

К ВОПРОСУ ТЕОРИИ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Черешнев В.А.¹, Юшков Б.Г.^{1, 2}

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
г. Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Россия

Резюме. В обзоре представлена история эволюции взглядов на взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем и приводятся аргументы, обосновывающие концепцию, что они представляют собой компоненты единой регуляторной системы, поскольку их структуры плотно интегрированы друг в друга, в качестве сигнальных молекул они используют одни и те же биологически активные вещества. При этом одна и та же молекула в зависимости от клетки, ее образующей, может быть отнесена либо к нейротрансмиттерам, либо гормонам, либо цитокинам. На периферических нейронах и нервных окончаниях вагуса обнаружены рецепторы к цитокинам, а IL-4 регулирует синаптическую передачу. Доказана функция клеток иммунной системы продуцировать гормоны и нейропептиды. Катеcholамины могут происходить из клеток иммунной системы. Гипоталамические же нейросекреторные клетки экспрессируют IL-1, а клетки астроцитарной глии – интерферон. В регуляции функций всегда выступают вместе, дополняя или замещая друг друга, имеют общий координационный центр. Так, передняя доля гипофиза, секретирруя гормон роста, влияет на синтез и секрецию тимулина эпителиальными тимическими клетками. Таким образом формируется гипоталамо-гипофизарно-тимическая ось. Появилась новая наука – нейроиммуноэндокринология. Патология одной из систем неизменно приводит к существенным изменениям и в других. Нет ни одного вида патологии, в которой не были бы задействованы все три компонента единой системы. Наиболее ярко единство всех компонентов системы проявляется при стрессе, травматическом шоке, цитокиновом шторме. Особый интерес представляет перекрестное применение препаратов в терапии заболеваний каждой из трех систем. Использование иммунотропных препаратов нашло применение в лечении психических расстройств. Разрабатываются методы фармакологического воздействия на макрофаги при лечении эндокринных расстройств. Таким образом, накоплено достаточное количество фактов, дающих основание рассматривать иммунную, нервную и эндокринную системы в качестве единой системы физиологической регуляции, основой которой считается передача и переработка информации.

Ключевые слова: нейроиммуноэндокринная система, макрофаги, APUD-система, тимус, регуляция функций, гипоталамо-гипофизарно-тимическая ось

Адрес для переписки:

Юшков Борис Германович
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»
Уральского отделения Российской академии наук
620078, Россия, г. Екатеринбург,
ул. Первомайская, 106.
Тел./факс: 8 (343) 374-00-70.
E-mail: b.yushkov@iip.uran.ru

Address for correspondence:

Boris G. Yushkov
Institute of Immunology and Physiology,
Ural Branch, Russian Academy of Sciences
106 Pervomayskaya St
Yekaterinburg
620078 Russian Federation
Phone/fax: +7 (343) 374-00-70.
E-mail: b.yushkov@iip.uran.ru

Образец цитирования:

В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков «К вопросу теории
нейроиммуноэндокринной системы» // Российский
иммунологический журнал, 2026. Т. 29, № 1.
С. 9-34.
doi: 10.46235/1028-7221-17074-TTI
© Черешнев В.А., Юшков Б.Г., 2026
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.A. Chereshevnev, B.G. Yushkov “To the issue of neuro-
immuno-endocrine system theory”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2026,
Vol. 29, no. 1, pp. 9-34.
doi: 10.46235/1028-7221-17074-TTI
© Chereshevnev V.A., Yushkov B.G., 2026
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-17074-TTI

TO THE ISSUE OF NEURO-IMMUNO-ENDOCRINE SYSTEM THEORY

Chereshnev V.A.^a, Yushkov B.G.^{a, b}

^a Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Institute of Medical Cellular Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. The review presents the history of evolving views about interrelations between the immune, nervous, and endocrine systems. A number of arguments justify the concept suggesting that they are components of a single regulatory system, since their structures are tightly integrated into each other, and they use similar biologically active substances as signaling molecules. At the same time, distinct molecules, depending on the cell of origin, may be classified as neurotransmitters, hormones, or cytokines. Receptors for cytokines were found on peripheral neurons and vagal nerve endings, e.g., IL-4 regulates synaptic transmission. The ability of immune cells to produce hormones and neuropeptides has been recently proven. Catecholamines may originate from the cells of immune system. Hypothalamic neurosecretory cells express IL-1, and astrocytic glial cells may express interferon. They always act together, in functional regulation by complementing or replacing each other, having a common coordination center. E.g., the anterior lobe of pituitary gland, by secreting growth hormone, may affect synthesis and secretion of thymulin by epithelial thymic cells. Thus, the hypothalamic-pituitary-thymic axis is formed. On this basis, neuroimmunoendocrinology, a new scientific discipline, has emerged. The disorder of a distinct subsystem leads to significant changes in its other compartments. There is not a single type of pathology that would not involve all three components of the whole system. The unity of all components of the system is most clearly observed in stress, traumatic shock, and cytokine storm. Cross-usage of drugs for the therapy of diseases affecting either of the three systems is of particular interest. For example, usage of immunotropic drugs has found applications in the treatment of psychiatric disorders. Pharmacological effects on macrophages are currently implemented in the treatment of endocrine disorders. Thus, sufficient evidence has been accumulated to consider the immune, nervous and endocrine systems an integrated system of physiological regulation which is presumably based on transmission and processing of information.

Keywords: neuro-immune-endocrine system, macrophages, APUD system, thymus, functional regulation, hypothalamus-pituitary-thymic axis

Работа выполнена в рамках бюджетной темы № 1 «Имунофизиологические и патофизиологические механизмы регуляции и коррекции функций организма», № 122020900136-4 (государственной регистрации).

Введение

В литературе отмечается «девятый вал» числа публикаций, посвященных взаимодействию нервной, эндокринной и иммунной систем. Этой проблемой занимается самостоятельная наука нейроиммунология. Однако авторы рассматривают нервную, эндокринную и иммунную систему как самостоятельные регуляторные системы. Вместе с тем все больше накапливается фактов (аргументов), что это одна система.

Основу регуляции клеток составляет изменение функциональной ее активности под влиянием колебаний состава окружающей среды. Это положение подтверждается многочисленными экспериментами по культивированию клеток и тканей. Изменение функциональной актив-

ности клетки может быть обусловлено, с одной стороны, изменением в концентрации субстратов внутриклеточных метаболических процессов – субстратная или метаболическая регуляция. С другой стороны, действием специальных сигнальных молекул, включающих, выключающих или изменяющих скорость внутриклеточных процессов. Последнее требует специальной регуляторной системы, включающей специализированные клетки, вырабатывающих сигнальные молекулы, механизмы их доставки к клеткам-мишеням, рецепторы, с которыми они взаимодействуют и систему внутриклеточных мессенджеров (посредников).

В XIX и начале XX века физиологические исследования базировались на удалении, повреждении или раздражении отдельных структур и органов, что в конечном счете привело к выделению регуляторных систем – нервной и эндокринной. Сигнальные молекулы в этих системах получили название нейротрансмиттеров и гормонов. Дискуссия об их сходствах и различиях продолжается и сегодня.

Однако в последующих исследованиях накапливались данные, не вписывающиеся в эту стройную теорию. В 1938 г. F. Feyrter в своем труде «Сверх диффузный эндокринный эпителиальный орган» предложил диффузную сеть в качестве функциональной регуляторной системы в противовес актуальной на тот момент доктрине «органной» регуляции [81].

В 1966-1968 гг. A.G.E. Pearse предложил концепцию APUD-системы [130].

В настоящее время известно несколько десятков типов клеток APUD-системы, продуцирующих более 60 регуляторных пептидов и биогенных аминов. Большая часть этих клеток располагается в пищеварительной системе и достаточно хорошо изучена. Биологически активные вещества, которые продуцируются клетками диффузной эндокринной системы, отвечают за формирование условных рефлексов, стадий памяти и сна, болевых и эмоциональных ощущений.

Благодаря электронно-микроскопическим исследованиям клетки APUD-системы разделены на 2 типа: открытый и закрытый. Первые всегда одним полюсом обращены в просвет полого органа, вторые же не соприкасаются с содержимым полого органа, не контактируют с внешней средой, но воспринимают информацию о состоянии внутренней среды. Ответной реакцией клеток открытого и закрытого типов является выделение или накопление гормонов. Из этого следует, что клетки данной системы выполняют две функции — рецепторную — восприятие информации от внешней и внутренней сред организма и эффекторную — выделение гормонов в ответ на действие специфических раздражителей.

В 1957 г. показана выработка эритропоэтина почками [97]. При этом гипоксией индуцируемый фактор (или факторы) выполняет роль аналогичную тропным гормонам гипофиза.

В 1981 г. de Bold и соавт. продемонстрировали, что экстракт предсердий вызывает натрийурез, диурез, снижение артериального давления, повышение гематокрита [74]. В 1983 г. из предсердий крыс выделили и очистили пептид, который назвали предсердным натрийуретическим фактором [75], а через год предсердный натрийуретический фактор был выделен и из предсердий человека [99]. В современной медицине используется понятие «семейство натрийуретических пептидов». Оно включает в себя три группы соединений: биохимические неактивные пептиды-предшественники, биологически активные пептиды (ANP — предсердный (атриальный) натрийуретический пептид, BNP — мозговой натрийуретический пептид получил свое название потому, что был впервые выделен из мозга свиней, синтези-

руется преимущественно в миокарде желудочков, CNP — натрийуретический пептид-С, синтезируется сосудистым эндотелием, уродилатин, который вырабатывается в почке в результате расщепления pro-ANP и DNP-натрийуретический пептид-D (DNP), впервые был получен из яда змеи *Dendroaspis angusticeps*), получаемые в результате расщепления предшественников, неактивные «обломки» пептидов-предшественников.

Если нервная и эндокринная системы изначально рассматривались как регуляторные системы, то взгляды на иммунную претерпели своеобразную эволюцию от системы противoinфекционной защиты, через систему, обеспечивающую цензорную функцию организма к регуляторной. Концепция о регуляторной функции иммунной системы берет начало в работах И.И. Мечникова и его учеников, получивших цитотоксические сыворотки к различным органам и тканям: эритроцитам [67], лейкоцитам [118], сперматозоидам [117], сердечной мышце [24]. В лаборатории И.И. Мечникова в 1898 г. начались работы с целью получения сыворотки для воздействия на генеративные органы. В 1899 г. было установлено, что перитонеальный экссудат морских свинок, полученный путем многократного введения спермы быка в их брюшную полость, вызывал нарушение подвижности сперматозоидов и их гибель [109].

А.А. Богомолец в своей докторской диссертации доказал, что малые дозы цитотоксических сывороток стимулируют, а большие угнетают функции органов [9], а P. Grabar обнаружил, что аутоантитела циркулируют в крови здорового организма и это вполне нормальное явление [95].

На начальных этапах регуляторную функцию иммунной системы связывали исключительно с антителами, исходя из того, что малые титры антител (цитотоксины) стимулируют функцию органа, а большие угнетают и даже приводят к аутоагрессии. Существенный вклад в разработку проблемы внесли исследования Л.Д. Лиознера и его учеников, показавших стимулирующее регенерацию поврежденных органов действие антител [32] и обладающих морфогенетическим действием Т-лимфоцитов [8], т. е. иммунная система оказывает эффект, аналогичный группе морфогенетических гормонов эндокринной системы.

Однако открытие цитокинов [77] представило проблему в совершенно новом аспекте. Расстворимые факторы лимфоцитов как регуляторы функций не изучались до середины 1970-х гг., когда I. Gery и В.Н. Waksman впервые описали «фактор активации лимфоцитов» [87], а позже как фактор роста Т-лимфоцитов [121]. Цитокин — это греческий термин, где «cyto» означает клетка, а «kinesia» — движение. Это регуляторы

клеточной активности и клеточных факторов роста. Цитокины регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, стимулируют или подавляют рост клеток, дифференциацию, функциональную активность и выживаемость, апоптоз (запрограммированная гибель клеток).

В 1980 г. J.E. Blalock и E.M. Smith открыли ранее неизвестную функцию иммунной системы — способность ее клеток продуцировать гормоны (адренокортикотропный гормон, АКТГ) и нейропептиды (эндорфины) [58]. Идентичность АКТГ и эндорфинов лейкоцитарного и гипофизарного происхождения доказана практически всеми возможными методами — иммунологическими (при помощи моноклональных антител), биохимическими (сравнительный анализ методом жидкостной хроматографии высокого давления), молекулярно-биологическими (определение молекулярной массы и выделение мРНК для этих гормонов из лимфоцитов и макрофагов), анализом аминокислотного состава АКТГ лейкоцитарного и гипофизарного происхождения [59].

Адреналин — это гормон, вырабатываемый преимущественно медулярными клетками надпочечников, который регулирует проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Показано, что фенилэтанол-N-метилтрансфераза (PNMT), фермент, ограничивающий скорость синтеза адреналина, специфично экспрессируется *in vitro* в дифференцированных клетках Th17 и в тканеспецифичных клетках Th17. Специфичный для Th17-нокдаун тирозингидроксилазы (Th) может снижать выработку адреналина [165].

Первые доказательства того, что катехоламины могут происходить из клеток иммунной системы, были получены, когда было обнаружено присутствие эндогенных катехоламинов в лимфоцитах человека [53]. Было описано, что лимфоциты не только содержат внутриклеточные уровни катехоламинов, но и секретируют эти катехоламины, отрицательно регулируя пролиферацию, дифференцировку и апоптоз лимфоцитов через аутокринную петлю у мышей и людей [53, 98]. Вскоре после этого параллельные эксперименты выявили дофамин и норадреналин в мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) человека [51, 52]. В соответствии с этими результатами дополнительные исследования подтвердили наличие катехоламинов в различных других клетках, включая тучные клетки, полученные из костного мозга мышей [84], макрофаги и нейтрофилы грызунов [83, 154], а также в клеточной линии макрофагов [65]. В тимусе молодых мышей были обнаружены неожиданно высокие уровни фермента, синтезирующего адреналин, фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы

(PNMT), которые были сопоставимы с уровнями в стволе мозга. Однако само присутствие катехоламинов в клетках оставило без ответа вопрос о том, происходят ли эти катехоламины из внеклеточных источников и просто активно поглощаются, и сохраняются лимфоцитами и фагоцитами, или же такие клетки могли синтезировать катехоламины *de novo*. Подтверждение наличия внутриклеточного механизма продукции катехоламинов в лимфоцитах человека было получено косвенно при культивировании линий гемопоэтических клеток человека и гибридом Т- и В-клеток человека в течение длительного периода времени с последующим обнаружением катехоламинов внутри клеток. Судя по протоколам клеточных культур, было крайне маловероятно, что эти внутриклеточные катехоламины могли возникнуть из внеклеточных источников [72].

