

УДК 616.8315 – 005.1/ – 053

О. В. Ткачук
Т. І. Кметь
С. С. Ткачук
О. М. Ленюков
В. Ф. Мислицький
П. В. Донченко

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ОСНОВИ НЕЙРОІМУННИХ ВЗАЄМВІДНОСИН У НОРМІ ТА ПРИ НЕВРОЛОГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: гематоенцефалічний бар'єр, нейроспецифічні білки, ішемічно-реперфузійне пошкодження мозку.

Резюме. В огляді наведена інформація стосовно взаємодії нервової та імунної систем організму, їх взаємоузгодженості, а також розуміння того, що в основі багатьох форм патології центральної нервової системи (ЦНС) лежать порушення імунорегуляторних функцій із розвитком вторинного імунodefіцитного стану й автоімунних процесів. Наведено дані стосовно того, що порушення імунної системи можуть визначати клінічний перебіг та прогноз багатьох захворювань ЦНС.

Функціональне об'єднання нервової та імунної систем організму в єдину нейроімунну [1-4] започаткувало нові підходи до вивчення патогенезу неврологічних захворювань та розробки методів і засобів їх терапії. Цьому значною мірою сприяв перегляд доктрини імунного привілею мозку, яка базувалася на морфологічних та функціональних особливостях його взаємодії з імунними клітинами [5,6]. Зокрема, важлива роль в імунному відокремленні мозку належить гематоенцефалічному бар'єру (ГЕБ), який включає особливі ендотеліальні клітини, що забезпечують вибіркочову проникність окремих компонентів циркулюючої крові в ЦНС [7,8]. Крім суто обмежувальної функції, ендотеліальні клітини та астроцити ГЕБ, завдяки експресії ліганду Fas-рецепторів, ініціюють апоптоз імунних клітин, які проникають через ГЕБ [9]. По-друге, ЦНС менш ефективно дрениється лімфатичними судинами, ніж інші тканини. Завдяки цьому транспорт антигенного матеріалу, розчинного, або того, що переноситься дендритними клітинами в периферичні органи імунної системи, помітно знижений [10]. У більшості органів постійне відтікання міжклітинної рідини очищає субклітинний матеріал і разом із фагоцитарними АПК транспортує антигенний матеріал по судинах лімфатичної системи до найближчих периферичних лімфоїдних органів, де проти імпортованих антигенів може розгортатися імунна відповідь. Такий судинний дренаж погано розвинений у ЦНС [11]. Зокрема, показано, що в гризунів лімфодренаж ЦНС обмежений лімфотоком від нухової ділянки в глибокі шийні лімфатичні вузли [12]. Нарешті, нервовій тканині бракує багатьох функціональних сигналів, таких як молекули

головного комплексу гістосумісності (МНС) класів I і II, що призводить до дефіциту презентації антигенів автореактивним цитотоксичним Т-клітинам [5, 10]; молекул клітинної адгезії, хемокінів і цитокінів, які разом створюють сприятливе середовище для належної імунної функції Т-лімфоцитів та їх довгострокового виживання [12].

Проте подальші дослідження показали, що імунний привілей мозку є далеко не абсолютним. Дослідження останніх десятиріч продемонстрували тісні зв'язки між імунною і нервовою системами як у нормі, так і за різних патологічних станів [6, 13]. Більше того, присутність тих чи інших імунних чинників необхідна для модуляції розвитку і функціонування ЦНС протягом різних періодів онтогенезу. Імунні молекули відіграють інтегруючу роль у ЦНС протягом усього періоду розвитку нервової системи, у тому числі – в таких процесах, як нейрогенез, міграція нейронів, аксонний ріст, синаптогенез, формування нейронних мереж і синаптичної пластичності [14]. Наприклад, молекули МНСI експресуються в різних відділах ЦНС і необхідні для регуляції нейронної активності в процесі розвитку зорової системи, забезпечення точності візуальних проєкцій протягом різних періодів постнатального розвитку [15]. Вони залучені в розвиток таких захворювань як шизофренія і аутизм. У досліджах на мишах з генетично зниженим рівнем експресії МНСI встановлена вагомий роль останнього в процесах синаптичної передачі. Авторами показано, що постсинаптична локалізація МНСI необхідна для регуляції синаптичної функції і трансформації функціональних змін у процесі розвитку в стійкі структурні [16].

