

## НЕРВНЫЕ РЕФЛЕКСЫ В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННЫХ ОТВЕТОВ

Канд. биол. наук И. А. ГРОМАКОВА, канд. мед. наук П. П. СОРОЧАН,  
канд. мед. наук Н. Э. ПРОХАЧ, д-р мед. наук И. Н. ПОНОМАРЕВ,  
И. С. ГРОМАКОВА

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков*

**Рассмотрены современные представления о роли нервных рефлексов в регуляции иммунного гомеостаза.**

*Ключевые слова: воспалительный рефлекс, иммунитет, блуждающий нерв.*

Достижения в нейробиологии и иммунологии позволили установить анатомические и функциональные связи между нервной и иммунной системами. Результаты исследований последних десятилетий свидетельствуют о том, что подобно всем другим системам организма иммунная система контролируется нервными рефлексами, регулируемые центральной нервной системой (ЦНС). Данный обзор литературы освещает роль нервных рефлексов в регуляции врожденных и адаптивных иммунных ответов.

### АФФЕРЕНТНАЯ ОСЬ РЕФЛЕКТОРНОЙ ДУГИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА

Восприятие угрозы и ответ на угрозу — важные задачи нервной системы. Периферическими сигналами опасности являются молекулярные продукты воспаления, которые освобождаются цитокин-продуцирующими иммунными клетками в ответ на патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) и молекулярные паттерны, связанные с опасностью (DAMPs) микроорганизмов или поврежденных тканей организма. Сигналы опасности с периферии передаются в мозг различными путями, включая специализированные клетки сосудов мозга, хориоидного сплетения и циркумвентрикулярных органов, через Toll-like рецепторы и рецепторы цитокинов [1, 2].

Важным путем передачи сигналов опасности в мозг являются афферентные волокна блуждающего нерва. Периферические афферентные нервы передают сигналы опасности и индуцируют нервные рефлексы, участвующие в регуляции воспаления и иммунного гомеостаза. Примером нервной рефлекторной дуги такого типа является открытый К. J. Tracey [3] воспалительный рефлекс, который включает сенсорную ветвь афферентного и моторную ветвь эфферентного блуждающего нерва.

К настоящему времени появились свидетельства вовлечения медиаторов воспаления в активацию афферентных волокон блуждающего нерва. Активацию афферентных нейронов регистриро-

вали при внутривенных или внутрибрюшинных инъекциях липополисахаридов (ЛПС) [4], периферическом введении интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) [5]. Активация афферентных волокон, как полагают, осуществляется рецепторопосредованным путем. Продемонстрирована экспрессия рецепторов ИЛ-1 $\beta$  афферентными нейронами блуждающего нерва. Белок TLR4, распознающий ЛПС, и его мРНК обнаружены в узловатом ганглии афферентного блуждающего нерва [6] и в каротидном теле [7]. Молекулярные механизмы, объясняющие сенсорную рецепторопосредованную генерацию потенциалов действия в ответ на иммунные медиаторы, остаются невыясненными.

Наличие функциональных нервных цепей и их активация в ответ на воспаление подтверждены экспериментальными данными. В исследовании [8], в котором окрашивание c-fos — маркера нейрональной активности — комбинировали с ретроградным мечением вагусных волокон, иннервирующих кишечник, показана активация нейронов солитарного тракта и дорсального ядра вагуса вслед за локальным воспалением, вызванным хирургическим вмешательством. Вагусная денервация кишечника приводила к прекращению экспрессии c-fos в ядрах мозга, вовлеченных в нервную сеть, активируемую воспалением кишечника.

Установлено также, что периферическое введение различных микроорганизмов замедляет сердечный ритм, что является классическим признаком увеличения эфферентной вагусной активности.

Обширные фармакологические и физиологические исследования показали, что активность блуждающего нерва связана с повышением вариабельности сердечного ритма (ВСР). Уменьшение ВСР связано с восприятием повышенных уровней цитокинов, PAMPs, DAMPs, бактериальной и грибковой инфекции [7, 9, 10]. Установлена также существенная корреляция между уменьшением ВСР и заболеваемостью и смертностью при многих болезнях, связанных с чрезмерным воспалением, включая инфаркт миокарда, ревматоидный артрит, язвенный колит и множественные

органные повреждения. Противовоспалительные эффекты, реализуемые при участии эфферентных волокон блуждающего нерва, вероятно, вносят свой вклад в эту связь.