Эндогенный норэпинефрин (NE) и адреналин (E) были обнаружены в лимфоцитах, выделенных из периферической венозной крови человека. У молодых испытуемых содержание NE и E в лимфоцитах составляло в среднем 14,3 и 1,9 мкг на 10(7) клеток соответственно. Соотношение NE/E было сходным в плазме и в лимфоцитах. Были получены высокосignимые корреляции между NE- и E-лимфоцитами, с одной стороны, и ЦАМФ в лимфоцитах — с другой, как в базальном состоянии, так и после стимуляции изопротеренолом [103].

Мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС) также синтезируют катехоламины, включая адреналин, норэпинефрин и дофамин и их метаболиты. Дофамин вырабатывается в мозге и симпатическими нервами, которые иннервируют вторичные лимфоидные органы. Дофамин также был идентифицирован в различных популяциях иммунных клеток, включая CD4⁺CD25⁺ регуляторные Т-клетки, гранулоциты, Т- и В-клетки [100].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК): помимо продукции нервной системой, Т-клетки и макрофаги выделяют ГАМК [100].

Гистамин — нейротрансмиттер, который вовлекается в иммунный ответ и аллергические реакции.

И.М. Кветной и И.Э. Ингель (2000) обобщили данные литературы о функциях клеток иммунной системы и выявили следующий спектр продуцируемых биологически активных веществ: тимоциты синтезируют серотонин, мелатонин, ацетилхолин, катехоламины, АКТГ, соматотропный гормон (СТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и др.; клетки костного мозга — мелатонин, серотонин, СТГ, пролактин, окситоцин, VIP; спленоциты — се-

ротонин, гистамин, ацетилхолин; лимфоциты периферической крови – АКТГ, СТГ, мелатонин, пролактин; естественные киллеры – серотонин, мелатонин, эндорфины; эозинофильные лейкоциты – мелатонин, серотонин, VIP; макрофаги – сосудистый натрийуретический пептид; тучные клетки – серотонин, мелатонин, гистамин, VIP [18, 135].

Регуляторная функция иммунной системы наиболее ярко проявляется на примере морфогенетической функции лимфоцитов. Они находят клетки-мишени и стимулируют репаративные процессы.

Макрофаги играют важную роль в регуляции репродуктивной функции, участвуя в фолликулогенезе яичников, овуляции, выработке тестостерона и сперматогенезе.

Данные, касающиеся регуляции физиологических функций организма, обобщены нами в монографии «Иммунофизиология» [36].

Стало ясно, что три системы действуют согласованно, дополняя друг друга. Анализ взаимодействий этих систем привел к появлению новой науки – нейроиммуноэндокринологии. Даже стали утверждать, что они образуют единый структурный комплекс [1, 2] или единую функциональную систему – «диффузную нейроэндокринную систему – ДНЭС или «диффузную нейроиммуноэндокринную систему» – ДНИЭС (diffuse neuroimmunoendocrine system, DNIES) [30]. Однако авторы в своих работах все-таки подразумевали объединение в единый комплекс самостоятельных регулирующих гомеостаз организма систем.

Вместе с тем накапливались данные, что речь идет о единой системе. Исследователям приходилось сталкиваться с фактами, которые не укладывались в привычную логику исследовательского мышления: оказывалось, что нервные клетки при всей их высокоспециализированной функциональной организации ведут себя подобно эндокринным, а в эндокринных клетках (АПУД-клетках) обнаруживается свойственная нейронам способность захватывать предшественники синтеза биогенных аминов, декарбоксилировать их и выделять в виде традиционных нейромедиаторов – катехоловых и индоловых аминов. Наконец приходилось констатировать в клетках иммунной системы отдельные признаки организации и функционирования клеток нервной и эндокринной систем [3].

Считается, что в поддержании гомеостаза три системы действуют синхронно, дополняя друг друга. Однако разделение нервной, эндокринной и иммунной систем – феномен искусственный.

Можно привести ряд аргументов в пользу того, что речь идет о единой регулирующей системе.

1. Все системы интегрированы друг в друга, и клетки каждой из систем выявляются в других.

Нервная система

В 1928 г. E. Scharfger описал явление нейросекреции и установил, что в гипоталамусе происходит трансформация нервных импульсов в биохимические механизмы регуляции. В том же году E. Scharfger ввел понятие «нейросекреторная клетка» [147], но его взгляды получили признание только в 1960-е гг.

На основании морфологических и функциональных критериев гипоталамо-гипофизарный комплекс можно разделить на две части:

1. Систему, состоящую из гипоталамуса и нейрогипофиза (задней доли гипофиза) – в нервных клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер вырабатываются антидиуретический гормон – АДГ и окситоцин.

2. Систему, образованную гипофизотропной зоной гипоталамуса, которая располагается в срединном возвышении, клетки которой вырабатывают факторы, стимулирующие или ингибирующие высвобождение гормонов передней доли гипофиза – релизинг-факторы – гипофизотропные гормоны.

Таким образом, нейросекреторные клетки гипоталамуса являются местом трансформации нервных стимулов в гуморальные факторы. Они, владея, по образному выражению Эрнста Шаррера [146], «двумя языками» – нервным и гуморальным, играют роль своего рода переводчиков с «языка приказаний нервной системы на язык гуморальной активности».

Нейросекреторные клетки вполне можно рассматривать как полномочных представителей эндокринной системы в нервной системе (мозге).

Долгое время считалось, что мозг отделен от иммунной системы организма. Идея о том, что мозг изолирован от иммунной системы организма, укоренилась в 1920-х гг., после экспериментов Y. Shirai с имплантацией опухолевых клеток в организм крысы. При имплантации в разные ткани клетки были уничтожены в процессе иммунного ответа, но при помещении их в мозг животные выжили, что указывает на слабый или отсутствующий иммунный ответ [149]. Аналогичные открытия последовали в 1940-х гг.

Однако сейчас известно, что мозг содержит собственные клетки иммунной системы, которые подразделяются на два главных типа – микроглиальные клетки и периваскулярные макрофаги. Микроглиальные клетки мигрируют в центральную нервную систему (ЦНС) еще в процессе эмбриогенеза, они образуются из гематопоэтических предшественников, а периваскулярные

макрофаги имеют моноцитарное происхождение и проходят через ГЭБ, оседая в периваскулярном пространстве Вирхова–Робина [13, 110]. Из этого следует, что ГЭБ выступает в качестве важного регулятора нейроиммунных взаимодействий. Выделяют пять нейроиммунных осей, опосредуемых ГЭБ: модуляция проницаемости ГЭБ; модуляция транспортеров ГЭБ; захват и транспорт иммуноактивных веществ клетками ГЭБ; Перенос иммунных клеток через ГЭБ в ткань мозга; секреция иммуноактивных веществ клетками ГЭБ [13, 79]. Было показано, что в нервной ткани ЦНС могут присутствовать и другие иммунные клетки, однако их происхождение оставалось неясным. Авторы двух исследований, опубликованных в *Science*, обнаружили, что в мозговых оболочках присутствуют иммунные клетки и миелиоидных (моноциты и нейтрофилы), и лимфоидных (В-клетки) рядов, источником которых служит не кровь, а костный мозг костей черепа и позвоночника.

Авторы первой работы, посвященной миелиоидным клеткам, парабриотически соединили кровеносные системы двух мышей, одна из которых относилась к линии UBC-GFP, экспрессирующей зеленый флуоресцентный белок, а вторая была мышью дикого типа. Через два месяца ученые проанализировали с помощью проточной цитометрии кровь, твердые оболочки головного и спинного мозга и кроветворные органы (костный мозг, расположенный в черепе, позвоночнике и бедренных костях) мыши дикого типа. С помощью GFP различали клетки мыши-хозяина и ее флуоресцентного донора. Доля флуоресцентных клеток в большинстве тканей не отличалась от таковой в крови, за исключением твердых оболочек, в которых флуоресцентных клеток было меньше. Авторы работы заключили, что существенная доля моноцитов и нейтрофилов, локализованных на границе мозга, происходит не от мыши-парабионта. Дальнейшие эксперименты подтвердили, что происхождение нейтрофилов и моноцитов мозговых оболочек не связано с кровью. Оказалось, что они проникают из кроветворных ниш в костях черепа и позвоночника по особым каналцам, которые были описаны ранее [73].

Авторы второй работы сфокусировались на исследовании клеток адаптивного иммунитета, располагающихся в мягкой мозговой оболочке. Принято считать, что источником этих клеток служит системное кровообращение. Однако в новом исследовании ученые установили, что В-клетки мозговых оболочек имеют иное происхождение. В экспериментах на мышах они продемонстрировали, что В-клетки мозговых оболочек располагаются вне кровеносных со-

судов и могут покидать ЦНС через лимфатические сосуды мозговых оболочек. Кроме того, по молекулярному фенотипу эти клетки близки к В-клеткам костного мозга. Анализ единичных клеток показал, что в мозговой оболочке присутствуют В-клетки на разных стадиях развития, в том числе наивные В-клетки и пре-В-клетки. С помощью сложных экспериментов по пересадке костного мозга и последующего анализа химеризма В-клеток мозговых оболочек ученые доказали, что менингеальные В-клетки образуются в кроветворной нише, расположенной в своде черепа. Более того, фибробласты мозговой оболочки производят факторы, необходимые для развития В-клеток [61].

Мозговые оболочки представляют собой мембранную структуру, обволакивающую ЦНС, в которой находится богатый репертуар иммунных клеток, опосредующих иммунный надзор ЦНС. Мозговые оболочки мыши содержат пул моноцитов и нейтрофилов, поступающих не из крови, а из прилегающего черепа и позвоночного костного мозга. При патологических состояниях, включая повреждение спинного мозга и нейровоспаление, миелиоидные клетки, проникающие в ЦНС, могут происходить из границ головного мозга и демонстрировать транскрипционные сигнатуры, отличные от их аналогов, полученных из крови. Таким образом, границы ЦНС заселены миелиоидными клетками из соседних ниш костного мозга, стратегически расположенных для снабжения врожденными иммунными клетками в гомеостатических и патологических условиях. Эти результаты требуют новой интерпретации инфильтрации иммунных клеток в ЦНС во время травмы и аутоиммунитета и могут послужить основой для будущих терапевтических подходов, которые задействуют менингеальные иммунные клетки [73].

Иммунные клетки мозга образуются из стволовых клеток костей черепа и чувствуют инфекцию или повреждение и реагируют на них. Т-клетки проникают (попадают) в мозговые оболочки (через мозговые оболочки через каналы, называемые синусами), отслеживают иммунные сигналы и выводятся через лимфатические сосуды. В совокупности они помогают мозгу функционировать и защищают его от повреждения (болезни) [108]. В 2020 г. появились сообщения, что у мышей, развивающихся на фоне дефицита популяции CD4 Т-клеток как в мозге, так и в организме в целом микроглия дефектна [129]. Было доказано, что иммунные клетки необходимы и для здорового мозга. Кипнис, Шварц и их коллеги, например, показали, что мыши, у которых отсутствуют некоторые из этих клеток, демон-

стрируют проблемы в обучении и социальном поведении [82].

Таким образом, в нервной системе эндокринная система представлена нейроэндокринными клетками гипоталамуса и гипофизом, а иммунная – собственной иммунной системой.

Заслуживают внимания факты, свидетельствующие о способности гипоталамических нейросекреторных клеток экспрессировать не только рецепторы к IL-1 [47, 48, 80], но и сам IL-1, что было показано как у крыс, так и у человека [46]. Кроме того, клетки астроцитарной глии способны секретировать интерферон (IFN), выделение которого повышает экспрессию IL-2 в нервных структурах мозга [158].

Эндокринная система

Все без исключения эндокринные железы и органы иммуногенеза имеют иннервацию.

Клетки передней доли гипофиза секретируют IL-6 [3, 41, 42, 106, 144, 153].

Нейрогипофизарные гормоны окситоцин и вазопрессин способны замещать функцию IL-2, индуцирующего пролиферацию и рост Т-лимфоцитов, а также предохраняющего клетки от апоптоза и препятствующего развитию иммунологической толерантности, а у гормона тимуса-нейрофизина выявлена активность, подобная окситоцину [5].

Кроме того, иммунная же система представлена во всех эндокринных железах своими клетками: макрофагами, тучными и лимфоцитами.

Макрофаги – это клетки иммунной системы, выполняющие в организме множество разнообразных функций. Известно, что они содержатся и в эндокринных железах, где тесно взаимодействуют с эндокринными клетками. Иммунно-эндокринные взаимодействия играют важную роль в развитии эндокринных желез, их функционировании в физиологических условиях и выступают в качестве ключевых игроков при патологии. Благодаря профилированию экспрессии генов в эндокринных органах были обнаружены разнообразные субпопуляции тканевых макрофагов; это имеет важные последствия для патогенеза заболевания и потенциальной фармакотерапии. Молекулярная основа взаимодействия между макрофагами и эндокринными клетками расшифровывается лишь сейчас, что позволяет определить множество новых точек для фармакологического вмешательства.

Макрофаги гипофиза

В пределах гипофиза CD11b⁺F4/80 макрофаги располагаются в аденогипофизе, выполняя трофическую функцию. Высокая плотность макрофагов в гипоталамусе и гипофизе указывает на необходимость связи между нервной, эндокринной и иммунной системами [50]. Провос-

палительные макрофаги влияют на выделение пролактина, фолликулостимулирующего (ФСГ), лактотропного (ЛГ), АКТГ, ТТГ и гонадотропных (ГТГ) гормонов. Это предполагает, что цитокиновое микроокружение способно влиять на высвобождение гормонов и модулировать функцию всей эндокринной системы (эндокринной системы в целом) [137].

Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (МИФ-1), выделяемый макрофагами гипофиза, паритует (снижает) ингибиторный эффект глюкокортикоидов на врожденную иммунную систему и ухудшает течение эндотоксического шока у мышей [66].

В гипофизе взаимодействие макрофагов и эндокринных клеток определяет функционирование других эндокринных тканей через сложные системы, включая оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, гипоталамус-гипофиз-гонады и гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа.

Макрофаги надпочечников

Макрофаги, экспрессирующие CD11c и KiM8, содержатся во всех зонах надпочечниковых желез [91]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что они выполняют в железе трофическую функцию и играют существенную роль в ее развитии [123]. Доказано также, что надпочечниковые макрофаги участвуют в регуляции функции железы гипофизом через внутринадпочечниковые иммунно-эндокринные взаимодействия [128]. Провоспалительные цитокины, особенно IL-1 и TNF- α , влияют на стероидогенез в коре надпочечников, а хромаффинные клетки мозгового слоя секретируют (выделяют) нейропептиды и хемокины, оказывающие паракринный эффект как на кору надпочечников, так и макрофаги [137].

Макрофаги щитовидной железы

Тканевые (резидентные) макрофаги щитовидной железы происходят из эмбрионального желточного мешка и печени плода [88]. В физиологических состояниях тканевых макрофагов в щитовидной железе участвуют в обмене коллоидов и помогают поддерживать гомеостаз. Тиреоглобулин является лигандом маннозного рецептора CD206 на тканевых макрофагах щитовидной железы, и его связывание с CD206 приводит к его фагоцитозу с помощью тканевых макрофагов. Экспериментальные данные свидетельствуют о двунаправленном перекрестном взаимодействии между клетками врожденного иммунитета и гормоном щитовидной железы [124]. Энергетический метаболизм макрофагов может быть изменен гормонами щитовидной железы за счет изменений в экспрессии генов ключевых гликолитических ферментов. Более того, было показано, что новый набор гемопоэтических клеток,

происходящих из ВМ, которые положительно окрашиваются на CD11b и TSH-β, находятся в щитовидной железе и могут формировать внутритиреоидное иммуоэндокринное микроокружение [102]. Показано, что цитокины, продуцируемые тироцитами, влияют на размер зоба в ответ на ТТГ путем активации или подавления активности макрофагов [122]. И наоборот, цитокины, продуцируемые макрофагами, включая IL-1, IL-6, IL-8 и TGF-β, могут влиять на ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа на нескольких уровнях и влиять на статус щитовидной железы хозяина как у нетиреоидных, так и у нетиреоидных клеток и заболевания щитовидной железы. Экспериментальные данные также свидетельствуют о том, что гормоны щитовидной железы участвуют в регуляции созревания макрофагов [134]. Эти новые связи между врожденным иммунитетом и осью гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа проливают дополнительный свет на патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [137].

Макрофаги поджелудочной железы

Макрофаги входят в состав островков Лангерганса, регулируя (влияя на) секреторную функцию β-клеток [10]. Макрофаги в островках поджелудочной железы являются ключевыми участниками процесса метавоспаления (метаболического воспаления), лежащего в основе развития инсулинорезистентности, метаболического синдрома, сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени.

Макрофаги гонад

В яичнике они играют важную роль в фолликулогенезе и овуляции яичников, тогда как в мужских репродуктивных путях они регулируют сперматогенез посредством регуляции стероидогенеза клетками Лейдига [137].

Мастоциты щитовидной железы локализируются в межфолликулярной тиреоидной соединительной ткани, близки к капиллярам, они способны изменять функциональное состояние мембран тиреоцитов с помощью продуцируемых ими биогенных аминов, а специфический только для этих клеток фермент — триптаза, содержащаяся в их гранулах, может также непосредственно активировать фибробласты [14, 15].

Клетки APUD-системы содержатся в репродуктивной системе, щитовидной железе, островках поджелудочной железы, мозговом веществе надпочечников, гипофизе, каротидном теле, почках и т. д.

Иммунная система

Все органы иммунной системы имеют иннервацию.

Выявлено также, что тимоциты и нелимфоидные тимусные эпителиальные клетки ТЭК (кор-

ковые и мозговые) экспрессируют рецепторы для СТГ, а также пролактина, ИФР-1 и ИФР-2. По данным W. Savino и соавт. (2015), экспрессия рецепторов гормона роста особенно выражена в незрелых тимоцитах, как у экспериментальных животных — мышей, так и взрослых людей [145]. Гормоны гипофиза, прежде всего ГР и пролактин, действуют как модуляторы иммунной системы и, подобно глюкокортикоидам (ГК), считаются связанными со стрессом гормонами, оказывая противоположное ГК действие на жизнеспособность и пролиферацию клеток тимуса [133]. Доказано, что тимус выступает в качестве единственного источника тимулина, полностью исчезающего из крови после тимэктоми [22, 160]. Хорошо изучено влияние гормона роста (ГР), продуцируемого передней долей гипофиза, на синтез и секрецию тимулина эпителиальными тимическими клетками, имеющими специфические рецепторы к нему [44]. Лечение старых собак бычьим ГР частично приводило к восстановлению низкого уровня тимулина в сыворотке [89], а введение старым мышам овечьего ГР повышало низкий сывороточный уровень тимулина наряду с увеличением иммунного ответа [94].

В органах иммунной системы — тимусе, селезенке, лимфатических узлах содержатся апудоциты, количество и функциональное состояние которых меняется, в частности при противочумной вакцинации [11, 43].

APUD-система

Клетки APUD-системы локализируются в различных органах, как обладающих, так и не обладающих гормональной функцией: гипофизе, эпифизе, щитовидной и околощитовидной железах, желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, печени, надпочечниках, пищеводе, трахее, бронхах, почках, каротидном теле, вкусовых сосочках языка и др. (табл. 1, [17]).

Отсутствие морфологических доказательств прямых синаптических контактов между терминалями нервных волокон и эндокринными клетками APUD-системы позволило исследователям считать, что воздействие нейромедиаторов, выделяющихся из терминалей вегетативных нервных волокон на эндокринные клетки происходит путем диффузии нейромедиатора в межклеточной среде по типу «диктантного синапса». В этом случае роль синаптической щели выполняет интерстициальная щель, при этом мембраны нервных и эндокринных клеток служат пре- и постсинаптическими мембранами. Содержимое интерстициального пространства омывает цитоплазматические мембраны клеток, вырабатывающих биологически активные вещества, в том числе эндокринные клетки, тучные клетки, которые имеют специфические рецепторы.

ТАБЛИЦА 1. АПУДОЦИТЫ И ПРОДУЦИРУЕМЫЕ ИМИ ВЕЩЕСТВА [86]

TABLE 1. APUDOCYTES AND THE SUBSTANCES THEY PRODUCE [86]

Орган Organ	Тип клеток Cell type	Продуцируемый продукт Product produced
Эпифиз Pineal gland	Пинеалоциты Pinealocytes	Серотонин, мелатонин, катехоламины Serotonin, melatonin, catecholamines
Гипофиз Pituitary gland	Кортикотропоциты (передней доли) Corticotrophocytes (anterior lobe)	Адренокортикотропный гормон (АКТГ) Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)
	Клетки средней доли Middle lobe cells	Меланоцитостимулирующий гормон (МСГ) Melanocyte-stimulating hormone (MSH)
Гипоталамус Hypothalamus	Нейросекреторные клетки Neurosecretory cells	Рилизинг-фактор и ингибирующие факторы (либерины и статины) Releasing factor and inhibitory factors (liberins and statins)
Головной мозг Brain	Клетки различных отделов Cells of various parts	Мелатонин, МСГ Melatonin, MSH
Щитовидная железа Thyroid gland	В-клетки B cells	Серотонин Serotonin
	С-клетки C cells	Кальцитонин, возможно соматостатин Calcitonin, possibly somatostatin
Околощитовидные железы Parathyroid glands	С-клетки C cells	Кальцитонин Calcitonin
Органы дыхания Respiratory organs	Онкоциты Oncocytes	Серотонин Serotonin
	К-клетки, тип I K cells, type I	Серотонин, возможно, мелатонин Serotonin, possibly melatonin
	К-клетки, тип II K cells, type II	Катехоламины Catecholamines
	Р-клетки P cells	Вазоактивный пептид Vasoactive peptide
Пищевод Esophagus	Онкоциты Oncocytes	Серотонин Serotonin
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Ес-клетки (клетки Кульчицкого) Ec cells (Kulchitsky cells)	Серотонин, мелатонин, мотилин, катехоламины, субстанция Р Serotonin, melatonin, motilin, catecholamines, substance P
	ЕсL-клетки EcL cells	Гистамин Histamine
	G-клетки G cells	Гастрин Gastrin
	S-клетки S cells	Секретин Secretin
	Еg-клетки Eg cells	Энтеро글укагон Enteroglucagon

Таблица 1 (продолжение)
Table 1 (continued)

Орган Organ	Тип клеток Cell type	Продуцируемый продукт Product produced
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Di-клетки Di cells	Соматостатин Somatostatin
	K-клетки K cells	Гастринингибирующий пептид (ГИП, GIP) Gastrinin-inhibiting peptide (GIP)
	J-клетки J cells	Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП, YLP) Vasoactive intestinal peptide (VIP)
Желчный пузырь Gallbladder	Ec-клетки Ec cells	Серотонин Serotonin
Печень Liver	M-клетки M cells	Мелатонин, серотонин Melatonin, serotonin
Надпочечники Adrenal glands	A-клетки A cells	Адреналин Adrenaline
	HA-клетки HA cells	Норадреналин Norepinephrine
	M-клетки M cells	Мелатонин, серотонин Melatonin, serotonin
Поджелудочная железа Pancreas	A-клетки A cells	Глюкагон Glucagon
	B-клетки B cells	Инсулин Insulin
	D-клетки D cells	Гастрин Gastrin
	Di-клетки Di cells	ВИП VIP
	B2-клетки B2 cells	Панкреатический полипептид (ПП, PP) Pancreatic polypeptide (PP, PP)
	M-клетки M cells	Мелатонин, серотонин Melatonin, serotonin
Почки Kidneys	Онкоциты Oncocytes	Серотонин Serotonin
	M-клетки M cells	Мелатонин, серотонин Melatonin, serotonin
Молочная железа Mammary gland	Онкоциты Oncocytes	Серотонин Serotonin
Яичники, яички Ovaries, testicles	Онкоциты Oncocytes	Серотонин Serotonin
Мочевой пузырь Bladder	Онкоциты Oncocytes	Серотонин Serotonin
Вилочковая железа Thymus gland	Онкоциты Oncocytes	Серотонин Serotonin
Слюнные железы Salivary glands	Онкоциты Oncocytes	Серотонин Serotonin

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Орган Organ	Тип клеток Cell type	Продуцируемый продукт Product produced
Параганглии Paraganglia	Хромаффиноциты, тип I Chromaffinocytes, type I	Катехоламины, допамин Catecholamines, dopamine
Кожа, подкожная клетчатка Skin, subcutaneous tissue	Меланоциты Melanocytes	Нигрин Nigrin
	Клетки Меркеля Merkel cells	Продукт не идентифицирован Product not identified
	Тучные клетки Mast cells	Серотонин, гистамин Serotonin, histamine
Сердце Heart	Секреторные клетки Secretory cells	Катехоламины Catecholamines
Плацента Placenta	Эндокринные клетки Endocrine cells	АКТГ, хорионический гонадотропин ACTH, human chorionic gonadotropin

2. Все системы в качестве сигнальных молекул могут использовать одни и те же вещества (табл. 2).

Например, вазопрессин и окситоцин, два пептидных гормона, поступающие в кровотоки из задней доли гипофиза, выступают также в качестве нейротрансмиттеров в ряде центральных синапсов.

Окситоцин, который вырабатывается клетками гипоталамуса и выделяется в кровь, является гормоном, а окситоцин, который выделяется в нервных окончаниях и других частях мозга, является нейромедиатором, регулирующим социальные (общественные) связи и доверие.

Вазопрессин – AVP облегчает обучение и консолидацию памяти [104]. К центральной AVP-системе также относится нейропептид, синтезирующийся в экстрагипоталамических областях мозга. В этой системе AVP регулирует центральные функции, такие как нейроэндокринная реактивность, обучение и память, социальное и локомоторное поведение, анальгезия и т. д. [105, 139]. Таким образом, многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что вазопрессинергическая система участвует в регуляции стресс-реактивности и модуляции эмоций у млекопитающих.

Инсулин – гормон, синтезирующийся в поджелудочной железе, действует так же как нейротрансмиттер в мозге, где он регулирует аппетит и настроение.

Ряд других пептидов также одновременно служит гормонами и нейротрансмиттерами.

Эпинефрин (адреналин) – это и гормон и нейротрансмиттер, который вырабатывается мозговым веществом надпочечников и нейронами.

Было доказано, что стероиды, такие как прогестерон, обладают быстрыми нейромедиаторными эффектами, которые быстро изменяют активность нейронных систем через множество типов рецепторов [115, 119, 120, 140, 150, 163].

Биологический смысл выработки одного лиганда разными клетками – достигается специализация (избирательность), повышается скорость. Гормон действует на все клетки, чувствительные к нему и обладающие разными функциями. Продукция сигнальных молекул разными клетками повышает надежность системы.

3. Взаимное влияние систем.

Наряду с морфологической интеграцией между системами отчетливо прослеживается и функциональная взаимосвязь.

То, что эндокринная система влияет на эмоциональное состояние и психическую деятельность человека, предполагали еще врачи XIX века, а в 1908 г. Ленель Лавастин даже ввел в науку новый термин «эндокринологическая психиатрия».

Позднее было установлено, что гормоны, в частности гормон роста, влияют на большинство нейромедиаторов головного мозга, включая моноамины (такие как серотонин и норадреналин [57, 156], дофаминергическую систему [40, 57] и стимулируют дофаминергическую активность [40, 57].

Выражено влияние на нервную систему и иммунную. На периферических нейронах и нервных окончаниях вагуса представлены рецепторы к цитокинам (IL-1, TNF, IL-6, IFN γ и др. [20].