Багато білків, уперше виділених в імунній системі, експресуються також у мозку протягом усіх періодів онтогенезу. Недавніми дослідженнями встановлено, що ці білки, на додаток до їх імунологічних функцій, відіграють істотну роль у процесах формування, функціонування і модифікації синаптичних з'єднань. До них відносяться прозапальні цитокіни (TNF α , IL-6), білки вродженої імунної системи (комплемент C1q і C3, пентраксини, Dscam), члени сімейства MHC I та MHC I-зв'язуючі імунорецептори і їх компоненти (наприклад, PIRB, Ly49, DAP12, CD3zeta) [6, 17].

Зростає число фактів, які підтверджують роль специфічних імунних молекул (у тому числі цитокінів, компонентів каскаду комплементу, членів сімейства MHC I і їх рецепторів) в утворенні і пластичності глутаматергічних синапсів, які відіграють важливу роль у процесах становлення ЦНС та формуванні відповіді мозку на пошкоджувальні впливи [13, 18].

Імунна система може мати як шкідливі, так і корисні ефекти в підтриманні морфофункціонального стану нервової системи. Різноманітні чинники імунної системи, у тому числі Т-лімфоцити, В-лімфоцити, NK клітини, тучні клітини, макрофаги, дендритні клітини, клітини мікроглії, антитіла, система комплементу та цитокіни беруть участь в обмеженні пошкодження нервової системи токсичними, ішемічними, геморагічними, інфекційними чинниками, запобігають дегенеративним змінам при метаболічних та імунологічних моделях інсульту, а також сприяють процесам відновлення після пошкодження [19, 20]. Імунні клітини виробляють нейротрофічні фактори росту і фактори взаємодії нейронів і гліальних клітин, щоб зберегти їх від пошкодження і стимулювати ріст і відновлення [21, 22]. Імунна система також бере участь у проліферації нервових прогеніторних стовбурових клітин та їх міграції до місць ушкодження. У свою чергу, нервові стовбурові клітини також можуть модулювати імунну відповідь в центральній і периферичній нервовій системі для посилення нейропротекції [19]. Підтвердження захисних і відновних функцій імунної системи отримано для різних неврологічних захворювань, у тому числі нейротравми, ішемічного і геморагічного інсультів, розсіяного склерозу, інфекцій і нейродегенеративних захворювань (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона і бічний аміотрофічний склероз) [23]. Отримано перші позитивні результати в реалізації захисних і відновних ефектів імунної системи в організмі людини, а також в експерименті (вакцинація, антитіла і нервові стовбурні клітини) [24].

Імунна система має здатність модулювати різні функції мозку, в тому числі вегетативні реакції,

гліальну реактивність після нейротравм, інсультів і збудливість нейронів [25]. Імунні стимули впливають на субпопуляції мікроглії, які походять з прогеніторних клітин крові. Нейропротекторні і репаративні можливості похідних мікроглії крові описані на моделях травми спинного мозку та мозкових порушень у мишей [26]. Крім того, показана роль різних імунних чинників у стимулюванні репарації мієліну. Тим не менше, неконтрольована і надмірна активація імунних реакцій може бути шкідливою.

Відносність повної імунної ізоляваності мозку підтверджується також здатністю паренхіми мозку до імуносупресивності, внаслідок чого імунна реакція може обмежуватися окремими компонентами [27]. До чинників пригнічення імунної відповіді відносять деякі медіатори, нейрогормони, нейротрофічні, протизапальні фактори і чинники міжклітинних контактів – молекули адгезії і рецептори CD200 [28].