Сигналы, передающиеся через афферентные волокна блуждающего нерва, достигают ядра солитарного тракта (ЯСТ) в продолговатом мозге, который связан с дорсальным моторным ядром, откуда берет начало большинство эфферентных вагусных волокон. Афферентные сигналы активируют также центральные нейроны, которые специализируются в гипоталамусе и другие ядра ЦНС [1]. Это приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, связанному с ней периферическому освобождению глюкокортикоидов, а также к индукции лихорадки [11, 12]. Кроме того, афферентная активность блуждающего нерва в ответ на периферическое введение ЛПС или ИЛ-1 $\beta$  вызывает передачу эфферентного вагусного сигнала в тимус и усиливает активность селезеночного нерва [13, 14].

Отмечено, что сенсорные афферентные нити блуждающего нерва могут обнаруживать небольшое локальное повышение уровней цитокинов и других медиаторов воспаления и через восходящие волокна информировать мозг о воспалении на периферии [3]. Показано, что субдиафрагмальная ваготомия препятствовала развитию лихорадки у животных, которым вводились внутрибрюшинно низкие дозы ИЛ-1 или эндотоксина, поскольку мозг не получал сообщения о воспалении [3, 15]. При субдиафрагмальной ваготомии отсутствовали эффекты внутрибрюшинного введения ЛПС или ИЛ-1 $\beta$  [1, 16] на адренотропический до тех пор, пока системные уровни ИЛ-1 $\beta$  не достигали высоких значений [1]. Эти результаты дают основание полагать, что периферические нервы информируют ЦНС об угрозе, прежде чем состояние становится настолько серьезным, чтобы индуцировать системное повышение уровней медиаторов воспаления, которые могут непосредственно активировать рецепторы в мозге.

Механизмы обработки в ЦНС афферентных нервных сигналов, активированных периферическим воспалением, исследованы недостаточно. Восприятие воспаления ЦНС изменяет поведение, ряд физиологических параметров и вызывает нервные сигналы, которые регулируют иммунный ответ на периферии. Установлено, что фармакологическая активация ЦНС может защищать от избыточной продукции цитокинов посредством эфферентной передачи сигнала через блуждающий нерв. Агонисты М1-холинергических рецепторов, экспрессированных холинергическими нейронами мозга, стимулировали активность блуждающего нерва, приводя к подавлению освобождения фактора некроза опухолей (ФНО) при сепсисе [17]. Интратекальное введение CNI-1493, тетравалентного гуанилгидразона, ингибитора фосфорилирования p38 MAP киназы подавляло периферическое воспаление, и этот эффект устранялся ваготомией [18,

19]. Введение галантамина, центрально действующего ингибитора ацетилхолинэстеразы, используемого в клинике для увеличения центральной холинергической передачи сигналов при болезни Альцгеймера, также снижало уровни сывороточного ФНО и предотвращало летальность при эндотоксемии у мышей, и этот эффект нивелировался ваготомией [20]. Очевидно, что лучшее понимание сигнальных путей, лежащих в основе процессов восприятия и обработки иммунных сигналов в ЦНС, может способствовать созданию действующих на уровне ЦНС агентов для подавления системного воспаления.

### ЭФФЕРЕНТНАЯ ОСЬ РЕФЛЕКТОРНОЙ ДУГИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА

Передача сигнала по эфферентным волокнам воспалительного рефлекса называется «холинергический противовоспалительный путь» [3]. Эфферентные сигналы от двойного ядра и дорсального моторного ядра нисходят по блуждающему нерву к чревным ганглиям [21]. Эти сигналы передаются находящимся в чревном нервном узле селезеночным нейронам, которые идут в селезенку и оканчиваются в синапсоподобных структурах, смежных с Т-клетками в белой пульпе [22]. В пределах чревных ганглиев эфференты блуждающего нерва могут передавать информацию либо через интернейроны [23], либо на постсинаптические, катехоламинергические нейроны непосредственно. Недавние исследования на мышах показали, что ацетилхолин, освобождаемый блуждающим нервом в чревно-брыжеечных ганглиях, активирует постсинаптический  $\alpha 7nAChR$  селезеночного нерва, приводя к высвобождению норадреналина в селезенке [24].