Тимус – оказывает существенное влияние на ЦНС, что было выявлено в экспериментах по изучению когнитивных функций мозга (поведения, обучения, памяти) у животных после тимэкто-

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ

TABLE 2. CHARACTERISTICS OF SIGNALING MOLECULES

Свойства сигнальных молекул Properties of signaling molecules	Цитокины Cytokines	Гормоны Hormones	Нейротрансмиттеры Neurotransmitters
Распространенность в природе Occurrence in nature	Выявляются только у животных Found only in animals	Выявляются в растениях и животных Found in plants and animals	Выявляются только у животных Found only in animals
Система, в которой действуют System in which they act	Иммунная система Immune system	Эндокринная система Endocrine system	Нервная система Nervous system
Вырабатывающие клетки Producing cells	Иммунные клетки и клетки других типов, такие как эндотелиальные Immune cells and other cell types, such as endothelial	Эндокринные клетки Endocrine cells	Нейроны Neurons
Клетки-мишени Target cells	Большинство цитокинов действуют на местные (локальные) клетки-мишени аутокринным и паракринным действием Most cytokines act on local target cells through auto-crine and paracrine action	Действует на дистантные мишени через кровоток Act on distant targets through the bloodstream	Действуют через синаптическую щель Act through the synaptic cleft
Количество клеток, на которые действует одновременно Number of cells acted on simultaneously	Одна или ограниченное число клеток One or a limited number of cells	Одновременно на все чувствительные к нему клетки Simultaneously on all cells sensitive to it	Действует на одну клетку (постсинаптический нейрон или клетку-мишень) Acts on one cell (postsynaptic neuron or target cell)
Доставка к клеткам-мишеням Delivery to target cells	Иммунная клетка Immune cell	Кровь Blood	Проходит через синаптическую щель Passes through the synaptic cleft
Вид взаимодействия с клеткой-мишенью Type of interaction with the target cell	Прямой контакт с клеткой-мишенью (дистант?) Direct contact with the target cell (distant?)	Действуют на расстоянии Act at a distance	Прямой контакт с клеткой-мишенью Direct contact with the target cell
Функция Function	Регулирует рост, развитие Regulates growth, development	Регулирует рост, развитие, репродукцию и др. Regulates growth, development, reproduction, etc.	Выступает в качестве посредника (мессенджера) между нервными клетками, мышечными Acts as an intermediary (messenger) between nerve cells, muscle

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Свойства сигнальных молекул Properties of signaling molecules	Цитокины Cytokines	Гормоны Hormones	Нейротрансмиттеры Neurotransmitters
Скорость развития ответной реакции Speed of response development	Обладают быстрой реакцией и участвуют в иммунном ответе на инфекции Have a fast reaction and participate in the immune response to infections	Ответ медленный (по сравнению с цитокинами и нейротрансмиттерами) The response is slow (compared to cytokines and neurotransmitters)	Ответная реакция быстрая – миллисекунды The response is fast – milliseconds
Длительность ответной реакции Duration of response	Ответ медленный, вовлекаются в иммунные реакции и воспаление The response is slow, involved in immune reactions and inflammation	Ответ медленный – занимает минуты, часы и даже дни The response is slow – takes minutes, hours and even days	Эффект очень быстрый и работает в течение миллисекунд The effect is very fast and works within milliseconds
Регуляция количества (определяется объемом пространства, в которое выделяется) Regulation of quantity (determined by the volume of space into which it is released)	Механизмы отрицательной обратной связи, выделение противовоспалительных цитокинов, сигналы микроокружения Negative feedback mechanisms, release of anti-inflammatory cytokines, microenvironmental signals	Регулируется по принципу отрицательной обратной связи (когда уровень гормона достигает определенного порога, он ингибирует собственный синтез или секрецию, поддерживая свой хрупкий баланс в организме) Regulated by the principle of negative feedback (when the hormone level reaches a certain threshold, it inhibits its own synthesis or secretion, maintaining its fragile balance in the body)	Уровень нейротрансмиттера после его выделения обеспечивается обратным захватом (поглощением) пресинаптическим нейроном или разрушением ферментами синаптической щели The level of the neurotransmitter after its release is ensured by reuptake (absorption) by the presynaptic neuron or destruction by enzymes of the synaptic cleft
Биохимия Biochemistry	Белки Proteins	Терпентоиды (у растений). Белки, дериваты аминокислот и жирных кислот, стероиды или фенольные соединения Terpenoids (in plants). Proteins, derivatives of amino acids and fatty acids, steroids or phenolic compounds	Белки, аминокислоты, газы Proteins, amino acids, gases

мии [34, 127, 142, 152]. Так, на моделях пассивного и активного избегания и пространственного запоминания продемонстрировано, что удаление тимуса у мышей и крыс снижает уровень их обучаемости [28, 34, 142, 152]. Полагают, что нейроэндокринные изменения и нарушения памяти могут быть сопряжены с нарушениями сбалансированных взаимодействий цитокинов с макрофа-

гами и лимфоцитами, контролируемых, в частности, тимусом [152].

На участии иммунных механизмов в формировании долговременной памяти основана предложенная И.П. Ашмариным теория памяти [6, 7].

Исследователи десятилетиями изучали как цитокины влияют на поведение, обнаружив, например, что цитокины, выделяемые иммунными клетками во время инфекции, могут ини-

цировать «болезненное поведение», такое как повышенный сон [107]. Они также показали на моделях животных, что изменения в цитокинах, вызванные их истощением по всему организму или отключением специфических цитокиновых рецепторов в нейронах, могут приводить к изменениям в памяти, обучении и социальном поведении.

Исторически первые данные, свидетельствующие об участии IL-1 в механизмах передачи сигналов от иммунной системы к нервной, были получены Х.О. Беседовским [20, 54, 56], доказавшим, что IL-1, воздействуя на гипоталамические структуры, инициирует активацию синтеза АКГТ и повышение уровня глюкокортикоидов в крови, то есть процесс передачи информации от иммунной системы к нервной может быть опосредован IL-1, который, воздействуя на центральные регулирующие структуры, обуславливает активацию или подавление функций иммунной системы [20].

Цитокины могут поступать в мозг путем активного транспорта или через нарушенный ГЭБ [56]. Присутствие ряда цитокинов, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8 и IL-12, IFN γ и TNF α было показано в мозге экспериментальных животных [69]. Цитокины регулируют важные функции нейронов, такие как апоптоз и выживание, а также стимуляцию нервных клеток и высвобождение ими нейрорепептидов и нейротрансмиттеров [136].

В нейронах гиппокампа и ряде других клеток мозга обнаружено присутствие тимозина $\alpha 1$, и доказана его способность повышать уровень фактора роста нервов (Nerve Growth Factor, NGF) [161].

IL-4 регулирует синаптическую передачу. Его рецептор, IL-4R α , экспрессируется на пресинаптической мембране, а в корковых нейронах с его дефицитом отмечаются уменьшение пулов синаптических пузырьков, изменение постсинаптических токов и более высокий возбуждающий импульс [96].

Натрийуретические пептиды и их рецепторы найдены во многих иммунных клетках, включая макрофаги, дендритные клетки и Т-лимфоциты; наиболее изучена их роль в макрофагах и дендритных клетках. Широко известно противовоспалительное действие предсердного натрийуретического пептида; ANP оказывает противовоспалительное действие, снижая выработку противовоспалительных цитокинов (TNF α и IL-12) и повышая выработку IL-10 [potter]; интересно, что не влияет на секрецию провоспалительных цитокинов IL-10 и антагонистов рецепторов IL-1 (IL-1ra) [33, 101] и функции натрийуретических пептидов [33].

4. Патология нейроиммуноэндокринной системы. Если нервная, иммунная и эндокринная системы — единая система, то должна существовать и ее патология.

В большинстве случаев реакция на повреждение превышает его величину. Клиническая практика свидетельствует, что нет ни одного вида патологии, в которой не были задействованы нервный, иммунный и эндокринный компоненты. Нет также патологии исключительно нервной, эндокринной или иммунной системы.

При анализе патогенеза аутоиммунных заболеваний привлекает внимание одно существенное обстоятельство: патологический процесс развивается не столько в результате нарушения какого-то звена в регулирующем механизме иммунной системы, сколько вследствие нарушения взаимодействия самой системы с другими регулируемыми системами организма — нервной и эндокринной [3].

Психологическая травма определяет состояние иммунной системы. При этом повышение тонуса симпатической нервной системы, связанное с посттравматическим стрессовым расстройством, считается основным фактором изменения как поведенческих, так и физиологических состояний, даже в большей степени, чем гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось [113]. У пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством повышен риск развития аутоиммунных, сердечно-сосудистых заболеваний [113].

Пациенты, которые пережили первоначальную травму и реанимацию, подвергаются риску развития некоторых поздних последствий своих травм, среди которых — замедленное заживление ран, сепсис и инфекция с поздним началом, синдром полиорганной дисфункции, острый респираторный дистресс-синдром, а также стойкое воспаление, иммуносупрессия и катаболический синдром. Было показано, что эти отдаленные последствия травмы связаны с нарушением регуляции иммунной и эндокринной систем [159].

К этой группе можно отнести стресс, продромальный период любого заболевания. Системное воспаление можно рассматривать как неадекватную (гипер) реакцию на местное повреждение. Примерами патологии нейроиммуноэндокринной системы, именно как единой системы, могут служить также травматический шок, цитокиновый шторм, полиорганная недостаточность, атеросклероз, диабет, ожирение (результат неспособности обеспечить или поддержать биохимический гомеостаз), состояние иммунной системы после клинической смерти или реанимации.

Наиболее ярко единство системы проявляется при стрессе, при котором оно выражено наиболее отчетливо.

Триада Селье – гипертрофия коры надпочечников – эндокринная, инволюция тимико-лимфатической системы – иммунная, эрозии и язвы – нервная.

5. Терапия патологии нейроиммуноэндокринной системы.

С середины 1970-х гг. в терапии психических расстройств применяются иммуномодуляторы и другие иммуностропные препараты, в том числе тактивин при лечении наркоманий и алкоголизма [4], миелопид при смешанных тревожно-депрессивных расстройствах [12], галавит при астенических расстройствах [29], липоид при генерализованные тревожные расстройства [23], пропротен при соматовегетативных и психопатологических нарушениях, эмоциональном напряжении у больных с алкогольным абстинентным синдромом, как стресспротектор, аксинолитик [27], IFN β – при рассеянном склерозе [38], реаферон при экспериментальном нейротоксическом панкреосонизме [30], тимусные пептиды – коррекция психоневрологического статуса больных шизофренией и больных психогенной депрессией [37], терапия рассеянного склероза [38] снижает симптоматику приступообразной и непрерывно прогрессирующей шизофрении и других, в том числе резистентных, форм заболевания [26].

Одной из причин применения иммуностропных препаратов при психических расстройствах считается развитие обусловленной иммунной системой терапевтической резистентности. Однако имеются, хотя и немногочисленные, данные об эффективности иммуномодуляторов в монотерапии (т. е. без использования традиционных для данных случаев психотропных средств) шизофрении, навязчивых состояний, нервной анорексии и других заболеваний ЦНС.

Учитывая ключевую роль, которую макрофаги играют в эндокринной системе, они могут служить мишенью фармакотерапии эндокринных заболеваний. Терапия, блокирующая пролиферацию островковых макрофагов, потенциально может предотвратить возникновение сахарного диабета 2-го типа. Аналогичным образом, лекарства, которые могут обратить вспять воспалительную среду островковых макрофагов, могут снизить дисфункцию β -клеток и восстановить секрецию инсулина [10]. В экспериментах Т.С. Булавиной (2024) на примере аллоксанового диабета показан терапевтический эффект аминоксидогидрофалазида натрия – АДФН, основной точкой приложения действия которого являются макрофаги [10]. Разрабатывается стратегия фармакоте-

рапии, направленной на макрофаги, при лечении ожирения [90].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), стимулирующий рост предшественников нейтрофилов, ослабляет развитие эпилептического припадка у крыс [21].

Заключение

Нервная, иммунная и эндокринная системы, выполняя свои специфические функции, одновременно являются (образуют) элементами единой нейроиммуноэндокринной системы. Основанием для такого заключения служат их выраженная морфологическая интеграция, наличие группы общих сигнальных молекул (веществ) и взаимное влияние в процессе обеспечения гомеостаза. Одно и то же вещество (молекула), в зависимости от того, в какой части системы образуется, может быть отнесено в случае нервной системы – к нейротрансмиттерам, эндокринной системы – к гормонам, а в случае иммунной системы – попадет в число цитокинов.

Наряду с тремя известными осями гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-половой следует выделить и гипоталамо-гипофизарно-тимическую ось, построенную и функционирующую по тем же принципам. У крыс после гипофизэктомии наблюдается инволюция тимуса [25]. Активация иммунной системы сопровождается изменениями в области гипоталамуса и лимбической системы [55]. Установлено, что гипоталамус напрямую влияет на тимические эпителиальные клетки, регулируя продукцию тимулина, хотя механизм этого действия не выявлен окончательно [93]. В качестве тропного гормона гипофиза для тимуса выступает гормон роста – СТГ. Его действие на вилочковую железу изучено достаточно хорошо. Он влияет на синтез и секрецию тимулина эпителиальными тимическими клетками, поскольку последние имеют специфические к нему рецепторы [16, 45]. Свойственные тимулину циркадные ритмы совпадают с циркадными ритмами гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси [25]. Таким образом, тимулин, как и гормоны других гипофиззависимых желез, может регулировать свою продукцию по принципу отрицательной обратной связи [71]. В свою очередь, исходя из его свойств, тимулин влияет на высвобождение СТГ, пролактина и тиреотропного гормона (ТТГ) из рассеянных клеток передней доли гипофиза [63].

Гормоны тимуса (тимулин, тимозин, тимопозитин) влияют на процессы синтеза клеточных рецепторов к медиаторам и гормонам, стимулируют разрушение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, регулируют состояние углеводного

и белкового обмена, а также обмена кальция, функции щитовидной и половых желез, модулируют эффекты глюкокортикоидов, тироксина (антагонизм) и соматотропина (синергизм).

