunological aspects of trauma and vascular lesions of the brain]. Moscow, Medicine Publ., 1974. 198 p. (in Russian).
  4. Korneva Ye.A., Perekrest S.V. *Vzaimodejstvie nervnoj i immunnnoj sistem v norme i patologii* [Interactions of the nervous and immune systems in health and disease]. *Medicinskii akademicheskii zhurnal – Medical Academic Journal*, 2013, vol. 13, no. 3, pp. 7–17 (in Russian).
  - 5.5. Sepiashvili R.I. *Immunnaja sistema mozga i spinnomozgovoj zhidkosti* [The immune system of brain and cerebrospinal fluid]. *Allergologija i immunologija*, 2013, vol. 14, no. 4, pp. 241–253 (in Russian).
  6. Malashhiya Yu.A., Nadareishvili Z.G., Malashhiya N.Yu., Malashhiya V.Yu. *Mozg kak organ immuniteta* [The brain as an organ of immunity]. *Zhurn. nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*, 1999, no. 9, pp. 62–65 (in Russian).
  7. Kharchenko Ye.P. *Immunnaja privilegiya mozga: novye fakty i problemy* [Immune privilege of a brain: new facts and problems]. *Immunologiya – Immunology*, 2006, no. 1, pp. 51–56 (in Russian).
  8. Ketlinsky S.A., Simbirsev A.C. *Cytokines*. St. Petersburg: Foliant Publ., 2008. 549 p. (in Russian).
  9. Huang J., Upadhyay U.M., Tamargo R.J. *Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia*. *Surg. Neurol.*, 2006, 66 (3), pp. 232–245.
  10. Borshchikova T.I., Yepifantseva N.N., Churlyayev Yu.A. et al. *Funkcional'nyj profil' citokinov i immunologicheskaja disfunkcija u nejrereanimacionnyh bol'nyh* [Cytokine functional profile and immunological dysfunction in neuroresuscitation patients]. *Citokiny i vospalenie – Cytokines & Inflammation*, 2011, vol. 10, no. 2, pp. 42–49.
  11. Kashayeva L.N. *Immunologicheskie narusheniya i rol' ih korrekcii v profilaktike pnevmonii pri cerebral'nyh insultah* [Immunologic disorders and the role of their correction in the prevention of pneumonia in patients with cerebral stroke]. Author. dis. cand. med. Sci. Moscow, 2005. 21 p.
  12. Okhtova F.R. *Ishemicheskij insult i pokazateli kletchnogo i gumoral'nogo immuniteta (kliniko-immunologicheskoe issledovanie)* [Ischemic stroke and indices of cellular and humoral immunity (clinical and immunological study)]. Author. dis. cand. med. Sci. Moscow, 2014. 29 p.
  13. Petrov A.M. *Nejroimmunnye vzaimodejstvija pri ishemicheskom insulte v hode jelektricheskikh stimuljacij mozgovykh struktur* [Neuroimmune interaction at ischemic stroke during electrical stimulation of brain structures]. Author. dis. cand. med. Sci. St. Petersburg, 1997. 21 p.
  14. Sergejeva S.P. *Morfofunkcional'noe sostoyanie timusa, citokinovyi profil' i kletchnyi immunnyi status pri ostryh narusheniyah mozgovogo krovoobrashheniya* [Morphofunctional state of the thymus, cytokine profile and cellular immune status in acute disorders of cerebral circulation]. Author. dis. cand. med. Sci. Moscow, 2009. 31 p.
  15. Rebenko N.M. *Kliniko-immunologicheskie osobennosti u bol'nyh v ostrom periode insulta* [Clinical and immunological features in patients with acute stroke]. Author. dis. cand. med. Sci. Novosibirsk, 2004. 23 p.
  16. Avramenko S.P., Gribatcheva I.A., Zvorygina Ye.A. et al. *Nekotorye vozrastnye anatomo-morfologicheskie osobennosti krovoizlijanija v mozg i specifika immunologicheskikh izmenenij u pacientov raznogo vozrasta i tjazhest'ju techenija zabelevanija* [Some age anatomo-morphological particu-
  - lar features of cerebral hemorrhage and specification of immunologic changes in patients of different ages and gravity of disease]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij – Journal of New Medical Technologies*, 2008, vol. 15, no. 3, pp. 93–95.