Селезенка, как установлено, является основным источником системного ФНО: в ней продуцируется более 90% общего количества ФНО, поступающего в циркуляцию [25, 26]. Естественно, что она служит главной целью сигналов эфферентного пути воспалительного рефлекса. Функциональная связь между вагусными холинергическими и селезеночными катехолинергическими нервными волокнами подтверждена экспериментальными исследованиями. Показано, что стимуляция блуждающего нерва не способна подавлять системную продукцию ФНО у спленэктомированных мышей, у мышей с повреждением общей брюшной ветви блуждающего нерва, при хирургическом удалении селезеночного нерва или истощении катехоламинов резерпином [25, 27].

Адренергические селезеночные нервные волокна анатомически заканчиваются в богатых Т-клетками областях и формируют синапсоподобные структуры с иммунными клетками [28]. Адренергическое возбуждение индуцирует освобождение ацетилхолина из Т-клеток [22]. Эти ацетилхолинсинтезирующие Т-клетки экспрессируют холинацетилтрансферазу (ChAT) и имеют

фенотип CD3+CD4+CD44<sup>high</sup>CD62L<sup>low</sup>ChAT+. Они составляют менее 3% общего количества Т-клеточной популяции и 10% общей популяции Т-клеток памяти. ChAT+-Т-клетки экспрессируют, главным образом,  $\beta_2$ -адренорецепторы. Эффект активации  $\beta_2$ -адренергических рецепторов на Т-клетках сложен. Полагают, что активация  $\beta_2$ -адренорецепторов приводит к индукции опосредованного Th<sub>2</sub>-клетками иммунного ответа [29]. Анатомическое распределение ChAT+Т-клеток установлено лишь частично, они составляют приблизительно 2–3% CD4+Т-клеток в селезенке, примерно 1% CD4+Т-клеток в паховых лимфатических узлах и около 10% CD4+Т-клеток пейеровых бляшек. При стимуляции антителами к CD3 клетки продуцируют IL-17A, IL-10 и IFN- $\gamma$ , значительно более низкие уровни IL-2, но не продуцируют IL-4 и IL-6 [22].

Ацетилхолин, освобождаемый Т-клетками, связывается с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, содержащими  $\alpha 7$  субъединицу ( $\alpha 7$ nAChR), экспрессированными на макрофагах в красной пульпе и маргинальной зоне селезенки [22]. Установлено, что экспрессия  $\alpha 7$ nAChR крайне необходима для опосредованного ацетилхолином подавления воспаления. Холинергические агонисты не в состоянии ингибировать освобождение ФНО макрофагами с **супрессированной антисмысловыми олигонуклеотидами экспрессией  $\alpha 7$ nAChR** [30] или макрофагами  $\alpha 7$ nAChR-дефицитных мышей [32].

Открытие центральной роли  $\alpha 7$ nAChR в опосредовании холинергической противовоспалительной передачи сигналов привело к **использованию никотина и других агонистов  $\alpha 7$ nAChR** для выяснения внутриклеточных целей холинергического противовоспалительного сигнала.

Установлено, что активация  $\alpha 7$ nAChR приводит к **подавлению активности ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B)**, ключевого фактора транскрипции, вовлеченного в регуляцию синтеза ФНО и других цитокинов и медиаторов воспаления. Никотин, как показано, ингибировал транслокацию NF- $\kappa$ B к **ядру в эндотоксинстимулированных RAW 264.7 макрофагах** [32] и снижал транскрипционную активность NF- $\kappa$ B в ЛПС-активированных моноцитах клеточной линии U937 [33]. Возбуждение блуждающего нерва вызывало никотинзависимое подавление активации NF- $\kappa$ B и **снижение мРНК ФНО в печени, а также приводило к снижению уровня цитокина в сыворотке крови крыс при остром геморрагическом шоке** [34]. Сообщают, что ингибирование NF- $\kappa$ B-пути холинергическими агонистами опосредовано ингибированием JAK2-индуцированного фосфорилирования STAT3 [35, 36].