Останнім часом отримано підтвердження наявності в мозку власної, так званої „місцевої” імунної системи [6, 29]. Статус імунопривілейованості ЦНС існує за рахунок дефіциту адаптивної імунної системи. У той же час вроджена імунна реактивність нервової тканини забезпечена щільною мережею клітин мікроглії, фагоцитами, що походять із кісткового мозку [21, 24]. Вони охоплюють практично всю тканину центральної нервової системи і постійно сканують мікрооточення на предмет виявлення несприятливих чинників. Тому вторгнення мікробних агентів, травматичне пошкодження, спонтанна дегенерація паренхіматозних клітин або малігнізація сприймається клітинами мікроглії і призводить до її активації [12, 30]. До системи вродженого імунітету відносять і компоненти периваскулярного простору, епітеліальні клітини судинних сплетень шлуночків, які можуть презентувати антигени [31], а також клітини епендіми, рецептори на поверхні периваскулярних макрофагів, астроцитів, олігодендроцитів, мікроглії, які розпізнають молекулярну структуру патогена [32]. Крім того нейрони, глія, епітеліальні клітини судинних сплетень мозку виробляють компоненти системи комплементу, які регулюють імунну відповідь мозку, процеси хемотаксису та фагоцитозу [19]. Більшість клітин, що забезпечують уроджений імунітет мозку, у той же час індукують механізми відновлення пошкоджених ділянок мозку, підвищують життєздатність нейронів [33, 34].

Як і в більшості біологічних систем, бар'єрна функція ГЕБ не є абсолютною. На сьогодні немає сумніву в тому, що навіть при збереженій цілісності ГЕБ можливе надходження до мозку клітин імунної системи [7, 8]. Спеціалізовані

підвиди Т-клітин можуть долати ГЕБ і надходити до мозку, однак у нормі там для цих клітин несприятливе середовище, оскільки відсутня більшість умов, необхідних для виживання і належної реакції Т-лімфоцитів – спектр цитокінів та хемокинів, міжклітинні сигнали МНС молекул, костимулюючих факторів і молекул клітинної адгезії строго обмежений [35, 36]. Тому ці клітини виконують захисні функції щодо патогенних мікроорганізмів, але вони стають патогенними, коли взаємодіють з аутоантигенами, які забезпечують виникнення в ЦНС імунних реакцій [12]. Є клітини імунної системи, які можуть декілька разів надходити в мозок і знову виходити в системний кровотік [37].

Незважаючи на імунний привілей, із багатьох причин за деякими параметрами мозок має схильність до імунних реакцій [5]. Імунна толерантність до тканини мозку, як й інших органів, формується в тимусі [38, 39]. Проте, активність геному нервової тканини у декілька разів вища, ніж в інших органах, а отже, вірогідність формування аутоантигенів також більша [10]. По-друге, селекція та делеція автореактивних стосовно білків нервової тканини Т-лімфоцитів, а також утворення Т-регуляторних клітин у медулярних епітеліальних клітинах за груднинної залози не в змозі забезпечити центральну ауто толерантність до цих білків [40]. Тому при послабленні імуносупресивних механізмів самого мозку порушується контроль периферичних механізмів толерантності за циркулюючими агресивними Т-клітинами. Для деяких захворювань мозку вже встановлено зниження рівня CD4⁺ CD25⁺ Трег клітин і втрата ними функції супресії [41, 42]. За умов різних патологічних процесів у головному мозку зміна цитокінового мікрооточення призводить до порушення експресії генів білків мозку і зниження негативної селекції Т-лімфоцитів у тимусі [43].

Важливу роль у розвитку аутоімунних процесів у мозку відіграють нейроспецифічні білки (НСБ), які при контакті з імунною системою організму набувають виражених аутоантигенних властивостей [44-46]. Нейродегенеративні процеси в мозку мають місце при багатьох його патологічних станах, і саме зростання вмісту в біологічних рідинах організму цитоплазматичних НСБ є ознакою пошкодження і загибелі елементів нервової тканини [47, 48]. За умов норми вони також наявні в спинномозковій рідині та сироватці крові, оскільки запрограмована загибель клітин ЦНС упродовж онтогенезу відбувається постійно, але їх уміст дуже низький. Ці білки навіть необхідні для роботи здорового мозку, оскільки вони беруть участь у процесах пластичності мозку, пам'яті, навчання, поруч з іншими чинниками забезпечують синаптичну