  17. Churaleva O.V. *Osobennosti neirofunkcional'nyh i immunologicheskikh narushenij v rannem vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insulta i ih korrekcija* [Peculiarities of neurofunctional and immunological disorders in the early rehabilitation period of ischemic stroke and their correction]. Author. dis. cand. med. Sci. Novosibirsk, 2006. 16 p.
  18. Kalinina N.M., Sosyukin A.Ye., Vologzhanin D.A. et al. *Traumata: vospalenie i immunitet* [Trauma: inflammation and immunity]. *Citokiny i vospalenie – Cytokines & Inflammation*, 2005, vol. 4, no. 1, pp. 28–35.
  19. Persidsky Y., Ramirez S.H., Haorah J., Kanmogne G.D. *Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions*. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2006, 1 (3), pp. 223–236.
  20. An-Gaëlle Ceulemans, Tine Zgavc, Ron Kooijman et al. *The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia*. *J. Neuroinflammation*, 2010, pp. 7–74.
  21. Galea J., Brough D. *The role of inflammation and interleukin-1 in acute cerebrovascular disease*. *J. Inflamm. Res.*, 2013, 6, pp. 121–128.
  22. Yarin I.A. *Osnovy immunologii* [Basis of Immunology]. Moscow, Medicine Publ., 1999. 608 p.
  23. Zhdanov G.N. *Klinicheskie i immunologicheskie aspekty v differencial'noi diagnostike, lechenii i prognozirovanii ishemicheskogo insulta* [Clinical and immunological aspects in the differential diagnosis, treatment and prognosis of ischemic stroke]. Author. dis. Dr. med. Sci. Moscow, 2007. 50 p.
  24. Kladova Ye.A. *Kliniko-konstitucional'nye i immunologicheskie harakteristiki bol'nyh, perenessih ishemicheskij insult s alkogol'noj jencefalopatiej* [Clinical-constitutional and immunological characteristics of ischemic stroke patients with alcoholic encephalopathy]. Author. dis. cand. med. Sci. Irkutsk, 2010. 23 p.
  25. Fisher M., Garcia J.H. *Evolving stroke and the ischemic penumbra*. *Neurology*, 1996, vol. 47, pp. 884–888.
  26. Amantea D., Nappi G., Bernardi G., Bagetta G., Corasaniti M.T. *Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators*. *FEBS J.*, 2009. 276 (1), pp. 13–26.
  27. Prass K., Meisel C., Höflich C. et al. *Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation*. *J. Exp. Med.*, 2003, vol. 198 (5), pp. 725–736.
  28. Offner H., Vandenbark A.A., Hurn P.D. *Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression*. *Neuroscience*, 2009, vol. 158 (3), pp. 1098–1111.
  29. Abramov V.V. et al. *Osnovy neiroimmunologii* [Basis of Neuroimmunology]. Novosibirsk, Novosibirsk State Pedagogical University Publ., 2004. 264 p.
  30. Liesz A., Hagmann S., Zschoche C. et al. *The spectrum of systemic immune alterations after murine focal ischemia: immunodepression versus immunomodulation*. *Stroke*, 2009, vol. 40 (8), pp. 2849–2858.
  31. Platonova I.A. *Rol' stress-realizujushhej nejroimmunoendokrinnoj sistemy v patogeneze ishemicheskogo insulta* [Role of stress implements neuroimmunoendocrine system in the pathogenesis of ischemic stroke]. Author. dis. cand. med. Sci. Moscow, 2004. 26 p.

32. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nature Medicine*, 2011, 17, pp. 796–808.

**Nikiforova (Postnikova) Tatiana A.** (✉), Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

**Peskov Sergei A.**, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation; Novosibirsk State Regional Clinical and Diagnostic Center, Novosibirsk, Russian Federation.

**Doronina Olga B.**, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Nikiforova (Postnikova) Tatiana A.**, e-mail: tan.post@mail.ru