В дополнение к **ингибированию ФНО и других «ранних» провоспалительных цитокинов  $\alpha 7$ nAChR** вовлечен также в **подавление освобождения HMGB1 (high mobility group box 1), «позднего» цитокинового медиатора системного**

воспаления [32]. Применение никотина снижало системные уровни HMGB1 при экспериментальной эндотоксемии и сепсисе у **мышей и значительно** увеличивало показатели выживания по сравнению с контролем [32]. Никотин уменьшал продукцию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и HMGB-1 и повышал выживаемость мышей с ЛПС-индуцированными повреждениями легких [37]. Снижение экспрессии и транслокации HMGB1 в воспаленных суставах при введении никотина отмечено при коллаген-индуцированном артрите у мышей [38]. В недавнем исследовании [39] высказывается предположение о вовлечении гемоксигеназы-1 (**ГО-1**) в **никотино-**опосредованное подавление ЛПС-индуцированной экспрессии ФНО- $\alpha$  и HMGB1. Авторы продемонстрировали, что ингибиторное действие никотина на продукцию этих медиаторов воспаления в макрофагах нивелировалось супрессией ГО-1. **В исследовании установлено, что индукция ГО-1 никотином опосредована последовательно** происходящими событиями: транспортом кальция, активацией протеинкиназы С, продукцией активных форм кислорода, активацией phosphoinositol-3-kinase/Akt/Nrf-2-пути.

Следует отметить, что воспалительный нервный рефлекс регулирует не только врожденные, но и **адаптивные иммунные ответы. Так, установлено** вовлечение эфферентных нервных сигналов в регуляцию Т-независимого иммунного ответа на живые и убитые нагреванием *Streptococcus pneumoniae*. Ежедневная обработка никотином или селективным агонистом  $\alpha 7$ nAChR, GTS-21 уменьшала продукцию антител приблизительно на 50%. Фармакологическая активация  $\alpha 7$ nAChR или электрическая активация блуждающего нерва блокировала нормальную миграцию В-клеток маргинальной зоны к **красной пульпе и ингибировала** продукцию антител. Эффект отсутствовал при пересечении селезеночного нерва [40]. Экстрафолликулярные плазматические клетки CD138+ были обнаружены главным образом в **непосредственной близости от селезеночного нерва**. Блокированные клетки экспрессировали CD11b,  $\beta_2$ -интегрин, вовлеченный в клеточную адгезию, и их распределение изменялось при нарушении передачи сигнала через селезеночный нерв. Эти данные подтверждают результаты более ранних исследований, в которых показано, что регуляция никотином экспрессии CD11b+ управляет миграцией лейкоцитов [41].

#### ВАГУСНЫЕ ЭФФЕРЕНТНЫЕ СИГНАЛЫ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ БЕЗ УЧАСТИЯ СЕЛЕЗЕНКИ

В тканях, непосредственно иннервированных блуждающим нервом, реализуются воспалительные рефлексы, не требующие вовлечения селезенки в эфферентную дугу рефлекса. W. J. de Jonge et al. [42] продемонстрировали, что стимуляция блуждающего нерва уменьшает воспаление в **кишечнике** и улучшает моторику при постоперационной

непроницаемости кишечника у **мышей**. Этот эффект, как полагают, опосредован никотиновыми рецепторами макрофагов, поскольку вагусная стимуляция блокировалась при инкубации кишечника с гексаметонием, антагонистом никотиновых рецепторов. Применение ретроградного мечения показало, что после постоперационной непроницаемости кишечника происходит значительная активация специфических для кишечника моторных нейронов и относительно ограниченная активация специфических для селезенки моторных нейронов в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва. Это указывает на то, что большая часть вагусного подавления воспаления опосредована эфферентными волокнами блуждающего нерва, направленными не к селезенке, а к воспаленной ткани кишечника. Данные W. J. de Jonge et al. подтверждены результатами других исследований [43], показавших, что стимуляция блуждающего, но не селезеночного нерва, уменьшает область повреждения в стандартной модели изъязвления тонкого кишечника у **крыс, вызванного метиндолом**. В отличие от результатов, установленных при экспериментальной эндотоксемии, выполненная до вагусной стимуляции спленэктомия не препятствовала реализации противовоспалительных эффектов вагусной стимуляции в кишечнике.