передачу [44]. Найбільш дослідженими НСБ є наступні маркери загибелі клітин мозку: нейронів – нейроспецифічна єнолаза (NSE), астроцитів – гліофібрилярний кислий протеїн (GFAP), олігодендроцитів – основний білок мієліну (MBP) [44, 45, 49]. Однак, навіть при підвищеній загибелі клітин мозку при багатьох нервових захворюваннях, у т.ч., при ішемічних і геморагічних інсультах, вихід НСБ на периферію можливий тільки за умов порушення цілісності ГЕБ [47, 50]. Ступінь їх підвищення в лікворі та сироватці крові позитивно корелює з об'ємом пошкодження мозку та неврологічною симптоматикою [46, 47], а тривалість їх підвищення свідчить про трансформацію гострого пошкодження в хронічні нейродегенеративні захворювання [51].

Поява значної кількості НСБ за межами мозку може призвести до нейросенсибілізації та аутоімунної реакції, оскільки вони починають сприйматися імунною системою як аутоантигени. Унеможливлення такої аутоімунної реакції за фізіологічних умов забезпечується декількома шляхами. По-перше, найбільш потужна популяція АПК в організмі – дендритні клітини (ДК) – поза дією патогенних чинників представлена незрілими ДК, які експресують незначний рівень молекул костимуляції, тому після їх взаємодії з Т-клітинами розвивається апоптоз останніх або анергія, і таким чином, імунна відповідь блокується [52]. ДК, які причетні до фізіологічно запрограмованої деградації клітин, також зазнають апоптозу в лімфовузлах, після чого їх резерв поповнюється за рахунок попередників із системного кровотоку. По-друге, НСБ, які не взаємодіють із ДК, можуть потрапляти в системний кровотік, лімфатичну систему та інші органи, де вони зв'язуються антитілами чи знищуються макрофагами [53]. По-третє, частина НСБ деградується протеолітичними ферментами.

Потрапляння в кров надфізіологічної кількості НСБ призводить до експресії дендритними клітинами великої кількості молекул костимуляції та появи зрілих ДК, які є найбільш потужними активаторами Т-лімфоцитів [54]. Експериментальні дослідження свідчать, що аутоімунну відповідь можуть викликати лише зрілі ДК з інтернованим антигенним матеріалом [52]. Вони розщеплюють аутоантигени до пептидів і представляють антигенні детермінанти на своїй поверхні в комплексі з молекулами МСН I та II [19], що ініціює розвиток імунної відповіді клітинного чи гуморального типу. ДК здатні до фагоцитозу аутоантигенів як за умов норми, так і за умов патології, з подальшим транспортом їх у регіонарні лімфовузли для контакту з Т-клітинами. Певна роль у здійсненні специфічної імунної відповіді належить і таким типам АПК, як макрофаги або В-клітини.

Автоімунні реакції проти клітин мозку носять не лише деструктивний, але й, за певних умов, відновний характер, оскільки надходження в мозок клітин імунної системи, у тому числі й автореактивних, при пошкодженнях нервової тканини забезпечує очищення міжклітинного середовища, відіграє детоксикаційну роль і підвищує життєздатність нейронів навколо зони загибелі клітин мозку, наприклад, зони пенумбри при фокальній ішемії [14-16, 19], активує нейротрофічні фактори та фактори росту [55].

Однак не лише імунна система модулює морфофункціональний стан ЦНС, доведена також наявність церебральної регуляції імунної системи [56]. Вона реалізується багатьма шляхами. Потужний вплив на морфофункціональний стан тимуса та периферичних лімфоїдних органів має активація гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (ГГАС). Тривала її активація призводить до виникнення вторинних імунодефіцитних станів, які характеризуються зниженням загальної кількості лімфоцитів та окремих субпопуляцій, порушеннями їх мітогенної активності, фагоцитозу, функції природних кіллерів, пригніченням продукції інтерферону та інтерлейкінів [57]. Однак гострий стрес може активувати імунні функції.