Тимулин увеличивает концентрацию ионов кальция в тканях, повышает возбудимость нервной системы, усиливает сокращение мышц, улучшает обучение. Тимулин участвует в регуляции полового созревания самок и влияет на стероидогенез яичников [16, 64, 86]. Имеются данные о стимулирующем влиянии тимулина на тестикулярный стероидогенез [164].

Тимозин играет важную роль в углеродном обмене, а также в обмене кальция; он регулирует рост и развитие скелета организма, принимает участие в управлении иммунными реакциями, усиливая их и увеличивая количество лимфоцитов в крови.

Тимопоэтины стимулируют иммунный ответ организма на разных уровнях, а также обладают целым рядом воздействий на эндокринную систему. Тимопоэтины снижают возбудимость нервных центров, способствуют расслаблению мышц, вызывают сонливость.

Все они замыкаются на уровне гипоталамуса (гипотам-гипофизаного комплекса).

Поскольку тимус — это центральный орган иммунной системы и эндокринная железа, то он представляет собой еще один уровень интеграции всех компонентов системы.

Описанная система в полной мере соответствует системе физиологической регуляции, основой которой считается передача и переработка информации, и содержит все элементы, связанные с информационными каналами:

- управляющее устройство (ЦНС, гиппокамп, лимбические структуры, миндалевидные тела, стриопаллидарный комплекс — образования, которые принято относить к «акцептору результата действия» — согласно теории функциональных систем П.К. Анохина);

- входные и выходные каналы связи (нервы, жидкости внутренней среды, лимфоидные клетки и др. с информационными молекулами;

- датчики, воспринимающие информацию на входе системы (сенсорные рецепторы);

- образования, располагающиеся на исполнительных органах (клетках);

- воспринимающие информацию выходных каналов (клеточные рецепторы).

Она представляет собой иерархическую структуру трех уровней.

Первый, или низший уровень, регуляции состоит из относительно автономных локальных систем, поддерживающих физиологические константы, задаваемые собственными метаболическими потребностями или более высокими уров-

нями регуляции. Для реализации механизмов этого уровня не обязательны сигналы из управляющего устройства, они обеспечиваются местными реакциями и поэтому носят название «местная саморегуляция». На это уровне работают «парагормоны» (например, углекислота, мочевины, глюкоза, свободные жирные кислоты и т. д.), «тканевые гормоны», «клеточные гормоны», а также клетки — тучные клетки, фиксированные макрофаги, фибробласты. Он обеспечивает фоновый уровень функционирования клеток-эффекторов.

Второй уровень регуляции осуществляет приспособительные реакции в связи с изменениями внутренней среды. На этом уровне задается величина физиологических параметров, которые в дальнейшем могут поддерживаться системами первого уровня. Этот уровень связан с работой нервного, эндокринного и иммунного звеньев системы. Под влиянием эндокринного звена изменяется состав жидких сред всего организма. Реакция относительно медленная, длительная и вовлекает в себя все множество клеток, воспринимающих сигнал. Под влиянием нервного элемента состав среды изменяется только в месте выделения медиатора. Таким образом эффект избирательный, быстрый и кратковременный. При включении иммунного звена — клетка регулятор сама находит клетку-эффектор и изменяет состав среды вокруг нее. Это промежуточный тип реакции.

Третий, или высший, уровень обеспечивает выработку критериев оценки состояния внутренней и внешней среды, настройку режимов работы первого и второго уровней.

В зависимости от условий или воздействий на организм значение каждого из звеньев (отделов) нейроиммуноэндокринной системы (компоненты в названии расположены по мере увеличения скорости ее развития и удлинения длительности ответной реакции). При стрессе на первый план выступает эндокринная система, при травматическом шоке — нервная, при анафилактическом шоке и иммунной патологии — иммунная система.

Эта система, с одной стороны, регулирует функцию клеток-эффекторов, а с другой — их состояние. В последнем случае особую роль играют сигнальные молекулы, передающие информацию от клеток в систему регуляции. Например, в гипоксических условиях клетки экспрессируют HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор), стимулирующий выработку эритропоэтина [70].

Находящиеся в состоянии парабиоза клетки поврежденной ткани секретируют «маячки миграции» стволовых клеток — SDF-1 (стромальный фактор роста) [111, 155] и ILFR (инсулино-

подобный фактор роста [39], определяя хоуминг последних [неповрежденные и погибшие клетки такой способностью не обладают], увеличение мышечной массы при тренировках идет на фоне и повышения анаболических стероидов [19].

Интенсивная физическая нагрузка влияет на секрецию гормонов, которые задействованы в ряде метаболических процессов. В частности, в литературе широко обсуждается повышение кортизола (К) и гормона роста (ГР). Более того, соотношение тестостерона (Т) и кортизола недавно было предложено в роли индекса физической нагрузки атлетов мужского пола [76].

В последние годы открыт и изучен новый класс так называемых «миокинов», секретлируемых мышечными клетками. Миокины – это цитокины, а также пептиды с небольшой молекулярной массой (5-10 кДа) и протеоглики, которые продуцируются и высвобождаются миоцитами в ответ на мышечное сокращение и обладают способностью к аутокринной, паракринной и эндокринной регуляции метаболизма в других тканях [35, 131]. На сегодняшний день список включает IL-6, IL-8, IL-15, иризин, миостатин, декорин, остеоонектин, мозговой нейротрофический фактор (МНФ).

Миокины, некоторые из которых вырабатываются только при сокращении мышечных волокон, иногда называют «экзеркинами» [85].

Миокины передают информацию о состоянии миоцитов во все отделы единой нейроиммуноэндокринной системы.

IL-6 отмечается 100-кратное увеличение в циркулирующей крови в ходе физических упражнений [132]. IL-6 оказывает влияние на функцию поджелудочной железы, стимулируя пролиферацию и глюкозоопосредованную секрецию инсулина секреторными β -клетками [60, 92].

IL-6, высвобождаемый при сокращении мышц, индуцирует секрецию глюкогоноподобного фактора 1 α -клетками поджелудочной железы [78, 112].

Иризин усиливает биосинтез инсулина β -клетками человека и крысы [112, 125].

Воздействие миокинов на β -клетки зависит от типа волокон и их метаболического статуса. Мышцы I и II типа по-разному влияют на секрецию инсулина и массу β -клеток при сахарном диабете 2-го типа посредством секреции специфических миокинов [141].

Декорин оказывает модулирующее влияние на иммунный ответ: он участвует в реализации гиперчувствительности замедленного типа (IV тип аллергических реакций по Джеллу–Кумбсу) [148].

МНФ участвует в регуляции выживаемости, роста и жизнедеятельности нейронов [116] обучения и памяти [162].

Лактат больше не рассматривается как продукт обмена веществ и причина мышечной усталости. В зависимости от состояния, например, во время отдыха и физических упражнений, после углеводного питания, травмы или патологии, лактат может служить миокином или экзеркином с аутокринными, паракринными и эндокринными функциями, которые имеют важные базовые и трансляционные последствия. Лактат существует в миллимолярных концентрациях в мышцах, крови и других тканях и может повышаться более чем на порядок в результате увеличения производства и ограничения клиренса. Важно отметить, что у здоровых людей лактатемия от физических упражнений приводит к увеличению поглощения лактата мозгом и улучшению исполнительных функций. Более высокая интенсивность упражнений, вызывающая более высокие концентрации лактата в крови, улучшение когнитивных функций независимо от пола [62].

Хотя лактат и связанные с ним ионы H^+ обычно являются иммуносупрессивными негативными регуляторами, существуют клеточные, рецепторные, медиаторные и специфичные для микроокружения эффекты, которые усиливают действие Т-хелперов (Th)17, макрофагов (M)2, опухолеассоциированных макрофагов и функции нейтрофилов [68].

Тканевые IGFs экспрессируются повсеместно и происходят как из эндокринных, так и из паракринных источников [114]. Системно циркулирующие ИФРы влияют на состояние всех трех компонентов нейро-иммуно-эндокринной системы.

IGFs (инсулиноподобного фактора роста – 1) и инсулин рассматриваются как единая сигнальная система, которая регулирует метаболизм и процессы клеточного роста и дифференциации [31]. Изменение в крови IGFs сказывается на содержании в ней инсулина.

В периферических тканях именно ИФР-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты соматотропного гормона.

Циркулирующие IGFs проходят через фенестрированные и синусоидальные капилляры, в том числе капилляры передней доли гипофиза, где они ингибируют стимулированное релизинг-фактором гормона роста (РФГР) высвобождение гормона роста, а также ГЭБ [138] для прямого ингибирования секреции РФГР гипоталамуса и других действий.

Поступают они и в ЦНС, пересекая ГЭБ [138]. Хотя первоначально это было спорно, но в настоящее время существует хорошее понимание ме-

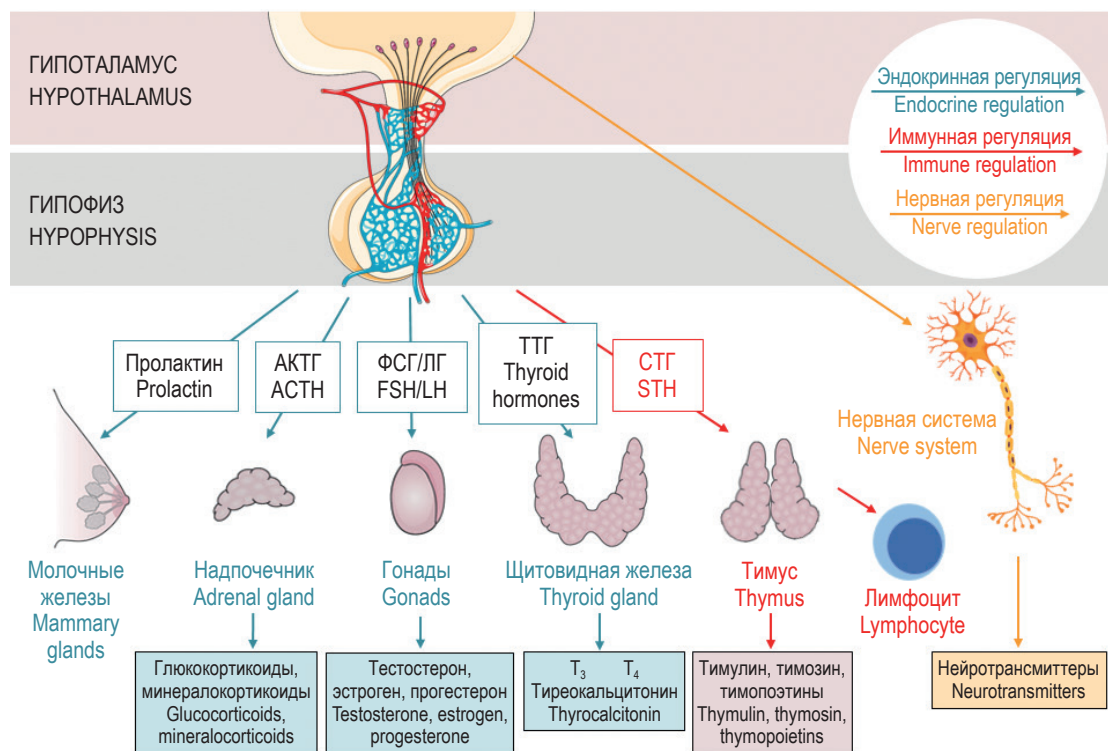


Рисунок 1. Строение нейроиммуноэндокринной системы

Примечание. АКТГ – аденокортикотропный гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ТТГ – тиреотропный гормон; СТГ – соматотропин; T₃ – трийодтиронин; T₄ – тироксин.

Figure 1. Structure of the neuro-immune-endocrine system

Note. ACTH, adrenocorticotrophic hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; THS, thyroid hormones; STH, somatotropin; T₃, triiodothyronine; T₄, thyroxine.

ханизмов, с помощью которых пептиды пересекают ГЭБ [49, 157]. IGF-I, не связанный с IGFBR, пересекает ГЭБ посредством взаимодействия с эндотелиальным транспортером липопротеин-связанного рецептора (LRP)-1 [126] независимо от рецепторов IGF. Это взаимодействие усиливается активностью нейронов в отношении расширения сосудов. Сообщалось, что инсулин, вводимый интраназально, улучшает когнитивные функции на животных моделях [143]. Использование IGF в качестве сенсibilизатора инсулина, отдельно или в сочетании с инсулином, было бы целесообразным [143].

Недавние исследования выявили связь IGF и с иммунной системой. Обнаружение IGF на уровне мРНК и белка в мононуклеарных клетках периферической крови, указывает на его

взаимодействие с различными цитокинами (например, интерферонами) и иммунными клетками, такими как: Т-лимфоциты, макрофаги и клетки костного мозга – и это лишь несколько примеров. В зависимости от степени активации Т-лимфоциты демонстрируют дифференциальную экспрессию IGF-I, IGF-II, IGF-IR и IR. Более того, нарушение регуляции IGF при различных аутоиммунных заболеваниях, таких как диабет I типа, болезнь Грейвса, болезнь Крона, ревматоидный артрит и синдром Шегрена, подразумевает потенциальную роль IGF в аутоиммунной патологии [151].

Таким образом, в настоящее время есть достаточно оснований говорить о единой нейроиммуноэндокринной системе (рис. 1).

Список литературы / References

1. Абрамов В.В. Взаимодействие иммунной и нервной систем. Новосибирск: Наука, 1988. 165 с. [Abramov V.V. Interaction of the immune and nervous systems]. Novosibirsk: Nauka, 1988. 165 p.
2. Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем. Новосибирск: Наука, 1991. 166 с. [Abramov V.V. Integration of the immune and nervous systems]. Novosibirsk: Nauka, 1991. 166 p.

3. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: экспериментальные и клинические аспекты // Сахарный диабет, 2002. Т. 5, № 1. С. 2-10. [Akmaev I.G. Neuroimmunoendocrine interactions: experimental and clinical aspects. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*, 2002, Vol. 5, no. 1, pp. 2-10. (In Russ.)]
4. Александровский Ю.А., Ахапкин Р.В., Гурина О.И., Куликова Т.Ю. Перспективы применения иммуномодуляторов при лечении пограничных психических расстройств // Фарматека. Спецвыпуск: Психиатрия, 2008. № 1S. С. 22-25. [Aleksandrovsky Yu.A., Akhapkin R.V., Gurina O.I., Kulikova T.Yu. Prospects for the use of immunomodulators in the treatment of borderline mental disorders. *Farmateka. Spetsvyпуск: Psikhiatriya = Pharmateka. Special Issue: Psychiatry*, 2008, no. 1S, pp. 22-25. (In Russ.)]
5. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М.: Медицина, 2005. 310 с. [Aleksandrovsky Yu.A., Chekhnin V.P. Clinical immunology of borderline mental disorders]. Moscow: Meditsina, 2005. 310 p.
6. Ашмарин И.П. Загадки и откровения биохимии памяти / Под ред. Е.М. Крепса. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1975. 160 с. [Ashmarin I.P. Riddles and revelations of the biochemistry of memory. Ed. E.M. Kreps]. Leningrad: Leningrad University Publishing House, 1975. 160 p.
7. Ашмарин И.П., Бородкин Ю.С., Бундзен П.В. Механизмы памяти. Л.: Наука, 1987. 431 с. [Ashmarin I.P., Borodkin Yu.S., Bundzen P.V. Memory mechanisms]. Leningrad: Nauka, 1987. 431 p.
8. Бабаева А.Г. Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов. М.: Медицина, 1972. 160 с. [Babaeva A.G. Immunological mechanisms of regulation of recovery processes]. Moscow: Meditsina, 1972. 160 p.
9. Богомолец А.А. К вопросу о микроскопическом строении надпочечников в связи с их секреторной деятельностью. Одесса: «Экон.» тип., 1905. 26 с. [Bogomolets A.A. On the microscopic structure of the adrenal glands in relation to their secretory activity]. Odessa: Ekon, 1905. 26 p.
10. Булавинцева Т.С., Юшков Б.Г., Данилова И.Г., Абидов М.Т. Влияние макрофагов на инсулинсинтезирующую систему в норме и при аллоксановом диабете // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 2. С. 287-300. [Bulavintseva T.S., Yushkov B.G., Danilova I.G., Abidov M.T. Influence of macrophages on the insulin-synthesizing system under normal conditions and in alloxan diabetes. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 2, pp. 287-300. (In Russ.)] doi: 10.15789/10.15789/1563-0625-IOM-2534.
11. Буркова С.А., Кутырев В.В. Морфофункциональная оценка состояния клеток APUD-системы биомодели при характеристике противочумного вакцинного процесса // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2013. № 4. С. 49-55. [Burkova S.A., Kutyrev V.V. Morphofunctional assessment of the state of cells of the APUD system of a biomodel in characterizing the anti-plague vaccine process. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2013, no. 4, pp. 49-55. (In Russ.)]
12. Гамалея Н.Б., Наумова Т.А., Хотовицкий А.В., Кузьмина Т.И., Гамалея А.А. Исследование влияния тактивина на процессы внутриклеточной передачи сигнала в ответ на стимуляцию опиоидных, дофаминовых и серотониновых рецепторов на лимфоцитах периферической крови у здоровых и больных героиновой наркоманией // Вопросы наркологии, 2002. № 3. С. 66-75. [Gamaleya N.B., Naumova T.A., Khotovitsky A.V., Kuzmina T.I., Gamaleya A.A. Study of the effect of tactivin on the processes of intracellular signal transmission in response to stimulation of opioid, dopamine and serotonin receptors on peripheral blood lymphocytes in healthy people and patients with heroin addiction. *Voprosy narkologii = Questions of Narcology*, 2002, no. 3, pp. 66-75. (In Russ.)]
13. Дятлова А.С., Новикова Н.С., Юшков Б.Г., Корнева Е.А., Черешнев В.А. Гематоэнцефалический барьер в нейроиммунных взаимодействиях и развитии патологических процессов // Вестник Российской академии наук, 2022. Т. 92, № 10. С. 950-960. [Dyatlova A.S., Novikova N.S., Yushkov B.G., Korneva E.A., Chereshevnev V.A. The blood-brain barrier in neuroimmune interactions and the development of pathological processes. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk = Annals of the Russian Academy of Sciences*, 2022, Vol. 92, no. 10, pp. 950-960. (In Russ.)]
14. Здор В.В., Гельдер Б.И., Маркелова Е.В. Роль мастоцитов в патогенезе аутоиммунного воспаления щитовидной железы // Тихоокеанский медицинский журнал, 2016. Т. 61, № 3. С. 12-15. [Zdor V.V., Gelder B.I., Markelova E.V. The role of mast cells in the pathogenesis of autoimmune inflammation of the thyroid gland. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2016, Vol. 61, no. 3, pp. 12-15. (In Russ.)]
15. Здор В.В., Маркелова Е.В., Фадеев В.В., Тихонов Я.Н. Морфофункциональные изменения в железах внутренней секреции и их взаимосвязь с клетками врожденного иммунитета – мастоцитами при экспериментальном тиреотоксикозе // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12, № 4. С. 545-552. [Zdor V.V., Markelova E.V., Fadeev V.V., Tikhonov Ya.N. Morphofunctional changes in the endocrine glands and their relationship with innate immune cells – mast cells in experimental thyrotoxicosis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12, no. 4, pp. 545-552. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210002373-5.
16. Зимина И.В., Белова О.В., Торховская Т.И., Арион В.Я., Новоселецкая А.В., Киселева Н.М., Крючкова А.В., Иноземцев А.Н., Сергиенко В.И. Взаимосвязь тимуса и тимических пептидов с нервной и эндокринной системами // Иммунология, аллергология, инфектология, 2015. № 1. С. 18-29. [Zimina I.V., Belova O.V., Torkhovskaya T.I., Arion V.Ya., Novoseletskaia A.V., Kiseleva N.M., Kryuchkova A.V., Inozemtsev A.N.,

Sergienko V.I. The relationship of the thymus and thymic peptides with the nervous and endocrine systems]. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya = Immunology, Allergology, Infectology*, 2015, no. 1, pp. 18-29. (In Russ.)]

17. Кветной И.М. APUD-система (вопросы структурно-функциональной организации, гистогенеза, патологии) // Архив патологии, 1981. Т. 43, № 1. С. 81-87. [Kvetnoy I.M. APUD system (issues of structural and functional organization, histogenesis, pathology). *Arkhiv patologii = Arkhiv Patologii*, 1981, Vol. 43, no. 1, pp. 81-87. (In Russ.)]

18. Кветной И.М., Ингель И.Э. Гормональная функция неэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2000. № 11. С. 483-487. [Kvetnoy I.M., Ingel I.E. Hormonal function of non-endocrine cells: the role of a new biological phenomenon in the regulation of homeostasis. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2000, no. 11, pp. 483-487. (In Russ.)]

19. Колосков Ф.А., Мирошников А.Б., Мештал А.В. Механизмы влияния тренировок с ограничением кровотока на гипертрофию рабочих мышц: обзор предметного поля // Российский журнал спортивной науки: медицина, физиология, тренировка, 2023. Т. 2, № 2. С. 20-26. [Koloskov F.A., Miroshnikov A.B., Meshtal A.V. Mechanisms of the effect of training with blood flow restriction on hypertrophy of working muscles: a review of the subject field. *Rossiyskiy zhurnal sportivnoy nauki: meditsina, fiziologiya, trenirovka = Russian Journal of Sports Science: Medicine, Physiology, Training*, 2023, Vol. 2, no. 2, pp. 20-26. (In Russ.)]

20. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение // Медицинская иммунология, 2020. Т.22, № 3. С. 405-418. [Korneva E.A. Pathways of interaction between the nervous and immune systems: history and modernity, clinical application. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 405-418. (In Russ.)] doi.org/10.15789/1563-0625-PON-1974.

21. Кривопапов С.А., Юшков Б.Г. Влияние Г-КСФ на поведение и характер аудиогенного припадка крыс линии Крушинского–Молодкиной // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова, 2018. Т. 68, №. 5. С. 637-645. [Krivopalov S.A., Yushkov B.G. Effect of G-CSF on the behavior and nature of the audiogenic seizure in Krushinsky-Molodkina rats. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova = Journal of Higher Nervous Activity named after IP Pavlov*, 2018, Vol. 68, no. 5, pp. 637-645. (In Russ.)]

22. Кубарко А.И., Семенович А.А., Переверзев В.А. Нормальная физиология: учебник. В 2 ч. Ч. 1 / Под ред. А.И. Кубарко. Минск: Вышэйшая школа, 2013. 542 с. [Kubarko A.I., Semenovich A.A., Pereverzev V.A. Normal physiology: textbook. In 2 parts. Part 1. Ed. A.I. Kubarko]. Minsk: Vysheyschaya shkola, 2013. 542 p.

23. Куликова Т.Ю., Гурина О.И. Применение иммуномодулятора «галавит» у больных с невротическими и соматоформными расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия, 2004. Т. 6. № 2. С. 88-90. [Kulikova T.Yu., Gurina O.I. Application of the immunomodulator “Galavit” in patients with neurotic and somatoform disorders. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*, 2004, Vol. 6, no.2, pp. 88-90. (In Russ.)]

24. Кулябко А.А., Метальников С.И. О кардиотоксической сыворотке: (Опыты на изолированном сердце). Предварительное сообщение // Известия Императорской Академии Наук, 1902. Т. 17, № 1. С. 101-107. [Kulyabko A.A., Metalnikov S.I. On Cardiotoxic Serum: (Experiments on an Isolated Heart). Preliminary Report. *Izvestiya Imperatorskoy Akademii Nauk = Proceedings of the Imperial Academy of Sciences*, 1902, Vol. 17, no. 1, pp. 101-107. (In Russ.)]

25. Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Зинчук С.Ф., Климанова А.Е., Строева В.П., Черных Н.С. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (часть V). Гормональные и морфологические взаимосвязи тимуса с нейроэндокринной системой и в частности с соматотропным гормоном и инсулиноподобным фактором роста // Мать и дитя, 2022, № 1. С. 11-20. [Minyailova N.N., Rovda Yu.I., Zinchuk S.F., Klimanova A.E., Stroeve V.P., Chernykh N.S. Aspects of the thymus gland in childhood (Part V). Hormonal and morphological relationships of the thymus with the neuroendocrine system and in particular with the somatotrophic hormone and insulin-like growth factor. *Mat i ditya = Mother and Child*, 2022, no. 1, pp. 11-20. (In Russ.)]

26. Невидимова Т.И., Суслов Н.И. Психотропный эффект тимогена // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1995. № 2. С. 199-201. [Nevidimova T.I., Suslov N.I. Psychotropic effect of thymogen. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 1995, no. 2, pp. 199-201. (In Russ.)]

27. Новиков П.Д. Клиническая иммунология. Витебск: ВГМУ, 2006. 580 с. [Novikov P.D. Clinical Immunology]. Vitebsk: VSMU, 2006. 580 p.

28. Новоселецкая А.В., Киселева Н.М., Иноземцев А.Н., Белова О.В., Зимина И.В., Арион В.Я. Тактивин и тимулин ускоряют процесс обучения и памяти после тимэктомии // Здоровье и образование в XXI веке, 2013. Т. 15, № 1-4. С. 51-52. [Novoseletskaia A.V., Kiseleva N.M., Inozemtsev A.N., Belova O.V., Zimina I.V., Arion V.Ya. Taktivin and thymulin accelerate the process of learning and memory after thymectomy. *Zdorovye i obrazovaniye v XXI veke = Health and Education Millenium*, 2013, Vol. 15, no. 1-4, pp. 51-52. (In Russ.)]

29. Палько О.Л., Александровский Ю.А., Чехонин В.П., Гурина О.И. Терапия больных с невротическими расстройствами с использованием иммунокорректоров миелопептидной природы. В: Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 144-173. [Palko O.L., Aleksandrovskiy Yu.A., Chekhonin V.P., Gurina O.I. Therapy of patients

with neurotic disorders using immunocorrectors of myelopeptide nature. In: Aleksandrovsky Yu.A., Chekhonin V.P. [Clinical Immunology of Borderline Mental Disorders]. Moscow: GEOTAR-Media, 2005, pp. 144-173.

30. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2006. 384 с. [Paltsev M.A., Kvetnoy I.M. Handbook of neuroimmunoendocrinology]. Moscow: Meditsina, 2006. 384 p.

31. Пивоваров А.В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста – 1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа // Научный результат. Медицина и фармация, 2017. Т. 3, № 1. С. 8-14. [Pivovarov A.V. Relationship between insulin-like growth factor-1 and indicators of the carbohydrate metabolism in patients with comorbidity of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Nauchnyy rezultat. Meditsina i farmatsiya = Research Result. Medicine and Pharmacy*, 2017, Vol. 3, no. 1, pp. 8-14. (In Russ.)]

32. Райцина С.С. Травма семенника и аутоиммунитет. М.: Медицина, 1970. 184 с. [Raitsyna S.S. Testicular trauma and autoimmunity]. Moscow: Meditsina, 1970. 184 p.

33. Саидова К.М. Эндокринные функции сердца: значение и функции натрийуретических пептидов // Актуальные исследования. № 7. С. 13-21. [Saidova K.M. Endocrine functions of the heart: the meaning and functions of natriuretic peptides. *Aktualnyye issledovaniya = Current Research*, no. 7, pp. 13-21. (In Russ.)]

34. Торховская Т.И., Белова О.В., Зимина И.В., Крючкова А.В., Москвина С.Н., Быстрова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Нейропептиды, цитокины и тимические пептиды как эффекторы взаимодействия тимуса и нейроэндокринной системы // Вестник РАМН, 2015. Т. 70, № 6. С. 727-733. [Torkhovskaya T.I., Belova O.V., Zimina I.V., Kryuchkova A.V., Moskvina S.N., Bystrova O.V., Arion V.Ya., Sergienko V.I. Neuropeptides, cytokines and thymic peptides as effectors of the interaction of the thymus and neuroendocrine system. *Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2015, Vol. 70, no. 6, pp. 727-733. (In Russ.)]

35. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Роль миокинов в межтканевом взаимодействии и регуляции обмена: обзор литературы // Остеопороз и остеопатии, 2016, № 1. С. 28-34 [Tsoriev T.T., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. The role of myokines in intertissue interactions and regulation of metabolism: a literature review. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathy*, 2016, no. 1, pp. 28-34. (In Russ.)]

36. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. Екатеринбург: УрО РАН, 2002. 259 с. [Chereshnev V.A., Yushkov B.G., Klimin V.G., Lebedeva E.V. Immunophysiology]. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2002. 259 p.

37. Шмидт Т.Е., Жученко Т.Д. Механизмы действия иммуномодулирующих препаратов при рассеянном склерозе // Нейроиммунология, 2003. Т. 1, № 2. С. 161-162. [Schmidt T.E., Zhuchenko T.D. Mechanisms of action of immunomodulatory drugs in multiple sclerosis. *Neyroimmunologiya = Neuroimmunology*, 2003, Vol. 1, no. 2, pp. 161-162. (In Russ.)]

38. Штарк М.Б., Береговой Н.А., Старостина М.В., Сорокина Н.С. Базовые механизмы терапии психических расстройств сверхмалыми дозами антител к мозгоспецифическому белку S-100 // Социальная и клиническая психиатрия, 2000. № S1. С. 374-376. [Stark M.B., Beregovoy N.A., Starostina M.V., Sorokina N.S. Basic mechanisms of therapy of mental disorders with ultra-low doses of antibodies to the brain-specific protein S-100. *Sotsialnaya i klinicheskaya psixhiatriya = Social and Clinical Psychiatry*, 2000, no. S1, pp. 374-376. (In Russ.)]

39. Aboalola D., Han V.K.M. Different Effects of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor-2 on myogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int.*, 2017, Vol. 2017, 8286248. doi: 10.1155/2017/8286248.

40. Andersson K., Fuxe K., Eneroth P., Isaksson O., Nyberg F., Roos P. Rat growth hormone and hypothalamic catecholamine nerve terminal systems. Evidence for rapid and discrete reductions in dopamine and noradrenaline levels and turnover in the median eminence of the hypophysectomized male rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 1983, Vol. 95, no. 3-4, pp. 271-275.

41. Arzt E., Stalla G.K. Cytokines: autocrine and paracrine roles in the anterior pituitary. *Neuroimmunomodulation*, 1996, Vol. 3, no. 1, pp. 28-34.

42. Aubry J.M., Turnbull A.V., Pozzoli G., Rivier C., Vale W. Endotoxin decreases corticotropin-releasing factor receptor 1 messenger ribonucleic acid levels in the rat pituitary. *Endocrinology*, 1997, Vol. 138, no. 4, pp. 1621-1626.

43. Balmasova I.P., Kvetnoi I.M., Smorodinov A.V. Endocrine function of APUD cells of immunocompetent organs in some forms of immune response. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 1983, Vol. 96, pp. 1283-1285.

44. Bán E.G., Brassai A., Vizi E.S. The role of the endogenous neurotransmitters associated with neuropathic pain and in the opioid crisis: The innate pain-relieving system. *Brain Res. Bull.*, 2020, Vol. 155, pp. 129-136.

45. Ban E., Gagnerault M.C., Jammes H., Postel-Vinay M.C., Haour F., Dardenne M. Specific binding sites for growth hormone in cultured mouse thymic epithelial cells. *Life Sci.*, 1991, Vol. 48, no. 22, pp. 2141-2148.

46. Ban E., Haour F., Lenstra R. Brain interleukin 1 gene expression induced by peripheral lipopolysaccharide administration. *Cytokine*, 1992, Vol. 4, no. 1, pp. 48-54.

47. Ban E.M., Sarliève L.L., Haour F.G. Interleukin-1 binding sites on astrocytes. *Neuroscience*, 1993, Vol. 52, no. 3, pp. 725-733.

48. Ban E., Milon G., Prudhomme N., Fillion G., Hour F. Receptors for interleukin-1 (α and β) in mouse brain: mapping and neuronal localization in hippocampus. *Neuroscience*, 1991, Vol. 43, no. 1, pp. 21-30.

49. Banks W.A. Viktor Mutt lecture: Peptides can cross the blood-brain barrier. *Peptides*, 2023, Vol. 169, 171079. doi: 10.1016/j.peptides.2023.171079.

50. Beishuizen A., Thijs L.G. The immunoneuroendocrine axis in critical illness: beneficial adaptation or neuroendocrine exhaustion? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2004, Vol. 10, no. 6, pp. 461-467.
51. Bergquist J., Josefsson E., Tarkowski A., Ekman R., Ewing A. Measurements of catecholamine-mediated apoptosis of immunocompetent cells by capillary electrophoresis. *Electrophoresis*, 1997, Vol. 18, no. 10, pp. 1760-1766.
52. Bergquist J., Silberring J. Identification of catecholamines in the immune system by electro-spray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 1998, Vol. 12, no. 11, pp. 683-688.
53. Bergquist J., Tarkowski A., Ekman R., Ewing A. Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation of lymphocyte function via an autocrine loop. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1994, Vol. 91, no. 26, pp. 12912-12916.
54. Besedovsky H.O., del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr. Rev.*, 1996, Vol. 17, no. 1, pp. 64-102.
55. Besedovsky H.O., Del Rey A. Physiological implications of the immune-neuro-endocrine network. In: Ader R., Felten D.L., Cohen N. (eds.). *Psychoneuroimmunology*. NY: Academic Press, 1991, pp. 589-608.
56. Besedovsky H.O., del Rey A., Sorkin E. Neuroendocrine immunoregulation. In: Fabris N., Garaci E., Hadden J., Mitchison N.A. (eds.). *Immunoregulation*. Springer, Boston, MA. New York, 1983, pp. 315-339.
57. Bianchi V.E., Locatelli V., Rizzi L. Neurotrophic and Neuroregenerative Effects of GH/IGF1. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, Vol. 18, no. 11, 2441. doi: 10.3390/ijms18112441.
58. Blalock J.E., Smith E.M. Human leukocyte interferon: structural and biological relatedness to adrenocorticotrophic hormone and endorphins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, Vol. 77, no. 10, pp. 5972-5974.
59. Blalock J.E. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.*, 1989, Vol. 69, no. 1, pp. 1-32.
60. Bouzakri K., Plomgaard P., Berney T., Donath M.Y., Pedersen B.K., Halban P.A. Bimodal effect on pancreatic β -cells of secretory products from normal or insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes*, 2011, Vol. 60, no. 4, pp. 1111-1121.
61. Brioschi S., Wang W.L., Peng V., Wang M., Shchukina I., Greenberg Z.J., Bando J.K., Jaeger N., Czepielewski R.S., Swain A., Mogilenko D.A., Beatty W.L., Bayguinov P., Fitzpatrick J.A.J., Schuettpehlz L.G., Fronick C.C., Smirnov I., Kipnis J., Shapiro V.S., Wu G.F., Gilfillan S., Cella M., Artyomov M.N., Kleinstein S.H., Colonna M. Heterogeneity of meningeal B cells reveals a lymphopoietic niche at the CNS borders. *Science*, 2021, Vol. 373, no. 6553, eabf9277. doi: 10.1126/science.abf9277.
62. Brooks G.A., Osmond A.D., Arevalo J.A., Duong J.J., Curl C.C., Moreno-Santillan D.D., Leija R.G. Lactate as a myokine and exerkine: drivers and signals of physiology and metabolism. *J. Appl. Physiol.*, 2023, Vol. 134, no. 3, pp. 529-548.
63. Brown O.A., Sosa Y.E., Bolognani F., Goya R.G. Thymulin stimulates prolactin and thyrotropin release in an age-related manner. *Mech. Ageing Dev.*, 1998, Vol. 104, no. 3, pp. 249-262.
64. Brown O.A., Sosa Y.E., Dardenne M., Pléau J.M., Goya R.G. Studies on the gonadotropin-releasing activity of thymulin: changes with age. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2000, Vol. 55, no. 4, pp. B170-B176.
65. Brown S.W., Meyers R.T., Brennan K.M., Rumble J.M., Narasimhachari N., Perozzi E.F., Ryan J.J., Stewart J.K., Fischer-Stenger K. Catecholamines in a macrophage cell line. *J. Neuroimmunol.*, 2003, Vol. 135, no. 1-2, pp. 47-55.
66. Bucala R. MIF rediscovered: cytokine, pituitary hormone, and glucocorticoid-induced regulator of the immune response. *FASEB J.*, 1996, Vol. 10, no. 14, pp. 1607-1613.
67. Cantacuzene J. Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges provoquées chez le lapin par les injections de serum hémolytique. *Ann. Inst. Pasteur*, 1900, Vol. 14, p. 378.
68. Caslin H.L., Abebayehu D., Pinette J.A., Ryan J.J. Lactate is a metabolic mediator that shapes immune cell fate and function. *Front. Physiol.*, 2021, Vol. 12, 688485.
69. Chai Q., He W.Q., Zhou M., Lu H., Fu Z.F. Enhancement of bloodbrain barrier permeability and reduction of tight junction protein expression are modulated by chemokines/cytokines induced by rabies virus infection. *J. Virol.*, 2014, Vol. 88, no. 9, pp. 4698-4710.
70. Choudhry H., Harris A.L. Advances in hypoxia-inducible factor biology. *Cell Metab.*, 2018, Vol. 27, no. 2, pp. 281-298.
71. Cohen S., Berrih S., Dardenne M., Bach J.F. Feedback regulation of the secretion of a thymic hormone (thymulin) by human thymic epithelial cells in culture. *Thymus*, 1986, Vol. 8, no. 3, pp. 109-119.
72. Cosentino M., Bombelli R., Ferrari M., Marino F., Rasini E., Maestroni G.J., Conti A., Boveri M., Lecchini S., Frigo G. HPLC-ED measurement of endogenous catecholamines in human immune cells and hematopoietic cell lines. *Life Sci.*, 2000, Vol. 68, no. 3, pp. 283-295.
73. Cugurra A., Mamuladze T., Rustenhoven J., Dykstra T., Beroshvili G., Greenberg Z.J., Baker W., Papadopoulos Z., Drieu A., Blackburn S., Kanamori M., Brioschi S., Herz J., Schuettpehlz L.G., Colonna M., Smirnov I., Kipnis J. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma. *Science*, 2021, Vol. 373, no. 6553, eabf7844. doi: 10.1126/science.abf7844.
74. de Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.*, 1981, Vol. 28, no. 1, pp. 89-94.
75. de Bold A.J., Flynn T.G. Cardionatrin I – a novel heart peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Life Sci.*, 1983, Vol. 33, no. 3, pp. 297-302.

76. de Vincentis S., Vezzani S., Roli L., Simoni M., Santi D., Trenti T. Регулярная интенсивная физическая нагрузка изменяет гормональный статус спортсменок волейбольного спорта // Проблемы эндокринологии, 2016. Т. 62, № 5. С. 37. [de Vincentis S., Vezzani S., Roli L., Simoni M., Santi D., Trenti T. Regular intense physical activity alters the hormonal status of female volleyball athletes. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2016, Vol. 62, no. 5, p. 37. (In Russ.)]
77. Dinarello C.A. Historical insights into cytokines. *Eur. J. Immunol.*, 2007, Vol. 37, Suppl. 1, pp. S34-S45.
78. Ellingsgaard H., Hauselmann I., Schuler B., Habib A.M., Baggio L.L., Meier D.T., Eppler E., Bouzakri K., Wuest S., Muller Y.D., Hansen A.M., Reinecke M., Konrad D., Gassmann M., Reimann F., Halban P.A., Gromada J., Drucker D.J., Gribble F.M., Ehses J.A., Donath M.Y. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat. Med.*, 2011, Vol. 17, no. 11, pp. 1481-1489.
79. Erickson M.A., Banks W.A. Neuroimmune axes of the blood-brain barriers and blood-brain interfaces: bases for physiological regulation, disease states, and pharmacological interventions. *Pharmacol. Rev.*, 2018, Vol. 70, no. 2, pp. 278-314.
80. Farrar W. L., Kilian P. L., Ruff M. R., Hill J. M., Pert, C. B. Visualization and characterization of interleukin 1 receptors in brain. *J. Immunol.*, 1987, Vol. 139, no. 2, pp. 459-463.
81. Feyrter F. Uber diffuse endokrine epitheliale Organe. *Liepszig Zentr. Inn. Mediz.*, 1938, Vol. 29, pp. 545-571.
82. Filiano A.J., Xu Y., Tustison N.J., Marsh R.L., Baker W., Smirnov I., Overall C.C., Gadani S.P., Turner S.D., Weng Z., Peerzade S.N., Chen H., Lee K.S., Scott M.M., Beenhakker M.P., Litvak V., Kipnis J. Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour. *Nature*, 2016, Vol. 535, no. 7612, pp. 425-429.
83. Flierl M.A., Rittirsch D., Nadeau B.A., Chen A.J., Sarma J.V., Zetoune F.S., McGuire S.R., List R.P., Day D.E., Hoesel L.M., Gao H., Van Rooijen N., Huber-Lang M.S., Neubig R.R., Ward P.A. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature*, 2007, Vol. 449, no. 7163, pp. 721-725.
84. Freeman J.G., Ryan J.J., Shelburne C.P., Bailey D.P., Bouton L.A., Narasimhachari N., Domen J., Simeon N., Couderc F., Stewart J.K. Catecholamines in murine bone marrow derived mast cells. *J. Neuroimmunol.*, 2001, Vol. 119, no. 2, pp. 231-238.
85. Furrer R., Hawley J.A., Handschin C. The molecular athlete: exercise physiology from mechanisms to medals. *Physiol. Rev.*, 2023, Vol. 103, no. 3, pp. 1693-1787.
86. García L., Hinojosa L., Domínguez R., Chavira R., Rosas P. Effects of infantile thymectomy on ovarian functions and gonadotrophin-induced ovulation in prepubertal mice: role of thymulin. *J. Endocrinol.*, 2000, Vol. 166, no. 2, pp. 381-387.
87. Gery I., Waksman B.H. Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. II. The cellular source of potentiating mediator(s). *J. Exp. Med.*, 1972, Vol. 136, no. 1, pp. 143-155.
88. Ginhoux F., Williams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity*, 2016, Vol. 44, no. 3, pp. 439-449.
89. Goff B.L., Roth J.A., Arp L.H., Incefy G.S. Growth hormone treatment stimulates thymulin production in aged dogs. *Clin. Exp. Immunol.*, 1987, Vol. 68, no. 3, pp. 580-587.
90. Goldfine A.B., Conlin P.R., Halperin F., Koska J., Permana P., Schwenke D., Shoelson S.E., Reaven P.D. A randomised trial of salsalate for insulin resistance and cardiovascular risk factors in persons with abnormal glucose tolerance. *Diabetologia*, 2013, Vol. 56, no. 4, pp. 714-723.
91. González-Hernández J.A., Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M., Geschwend J.E., Adler G., Scherbaum W.A. Macrophages within the human adrenal gland. *Cell Tissue Res.*, 1994, Vol. 278, no. 2, pp. 201-205.
92. Gopurappilly R., Bhonde R. Can multiple intramuscular injections of mesenchymal stromal cells overcome insulin resistance offering an alternative mode of cell therapy for type 2 diabetes? *Med. Hypotheses*, 2012, Vol. 78, no. 3, pp. 393-395.
93. Goya R.G., Brown O.A., Pléau J.M., Dardenne M. Thymulin and the neuroendocrine system. *Peptides*, 2004, Vol. 25, no. 1, pp. 139-142.
94. Goya R.G., Gagnerault M.C., De Moraes M.C., Savino W., Dardenne M. In vivo effects of growth hormone on thymus function in aging mice. *Brain Behav. Immun.*, 1992, Vol. 6, no. 4, pp. 341-354.
95. Grabar P. Globulines du sérum sanguin. Paris: Masson, 1947. 136 p.
96. Hanuscheck N., Thalman C., Domingues M., Schmaul S., Muthuraman M., Hetsch F., Ecker M., Endle H., Oshaghi M., Martino G., Kuhlmann T., Bozek K., van Beers T., Bittner S., von Engelhardt J., Vogt J., Vogelaar C.F., Zipp F. Interleukin-4 receptor signaling modulates neuronal network activity. *J. Exp. Med.*, 2022, Vol. 219, no. 6, e20211887. doi: 10.1084/jem.20211887.
97. Jacobson L.O., Goldwasser E., Fried W., Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature*, 1957, Vol. 179, no. 4560, pp. 633-634.
98. Josefsson E., Bergquist J., Ekman R., Tarkowski A. Catecholamines are synthesized by mouse lymphocytes and regulate function of these cells by induction of apoptosis. *Immunology*, 1996, Vol. 88, no. 1, pp. 140-146.
99. Kangawa K., Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1984, Vol. 118, no. 1, pp. 131-139.
100. Kerage D., Sloan E/K., Mattarollo S.R., McCombe P.A. Interaction of neurotransmitters and neurochemicals with lymphocytes. *J. Neuroimmunol.*, 2019, Vol. 15, no. 332, pp. 99-111.
101. Kiemer A.K., Vollmar A.M. The atrial natriuretic peptide regulates the production of inflammatory mediators in macrophages. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, Vol. 60, Suppl. 3, pp. iii68-iii70.