Установлено также, что активация противовоспалительного рефлекса может быть вызвана диетой с **высоким содержанием жира** [44]. Холецистокинин, освобождаемый при поступлении жирных кислот, стимулирует сенсорные окончания блуждающего нерва [45]. Поступление сенсорных сигналов в ЦНС приводит к активации эфферентных сигналов блуждающего нерва и ингибированию продукции ФНО и ИЛ-6 в ответ на эндотоксин или геморрагический шок. Введение фармакологических антагонистов  $\alpha 7nAChR$  или ХЦК либо пересечение блуждающего нерва нивелировали защитный эффект пищи с высоким содержанием жиров в отношении индуцированной воспалением проницаемости кишечника. Обсуждается потенциальная роль прессорных рефлексов физических упражнений в **уменьшении воспаления**. Противовоспалительные эффекты физической активности подтверждены результатами многочисленных исследований [цит. по 46].

#### ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ НЕРВНЫЕ ЦЕПИ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ВОСПАЛЕНИЕМ

Помимо воспалительных рефлексов, обнаружены другие иммунорегуляторные нервные цепи, в частности освещается вклад нервных цепей

в иммуносупрессию после инсульта. Установлено, что после смоделированного инсульта у **мышей** значительно увеличивалась чувствительность к спонтанному бактериальному сепсису и **пневмонии** [47]. Инсульт индуцировал массивный апоптоз лимфоцитов и вызывал сдвиг баланса продукции цитокинов от T<sub>H</sub>1- к T<sub>H</sub>2-профилю. Риск бактериальной инфекции значительно снижался при адаптивном переносе T- и NK-клеток от мышей дикого типа, а также при подавлении адренергического сигнала пропранололом [47]. Нарушение антибактериального иммунного ответа после инсульта, согласно этим данным, вызвано катехоламиноопосредованным дефектом активации лимфоцитов.

Результаты другого исследования показали, что иммуносупрессорная активность адренергических нейронов при инсульте опосредована инвариантными натуральными киллерными T-клетками (iNKT) [48]. Истощение печеночных адренергических терминалей и блокада  $\beta$ -адренергических рецепторов пропранололом модулировали продукцию цитокинов iNKT-клетками, снижали иммуносупрессию, степень бактериального инфицирования и смертность. Эти меры были неэффективны у мышей с iNKT-клеточным дефицитом, в то время как прямое введение норадреналина в **печень мышей дикого типа** усиливало иммуносупрессию и степень бактериального инфицирования.

В исследованиях [49, 50] описана рефлекторная цепь, зависящая от мышечного сокращения. Продемонстрировано, что при экспериментальном рассеянном склерозе доступ в ЦНС **через гематоэнцефалический барьер** аутореактивных T-клеток опосредован локальной индукцией хемокина CCL20 в **дорсальных сосудах поясничного отдела**. Экспрессия CCL20 позитивно регулировалась нервными сигналами **в ответ на сенсорную нейронную активность** камбаловидных мышц.

Приведенные нами данные свидетельствуют о **важной роли противовоспалительного сигнала**, передаваемого эфферентными волокнами блуждающего нерва, в контроле иммунного гомеостаза и воспалительных ответов. Дальнейшее изучение нервных механизмов, вовлеченных в подавление воспалительного ответа, может расширить представления о **механизмах патогенеза острых и хронических воспалительных заболеваний**, а также способствовать разработке новых, направленных на увеличение активности вагуса стратегий, которые усилят действие или заменят современные препараты, применяемые для лечения воспалительных заболеваний.