Нейроендокринний контроль функціонального стану клітин лімфоїдної популяції та клітин мікрооточення тимуса реалізується не лише через ГГАС, але й через нейротрансмітери та нейропептиди, рецептори яких виявлено на клітинах імунної системи [13, 58]. У такий спосіб може регулюватися проліферація лімфоцитів і макрофагів.

Наявність прямої нейроімунної взаємодії продемонстрована в досліджах із пошкодженням кори різних півкуль: при маніпуляціях на корі лівої півкулі зареєстровано зменшення активності Т-лімфоцитів і нормальних кіллерів, індукованих мітогеном Т-клітинних реакцій, синтезу цитокінів, утворення антигенів, а правої – активація цих показників [59]. Виявлено також неокортикальний контроль експорту CD4⁺ CD8⁺ Т-лімфоцитів із тимуса [60]. Найбільш виражений вплив локалізація патологічного вогнища на імунний статус організму має при гострих порушеннях церебрального кровообігу.

Виявляється роль у взаємодії нервової та імунної систем належить цитокінам, які є обов'язковими учасниками імунної відповіді організму, модулюють активність ЦНС, а їх секреція контролюється нервовою системою через її нейрохімічні чинники [14, 33, 61].

Таким чином, доробки останніх років свідчать, що імунна відокремленість мозку носить відносний характер, а імунній системі належить важлива роль у морфогенезі та функціонуванні нервової

тканини як за умов норми, так і при різних патологічних станах.

Література. 1/Хантов Р.М. Физиология иммунной системы.– М.:ВИНИТИ РАН, 2005. – 428 с. 2. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы / И.Г. Акмаев // Пробл. эндокринологии. – 2000. – Т.43, №1. – С. 3-9. 3. Лисянский Н.И. Проблемы иммунокоррекции и доказательная медицина / Н.И. Лисянский // Аллергол. и иммунол. – 2004. – Т.5, №1. – С. 13-14. 4. Watkins L.R. Immune regulation of central nervous system function: from sickness to pathological pain / L.R. Watkins, S.F. Maier // J. Int. Med. – 2005. – Vol.257, №2. – P. 139-155. 5. Харченко Е.П. Иммунная привилегия мозга: новые факты и проблемы / Е.П. Харченко // Иммунология. – 2006. – №1. – С. 51-56. 6. Reinke E. Breaking or making immunological privilege in the central nervous system: The regulation of immunity by neuropeptides / E. Reinke, Z. Fabry // Immunol. Lett. – 2006. – Vol.104, №1-2. – P. 102-109. 7. Role of the extracellular matrix in lymphocyte migration / E. Korpos, C. Wu, J. Song [et al.] // Cell. Tiss. Res. – 2010. – Vol. 339, № 1. – P. 47-57. 8. Crane I.J. Mechanisms of leukocyte migration across the blood-retina barrier / I.J. Crane, J. Liversidge // Semin. Immunopathol. – 2008. – Vol. 30, № 2. – P. 165-77. 9. Choi C. Fas ligand/Fas system in the brain: regulator of immune and apoptotic responses / C. Choi, E. Benveniste // Brain Res. Rev. – 2004. – Vol.44, №1. – P. 65-81. 10. Харченко Е.П. Иммунная уязвимость мозга / Е.П. Харченко, М.Н. Клименко // Журн. неврол. и психиатр. – 2007. – №1. – С. 68-77. 11. McCombe P.A. Immune and inflammatory responses to stroke: good or bad? / P.A. McCombe, S.J. Read // Int. J. Stroke. – 2008. – Vol.3, Is. 4. – P. 254-265. 12. Wekerle H. Fragile privileges: autoimmunity in brain and eye / H. Wekerle, D.M. Sun // Acta Pharmacol. Sin. – 2010. – Vol. 31, № 9. – P. 1141-1148. 13. Kyra J. Modulation of the Postischemic Immune Response to Improve Stroke Outcome / J. Kyra, M.D. Becker // Stroke. – 2010. – Vol.41, Suppl. 10. – P. 1075-1078. 14. Garay P.A. Novel roles for immune molecules in neural development: implications for neurodevelopmental disorders // P.A. Garay, A.K. McAllister // Front. Synaptic. Neurosci. – 2010. – Vol. 2. – P. 136. 15. Goddard C.A. Regulation of CNS synapses by neuronal MHC class I / C.A. Goddard, D.A. Butts, C.J. Shatz // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104, № 16. – P. 6828-6833. 16. MHC class I molecules are present both pre- and postsynaptically in the visual cortex during postnatal development and in adulthood / L.A. Needleman, X.B. Liu, F. El-Sabeawy [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2010. – Vol. 107, № 39. – P. 16999-17004. 17. Boulanger L.M. Immune proteins in brain development and synaptic plasticity / L.M. Boulanger // Neuron. – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 93-109. 18. Fourgeaud L. Role of immune molecules in the establishment and plasticity of glutamatergic synapses / L. Fourgeaud, L.M. Boulanger // Eur. J. Neurosci. – 2010. – Vol. 32, № 2. – P. 207-17. 19. Graber J.J. Protective autoimmunity in the nervous system / J.J. Graber, S. Dhib-Jalbut // Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 121, № 2. – P. 147-59. 20. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke / A. Liesz, E. Suri-Payer, C. Veltkamp [et al.] // Nat. Med. – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 192-199. 21. TGF-beta induces the expression of the FLICE-inhibitory protein and inhibits Fas-mediated apoptosis of microglia / R. Schlapbach, K.S. Spanaus, U. Malipiero [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2000. – Vol.30, № 12. – P. 3680-3688. 22. Вастьянов Р.С. Олейник А.А. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38, №1. – С. 39-54. 23. Venters H.D., Dantzer R., Kelley K.W. A new concept neurodegeneration: TNFalpha is a silencer of survival signals // Trends Neurosci. – 2000. – Vol.23, № 4. – P. 175-180. 24. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies / R. Macrez, C. Ali, O. Toutirais [et al.] // Lancet Neurol. – 2011. – Vol.10, № 5. – P. 471-480. 25. Quan Y. High glucose stimulates GRO secretion from rat microglia via ROS, PKC, and NF-kB pathways / Y. Quan, D. Jianhai, W. Xian // J. Neurosci. Res. – 2007. – Vol.85, №14. – P.3150-3159. 26. Yong V.W. Taking advantage of the systemic immune system to cure brain diseases / V.W. Yong, S. Rivest // Neuron. – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 55-60. 27. Neumann H. The immunological microenvironment in the CNS: implication on neuronal death and survival / H. Neumann // J. Neural. Transm. – Suppl. – 2000. – Vol.59, №1. – P. 59-68. 28. Modulation of neuroimmune responses on glia in the central nervous system: implication in therapeutic intervention against neuroinflammation / R.C. Chang, K. Chiu, Y.S. Ho, K.F. So // Cell. Mol. Immunol. – 2009. – Vol. 6, № 5. – P. 317-326. 29. Лисянский Н.И. Нервные клетки и их иммунные функции / Н.И. Лисянский