#### Список литературы

1. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway / L. E. Goehler, R. P. Gaykema, M. K. Hansen [et al.] // Auton. Neurosci.— 2000.— Vol. 85, № 1–3.— P. 49–59.
2. *Tanga F. Y.* The CNS role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy / F. Y. Tanga, N. Nutile-McMenemy, J. A. DeLeo // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 2005.— Vol. 102, № 16.— P. 5856–5861.

3. Tracey K. J. The inflammatory reflex / K. J. Tracey // *Nature*.— 2002.— Vol. 420, № 6917.— P. 853–859.
4. Bacterial endotoxin induces fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve / R. P. Gaykema, L. E. Goehler, F. J. Tilders [et al.] // *Neuroimmunomodulation*.— 1998.— Vol. 5, № 5.— P. 234–240.
5. Interleukin-1 induces c-Fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve / L. E. Goehler, R. P. Gaykema, S.E. Hammack [et al.] // *Brain Res.*— 1998.— Vol. 804, № 2.— P. 306–310.
6. Novel pathway for LPS-induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion / T. Hosoi, Y. Okuma, T. Matsuda [et al.] // *Auton. Neurosci.*— 2005.— Vol. 120, № 1–2.— P. 104–107.
7. Lipopolysaccharide signaling in the carotid chemoreceptor pathway of rats with sepsis syndrome / R. Fernandez, G. Nardocci, F. Simon [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.*— 2011.— Vol. 175, № 3.— P. 336–348.
8. Neuroanatomical evidence demonstrating the existence of the vagal anti-inflammatory reflex in the intestine / C. Cailotto, L. M. Costes, J. van der Vliet [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2012.— Vol. 24, № 2.— P. 191–193.
9. Stimulated production of proinflammatory cytokines covaries inversely with heart rate variability / A. L. Marsland, P. J. Gianaros, A. A. Prather [et al.] // *Psychosom. Med.*— 2007.— Vol. 69, № 8.— P. 709–716.
10. Pathogen-induced heart rate changes associated with cholinergic nervous system activation / K. D. Fairchild, V. Srinivasan, J. R. Moorman [et al.] // *Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*— 2011.— Vol. 300, № 2.— P. 330–339.
11. The sympathetic nerve — an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system / I. J. Elenkov, R. L. Wilder, G. P. Chrousos [et al.] // *Pharmacol. Rev.*— 2000.— Vol. 52, № 4.— P. 595–638.
12. Organization of immune-responsive medullary projections to the bed nucleus of the stria terminalis, central amygdala, and paraventricular nucleus of the hypothalamus: evidence for parallel viscerosensory pathways in the rat brain / R. P. Gaykema, C. C. Chen, L. E. Goehler [et al.] // *Brain Res.*— 2007.— Vol. 1130, № 1.— P. 130–145.
13. The effects of interleukin-1 beta on the activity of adrenal, splenic and renal sympathetic nerves in the rat / A. Nijjima, T. Hori, S. Aou [et al.] // *Auton. Nerv. Syst.*— 1991.— Vol. 36, № 3.— P. 183–192.
14. Nijjima A. An electrophysiological study on the vagal innervation of the thymus in the rat / A. Nijjima // *Brain Res. Bull.*— 1995.— Vol. 38, № 4.— P. 319–323.
15. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication / L. R. Watkins, L. E. Goehler, J. K. Relton [et al.] // *Neurosci. Lett.*— 1995.— Vol. 183, № 1–2.— P. 27–31.
16. Watkins L. R. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms / L. R. Watkins, S. F. Maier, L. E. Goehler // *Life Sci.*— 1995.— Vol. 57, № 11.— P. 1011–1026.
17. Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia / V. A. Pavlov, M. Ochani, M. Gallowitsch-Puerta [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 2006.— Vol. 103, № 13.— P. 5219–5223.
18. Oke S. L. From CNI-1493 to the immunological homunculus: physiology of the inflammatory reflex / S. L. Oke, K. J. Tracey // *J. Leukoc. Biol.*— 2008.— Vol. 83, № 3.— P. 512–517.
19. Cholinergic anti-inflammatory pathway inhibition of tumor necrosis factor during ischemia reperfusion / T. R. Bernik, S. G. Friedman, M. Ochani [et al.] // *J. Vasc. Surg.*— 2002.— Vol. 36, № 6.— P. 1231–1236.
20. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway / V. A. Pavlov, W. R. Parrish, M. Rosas-Ballina [et al.] // *Brain Behav. Immun.*— 2009.— Vol. 23, № 1.— P. 41–45.
21. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin / L. V. Borovikova, S. Ivanova, M. Zhang [et al.] // *Nature.*— 2000.— Vol. 405, № 6785.— P. 458–462.
22. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit / M. Rosas-Ballina, P. S. Olofsson, M. Ochani [et al.] // *Science.*— 2011.— Vol. 334, № 6052.— P. 98–101.
23. Smolen A. J. Morphology of synapses in the autonomic nervous system / A. J. Smolen // *J. Electron. Microsc. Tech.*— 1988.— Vol. 10, № 2.— P. 187–204.
24.  $\alpha 7$ -cholinergic receptor mediates vagal induction of splenic norepinephrine / G. Vida, G. Peña, E. A. Deitch [et al.] // *J. Immunol.*— 2011.— Vol. 186, № 7.— P. 4340–4346.
25. Splenectomy inactivates the cholinergic anti-inflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis / J. M. Huston, M. Ochani, M. Rosas-Ballina [et al.] // *J. Exp. Med.*— 2006.— Vol. 203, № 7.— P. 1623–1628.
26. Splenectomy protects against sepsis lethality and reduces serum HMGB1 levels / J. M. Huston, H. Wang, M. Ochani [et al.] // *J. Immunol.*— 2008.— Vol. 181, № 5.— P. 3535–3539.
27. Rosas-Ballina M. The neurology of the immune system: neural reflexes regulate immunity / M. Rosas-Ballina, K. J. Tracey // *Neuron.*— 2009.— Vol. 64, № 1.— P. 28–32.
28. Felten S. Y. Noradrenergic sympathetic innervation of the spleen: II. Tyrosine hydroxylase (TH)-positive nerve terminals form synaptolike contacts on lymphocytes in the splenic white pulp / S. Y. Felten, J. Olschowka // *J. Neurosci. Res.*— 1987.— Vol. 18, № 1.— P. 37–48.
29. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system / I. J. Elenkov, R. L. Wilder, G. P. Chrousos [et al.] // *Pharmacol. Rev.*— 2000.— Vol. 52, № 4.— P. 595–638.
30. Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation / H. Wang, M. Yu, M. Ochani [et al.] // *Nature.*— 2003.— Vol. 421, № 6921.— P. 384–388.
31. Modulation of TNF release by choline requires  $\alpha 7$  subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated

- signaling / W. R. Parrish, M. Rosas-Ballina, M. Gal-lowitsch-Puerta [et al.] // Mol. Med.— 2008.— Vol. 14, № 9–10.— P. 567–574.
32. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis / H. Wang, H. Liao, M. Ochani [et al.] // Nat. Med.— 2004.— Vol. 10, № 11.— P. 1216–1221.
  33. Nicotine inhibits the production of proinflammatory mediators in human monocytes by suppression of I-kappaB phosphorylation and nuclear factor-kappaB transcriptional activity through nicotinic acetylcholine receptor alpha7 / H. Yoshikawa, M. Kurokawa, N. Ozaki [et al.] // Clin. Exp. Immunol.— 2006.— Vol. 146, № 1.— P. 116–123.
  34. Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor-kappaB activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock / S. Guarini, D. Altavilla, M. M. Cainazzo [et al.] // Circulation.— 2003.— Vol. 107, № 8.— P. 1189–1194.
  35. JAK2 inhibition prevents innate immune responses and rescues animals from sepsis / G. Peña, B. Cai, E. A. Deitch [et al.] // J. Mol. Med.— 2010.— Vol. 88, № 8.— P. 851–859.
  36. Unphosphorylated STAT3 modulates alpha 7 nicotinic receptor signaling and cytokine production in sepsis / G. Peña, B. Cai, J. Liu [et al.] // J. Immunol.— 2010.— Vol. 184, № 9.— P. 2580–2589.
  37. Protective effect of nicotine on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice / Y. F. Ni, F. Tian, Z. F. Lu [et al.] // Respiration.— 2011.— Vol. 81, № 1.— P. 39–46.
  38. The vagus nerve and nicotinic receptors involve inhibition of HMGB1 release and early pro-inflammatory cytokines function in collagen-induced arthritis / T. Li, X. Zuo, Y. Zhou [et al.] // J. Clin. Immunol.— 2010.— Vol. 30, № 2.— P. 213–220.
  39. Stimulation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine attenuates inflammatory response in macrophages and improves survival in experimental model of sepsis through heme oxygenase-1 induction / K. Tsoyi, H. J. Jang, J. W. Kim [et al.] // Antioxid. Redox. Signal.— 2011.— Vol. 14, № 11.— P. 2057–2070.
  40. Neural signaling in the spleen controls B cell responses to blood-borne antigen / P. Mina-Osorio, M. Rosas-Ballina, S. I. Valdes-Ferrer [et al.] // Mol. Med.— 2012.— Vol. 18.— P. 618–627.
  41. Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b / J. M. Huston, M. Rosas-Ballina, X. Xue [et al.] // J. Immunol.— 2009.— Vol. 183, № 1.— P. 552–559.
  42. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway / W. J. de Jonge, E. P. van der Zanden, F. O. The [et al.] // Nat. Immunol.— 2005.— Vol. 6, № 8.— P. 844–851.
  43. Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity / P. S. Olofsson, M. Rosas-Ballina, Y. A. Levine [et al.] // Immunol. Rev.— 2012.— Vol. 248, № 1.— P. 188–204.
  44. Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve / M. D. Luyer, J. W. Greve, M. Hadfoune [et al.] // J. Exp. Med.— 2005.— Vol. 202, № 8.— P. 1023–1029.
  45. Covasa M. CCK- and leptin-induced vagal afferent activation: a model for organ-specific endocrine modulation of visceral sensory information / M. Covasa // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.— 2006.— Vol. 290, № 6.— P. 1542–1543.
  46. Position statement. Part one: Immune function and exercise / N. P. Walsh, M. Gleeson, R. J. Shephard [et al.] // Exerc. Immunol. Rev.— 2011.— Vol. 17.— P. 6–63.
  47. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation / K. Prass, C. Meisel, C. Höflich [et al.] // J. Exp. Med.— 2003.— Vol. 198, № 5.— P. 725–736.
  48. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke / C. H. Wong, C. N. Jenne, W. Y. Lee [et al.] // Science.— 2011.— Vol. 334, № 6052.— P. 101–105.
  49. Regional neural activation defines a gateway for autoreactive T cells to cross the blood-brain barrier / Y. Arima, M. Harada, D. Kamimura [et al.] // Cell.— 2012.— Vol. 148, № 3.— P. 447–457.
  50. Tracey K. J. Immune cells exploit a neural circuit to enter the CNS / K. J. Tracey // Cell.— 2012.— Vol. 148, № 3.— P. 392–394.

www.imj.kh.ua

## НЕРВОВІ РЕФЛЕКСИ В РЕГУЛЯЦІЇ ІМУННИХ ВІДПОВІДЕЙ

І. А. ГРОМАКОВА, П. П. СОРОЧАН, Н. Е. ПРОХАЧ, І. М. ПОНОМАРЬОВ, І. С. ГРОМАКОВА

**Розглянуто сучасні уявлення щодо ролі нервових рефлексів у регуляції імунного гомеостазу.**

*Ключові слова: запальний рефлекс, імунітет, блукаючий нерв.*

## NERVE REFLEXES IN THE REGULATION OF IMMUNE RESPONSES

I. A. GROMAKOVA, P. P. SOROCHAN, N. E. PROKHACH, I. N. PONOMAREV, I. S. GROMAKOVA

**The modern ideas about the role of nerve reflexes in the regulation of immune homeostasis are discussed.**

*Key words: inflammatory reflex, immunity, vagus nerve.*

Поступила 17.01.2013