// Аллергология и иммунология. – 2004. – Т.5, №1. – С.193-30. Wang C.X., Shuaib A. Involvement of inflammatory cytokines in central nervous system injury // Prog. Neurobiol. – 2002. – Vol.67, № 2. – P. 161-172. 31. Innate (inherent) control of brain inflammation and brain repair: role of microglia, astrocytes, «protective» glial stem cells and stromal ependymal cells / M. Hauwel, E. Furon, E. Canova [et al.] // Brain Res. Rev. – 2005. – Vol.48, № 2. – P. 220-233. 32. Mechanisms of ATP-and glutamate-mediated calcium signaling in white matter astrocytes / N. Hamilton, S. Vayro, F. Kirchhoff [et al.] // Glia. – 2008. – Vol.56, №7. – P.734-749. 33. Activation and control of CNS innate immune responses in health and diseases: a balancing act finely tuned by neuroimmune regulators (NIReg) / J.J. Hoarau, P. Krejchib-Trotot, M.C. Jaffar-Bandjee [et al.] // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. – 2011. – Vol. 10, № 1. – P. 25-43. 34. Bhat R. Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system / R. Bhat, L. Steinman // Neuron. – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 123-132. 35. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system / M. Bsibsi, R. Ravid, D. Gveric [et al.] // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2002. – Vol.61, №11. – P. 1013-1021. 36. Kalaria R. N. Linking cerebrovascular defense mechanisms in brain ageing and Alzheimer's disease / R. N. Kalaria // Neurobiol. Aging. – 2009. – Vol. 30, № 9. – P. 1512-1514. 37. Engelhardt B. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms / B. Engelhardt, R.M. Ransohoff // Trends Immunol. – 2005. – Vol.26, №9. – P. 486-495. 38. Von Boehmer C. Central tolerance: essential for preventing autoimmune disease? / C. Von Boehmer // Eur. J. Immunol. – 2009. – Vol. 39, № 9. – P. 2313-2316. 39. Klein L. Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction / L. Klein, M. Hinterberger, G. Wirsberger, B. Kyewski // Nat. Rev. Immunol. – 2009. – Vol. 9, № 12. – P. 833-844. 40. Santamaria P. The pathogenicity of self-antigen decreases at high levels of autoantigenicity: a computational approach / P. Santamaria, L. Edelstein-Keshet // Int. Immunol. – 2010. – Vol. 22, № 7. – P. 571-582. 41. McCombe P.A. The Role of Immune and Inflammatory Mechanisms in ALS / P.A. McCombe, R.D. Henderson // Curr. Mol. Med. – 2011. – Vol.11, №3. – P. 246-254. 42. The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis / R. Hohlfeld, M. Kerschensteiner, C. Stadelmann [et al.] // Neosci. – 2006. – Vol.27, Suppl.1. – P. 1001-1007. 43. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadelta T cells in the delayed phase of ischemic brain injury / T. Shichita, Y. Sugiyama, H. Ooboshi [et al.] // Nat. Med. – 2009. – Vol.15, №8. – P. 946-950. 44. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в диагностике нервно-психических заболеваний / В.П. Чехонин, О.И. Гурина, И.А. Рябухин [и др.] // Рос. психиатрич. журн. – 2006. – №6. – С. 41-49. 45. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome in children with closed traumatic brain injury / S. Bandyopadhyay, H. Hennes, M.H. Gorelick [et al.] // Acad. Emerg. Med. – 2005. – Vol. 12, №8 – P. 732-738. 46. Serum biochemical markers for post-concussion syndrome in patients with mild traumatic brain injury / T. Begaz, D.N. Kyriacou, J. Segal [et al.] // J. Neurotrauma. – 2006. – Vol. 23, №8. – P. 1201-1210. 47. Wunderlich M.T. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status of admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke / M.T. Wunderlich, C.W. Wallesch, M.J. Goertler // Neurol. Sci. – 2004. – Vol.227, № 1. – P. 49-53. 48. Мониторинг неврологического дефицита и нарушений высшей нервной деятельности у крыс с фокальной ишемией головного мозга / В.П. Чехонин, С.В. Лебедев, С.В. Петров [и др.] // Бюл. экпер. биол. и мед. – 2003. – Т.135, №6. – С. 629-633. 49. One-year follow-up of patients with mild traumatic brain injury: occurrence of post-traumatic stress-related symptoms at follow-up and serum levels of cortisol, S-100B and neuron-specific enolase in acute phase / P. Sojka, B.M. Stalnacke, U. Bjornstig [et al.] // Brain Inj. – 2006. – Vol. 20, №6. – P. 613-620. 50. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction / N. Marchi, P. Rasmussen, M. Kapural [et al.] // Neurol. Neurosci. – 2003. – Vol. 21, №3-4. – P. 109-121. 51. Veroeff M.M. Brain-specific proteins in cerebrospinal fluid for the diagnosis of neurodegenerative diseases / M.M. Veroeff, D. De Jong, H.P. Kremer // Ann. Clin. Biochem. – 2003. – Vol. 40, Pt 1. – P. 25-40. 52. Элиминация нейроспецифических белков из ЦНС (патогенетические и методические аспекты) / В.П. Чехонин, С.В. Лебедев, О.И. Гурина [и др.] // Вестн. РАМН. – 2006. – №6. – С. 3-12. 53. Дендритные клетки и их роль при воспалении в центральной нервной системе / М.В. Пашенков, Б.В.

Пинегин, Х. Линк, А.Н. Бойко // Журн. неврол. и психиатр. – 2003. – Спец. вып. №2. – С. 39-46. 54. Dendritic cells in the initiation of immune responses against central nervous system-derived anti-gens / J. Karman, C. Ling, M. Sandor [et al.] // Immunol. Lett. – 2004. – Vol.92, №1-2. – P. 107-115. 55. Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological disease / M. Kerschensteiner, C. Stadelmann, G. Dechant [et al.] // Ann. Neurol. – 2003. – Vol.53, №3. – P. 292-304. 56. Taylor D.M. Direct Cortical Control of 3D Neuroprosthetic Devices / D.M. Taylor, S.I.H. Tillery, A.B. Schwartz // Science. – 2002. – Vol.296, № 5574. – P. 1829-1832. 57. Арушанян Э. Б. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы / Э.Б. Арушанян, Э. В. Бейер // Успехи физиол. наук. – 2004. – Т. 35, №4. – С. 49-64. 58. Lam-Tse W.K. Animal models of endocrine/organ-specific autoimmune diseases: do they really help us to understand human autoimmunity? / W.K. Lam-Tse, A. Lernmark, H.A. Drexhage // Springer Semin. Immunopathol. – 2002. – Vol. 24, № 3. – P. 297-321. 59. Role of cerebral lateralization in control of immune processes in humans / K.J. Meador, D.W. Loring, P.O. Ray [et al.] // Ann. Neurol. – 2004. – Vol.55, №6. – P. 840-844. 60. Moshel Y.A. Lateralized neocortical control of T lymphocyte export from the thymus. I. Increased export after left cortical stimulation in behaviorally active rats, mediated by sympathetic pathways in the upper spinal cord / Y.A. Moshel, H.G. Durkin, V.E. Amassian // J. Neuroimmunol. – 2005. – Vol.158, №1-2. – P. 3-13. 61. Balabanov R. Overexpression of the Dominant-Negative Form of Interferon Regulatory Factor 1 in Oligodendrocytes Protects against Experimental Autoimmune Encephalomyelitis / R. Balabanov // J. Neurosci. – 2011. – Vol. 31, № 23. – P. 8329-8341.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ НЕЙРОИММУННЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В НОРМЕ И ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

А. В. Ткачук, Т. И. Кметь, С. С. Ткачук, А. М. Ленков, В. Ф. Мыслицкий, П. В. Донченко

Резюме. В обзоре приведена информация, касающаяся взаимодействия нервной и иммунной систем организма, их взаимосогласованности, а также понимания того, что в основе многих форм патологии центральной нервной системы (ЦНС) лежат нарушения иммунорегуляторных функций, сопровождающиеся развитием вторичного иммунодефицитного состояния и аутоиммунных процессов. Приведены данные о том, что нарушения иммунной системы могут определять клиническое течение и прогноз многих заболеваний ЦНС.

Ключевые слова: иммунная система, центральная нервная система, механизмы взаимодействия.

FUNDAMENTAL BASIS OF NEUROIMMUNE RELATIONSHIPS IN THE HEALTH AND NEUROLOGICAL DISEASES

A. V. Tkachuk, T. I. Kmet, S. S. Tkachuk, A. M. Lenkov, V. F. Myslickiy, P. V. Donchenko

Abstract. The article reviews the information pertaining the interaction between nervous and immune systems of the organism, as well as understanding that the basis for many forms of the central nervous system (CNS) pathology involves violations of immunoregulatory function, which is accompanied by the development of secondary immunodeficiency and autoimmune processes. The data show that damage of the immune system can determine the clinical course and prognosis of many CNS disorders.

Keywords: central nervous system, immune system, mechanisms of interaction.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №2 (44). - P.228-232.

Надійшла до редакції 17.05.2013

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

© О.В. Ткачук, Т.І. Кметь, С.С. Ткачук, О.М. Ленков, В.Ф. Мыслицкий, П.В. Донченко, 2013