102. Klein J.R., Wang H.C. Characterization of a novel set of resident intrathyroidal bone marrow-derived hematopoietic cells: potential for immune-endocrine interactions in thyroid homeostasis. *J. Exp. Biol.*, 2004, Vol. 207, Pt 1, pp. 55-65.
103. Knudsen J.H., Christensen N.J., Bratholm P. Lymphocyte norepinephrine and epinephrine, but not plasma catecholamines predict lymphocyte cAMP production. *Life Sci.*, 1996, Vol. 59, no. 8, pp. 639-647.
104. Kosekova G., Paneva R., Sirakov L. Vazopresinūt kato neurotransmitter i nevromodulator Vasopressin as a neurotransmitter and neuromodulator. *Eksp. Med. Morfol.*, 1993, Vol. 31, no. 1-2, pp. 35-41. (In Bulgarian)
105. Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N., Hiroyama M., Nonoguchi H., Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol. Rev.*, 2012, Vol. 92, no. 4, pp. 1813-1864.
106. Kovács K.J., Elenkov I.J. Differential dependence of ACTH secretion induced by various cytokines on the integrity of the paraventricular nucleus. *J. Neuroendocrinol.*, 1995, Vol. 7, no. 1, pp. 15-23.
107. Krueger J.M., Walter J., Dinarello C.A., Wolff S.M., Chedid L. Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am. J. Physiol.*, 1984, Vol. 246, no. 6, pp. R994-R999.
108. Kwon D. Guardians of the brain: how a special immune system protects our grey matter. *Nature*, 2022, Vol. 606, no. 7912, pp. 22-24.
109. Landsteiner, K. Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. *Zbl. Bakt.*, 1899, Vol. 25, pp. 546-549.
110. Lapenna A., De Palma M., Lewis C.E. Perivascular macrophages in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 18, no. 11, pp. 689-702.
111. Lau T.T., Wang D.A. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1): homing factor for engineered regenerative medicine. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2011, Vol. 11, no. 2, pp. 189-197.
112. Laurens C., Bergouignan A., Moro C. Exercise-Released Myokines in the Control of Energy Metabolism. *Front. Physiol.*, 2020, Vol. 11, 91. doi: 10.3389/fphys.2020.00091.
113. Lauten T.H., Natour T., Case A.J. Innate and adaptive immune system consequences of post-traumatic stress disorder. *Auton. Neurosci.*, 2024, Vol. 252, 103159. doi: 10.1016/j.autneu.2024.103159.
114. Lewitt M.S., Boyd G.W. Role of the insulin-like growth factor system in neurodegenerative disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 8, 4512. doi: 10.3390/ijms25084512.
115. Mani S.K., Oyola M.G. Progesterone signaling mechanisms in brain and behavior. *Front. Endocrinol.*, 2012, Vol. 3, 7. doi: 10.3389/fendo.2012.00007.
116. Mattson M.P., Maudsley S., Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.*, 2004, Vol. 27, no. 10, pp. 589-594.
117. Metalnikoff S. Études sur la spermatoxine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1900, Vol. 14, pp. 577-589.
118. Metchnikoff E. Etudes biologiques sur la vieillesse. *Ann. Inst. Pasteur*, 1899, Vol. 13, pp. 912-931.
119. Micevych P., Sinchak K. Estradiol regulation of progesterone synthesis in the brain. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2008, Vol. 290, pp. 44-50.
120. Micevych P.E., Wong A.M., Mittelman-Smith M.A. Estradiol membrane-initiated signaling and female reproduction. *Compr. Physiol.*, 2015, Vol. 5, no. 3, pp. 1211-1222.
121. Mier J.W., Gallo R.C. Purification and some characteristics of human T-cell growth factor from phytohemagglutinin-stimulated lymphocyte-conditioned media. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, Vol. 77, no. 10, pp. 6134-6138.
122. Mine M., Tramontano D., Chin W.W., Ingbar S.H. Interleukin-1 stimulates thyroid cell growth and increases the concentration of the c-myc proto-oncogene mRNA in thyroid follicular cells in culture. *Endocrinology*, 1987, Vol. 120, no. 3, pp. 1212-1214.
123. Mitani F., Mukai K., Miyamoto H., Suematsu M., Ishimura Y. Development of functional zonation in the rat adrenal cortex. *Endocrinology*, 1999, Vol. 140, no. 7, pp. 3342-3353.
124. Montesinos M.D.M., Pellizas C.G. Thyroid Hormone Action on Innate Immunity. *Front. Endocrinol.*, 2019, Vol. 10, 350. doi: 10.3389/fendo.2019.00350.
125. Natalicchio A., Marrano N., Biondi G., Spagnuolo R., Labarbuta R., Porreca I., Cignarelli A., Bugliani M., Marchetti P., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. The myokine irisin is released in response to saturated fatty acids and promotes pancreatic β -cell survival and insulin secretion. *Diabetes*, 2017, Vol. 66, no. 11, pp. 2849-2856.
126. Nishijima T., Piriz J., Duflot S., Fernandez A.M., Gaitan G., Gomez-Pinedo U., Verdugo J.M., Leroy F., Soya H., Nuñez A., Torres-Aleman I. Neuronal activity drives localized blood-brain-barrier transport of serum insulin-like growth factor-I into the CNS. *Neuron*, 2010, Vol. 67, no. 5, pp. 834-846.
127. Nishiyama N. Thymectomy-induced deterioration of learning and memory. *Cell. Mol. Biol.*, 2001, Vol. 47, no. 1, pp. 161-165.
128. Nussdorfer G.G., Mazzocchi G. Immune-endocrine interactions in the mammalian adrenal gland: facts and hypotheses. *Int. Rev. Cytol.*, 1998, Vol. 183, pp. 143-184.
129. Pasciuto E., Burton O.T., Roca C.P., Lagou V., Rajan W.D., Theys T., Mancuso R., Tito R.Y., Kouser L., Callaerts-Vegh Z., de la Fuente A.G., Prezzemolo T., Mascali L.G., Brajic A., Whyte C.E., Yshii L., Martinez-Muriana A., Naughton M., Young A., Moudra A., Lemaitre P., Poovathingal S., Raes J., De Strooper B., Fitzgerald D.C., Dooley J., Liston A. Microglia Require CD4 T Cells to Complete the Fetal-to-Adult Transition. *Cell*, 2020, Vol. 182, no. 3, pp. 625-640.e24.

130. Pearse A.G. The diffuse neuroendocrine system and the apud concept: related» endocrine» peptides in brain, intestine, pituitary, placenta, and anuran cutaneous glands. *Med. Biol.*, 1977, Vol. 55, no. 3, pp. 115-125.
131. Pedersen B.K., Akerstrom T.C., Nielsen A.R., Fischer C.P. Role of Myokines in Exercise and Metabolism. *J. Appl. Physiol.*, 2007, Vol. 103, pp. 1093-1098.
132. Pedersen B.K., Febbraio, M.A. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol. Rev.*, 2008, Vol. 88, no. 4, pp. 1379-1406.
133. Pérez A.R., Morrot A., Carvalho V.F., de Meis J., Savino W. Role of hormonal circuitry upon T cell development in chagas disease: possible implications on T cell dysfunctions. *Front. Endocrinol.*, 2018, Vol. 9, 334. doi: 10.3389/fendo.2018.00334.
134. Perrotta C., Buldorini M., Assi E., Cazzato D., De Palma C., Clementi E., Cervia D. The thyroid hormone triiodothyronine controls macrophage maturation and functions: protective role during inflammation. *Am. J. Pathol.*, 2014, Vol. 184, no. 1, pp. 230-247.
135. Pruett S.B. Quantitative aspects of stress-induced immunomodulation. *J. Int. Immunopharmacol.*, 2001, Vol. 1, no. 3, pp. 507-520.
136. Reggiani P.C., Martines E.V., Camihort G.A., Poch B., Goya R.G., Console G.M. Role of thymulin on the somatotrophic axis in vivo. *Life Sci.*, 2012, Vol. 91, no. 5-6, pp. 166-171.
137. Rehman A., Pacher P., Haskó G. Role of macrophages in the endocrine system. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2021, Vol. 32, no. 4, pp. 238-256.
138. Reinhardt R.R., Bondy C.A. Insulin-like growth factors cross the blood-brain barrier. *Endocrinology*, 1994, Vol. 135, no. 5, pp. 1753-1761.
139. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development. *Curr. Pharm. Des.*, 2005, Vol. 11, no. 2, pp. 205-225.
140. Rudolph L.M., Cornil C.A., Mittelman-Smith M.A., Rainville J.R., Remage-Healey L., Sinchak K., Micevych P.E. Actions of steroids: new neurotransmitters. *J. Neurosci.*, 2016, Vol. 36, no. 45, pp. 11449-11458.
141. Rutti S., Dusaulcy R., Hansen J.S., Howald C., Dermitzakis E.T., Pedersen B.K., Pinget M., Plomgaard P., Bouzakri K. Angiogenin and osteoprotegerin are type II muscle specific myokines protecting pancreatic beta-cells against proinflammatory cytokines. *Sci. Rep.*, 2018, Vol. 8, no. 1, 10072. doi: 10.1038/s41598-018-28117-2.
142. Saito H., Nishiyama N., Zhang Y., Abe Y. Learning disorders in thymectomized mice: a new screening model for cognitive enhancer. *J. Behav. Brain Res.*, 1997, Vol. 83, no. 1-2, pp. 63-69.
143. Sanguinetti E., Guzzardi M.A., Panetta D., Tripodi M., De Sena V., Quagliarini M., Burchielli S., Salvadori P.A., Iozzo P. Combined effect of fatty diet and cognitive decline on brain metabolism, food intake, body weight, and counteraction by intranasal insulin therapy in 3×Tg mice. *Front. Cell. Neurosci.*, 2019, Vol. 13, 188. doi: 10.3389/fncel.2019.00188.
144. Sarlis N.J., Stephanou A., Knight R.A., Lightman S.L., Chowdrey H.S. Effects of glucocorticoids and chronic inflammatory stress upon anterior pituitary interleukin-6 mRNA expression in the rat. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, Vol. 32, no. 8, pp. 653-657.
145. Savino W., Mendes-da-Cruz D.A., Lepletier A., Dardenne M. Hormonal control of T-cell development in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2016, Vol. 12, no. 2, pp. 77-89.
146. Scharrer E. Secretory cells in the midbrain of the European minnow (*Phoxinus laevis* L.). *J. Comp. Neurol.*, 1932, Vol. 55, pp. 573-576.
147. Scharrer E. Untersuchungen über das Zwischenhirn der Fische. *Z. Vergl. Physiol.*, 1928, no. 7, pp. 1-38.
148. Seidler D.G., Mohamed N.A., Bocian C., Stadtmann A., Hermann S., Schäfers K., Schäfers M., Iozzo R.V., Zarbock A., Götte M. The role for decorin in delayed-type hypersensitivity. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 11, pp. 6108-6119.
149. Shirai Y. On the transplantation of the rat sarcoma in adult heterogenous animals. *Jap. Med. World*, 1921, no. 1, pp. 14-15.
150. Sinchak K., Wagner E.J. Estradiol signaling in the regulation of reproduction and energy balance. *Front. Neuroendocrinol.*, 2012, Vol. 33, pp. 342-363.
151. Skarlis C., Nezos A., Clio P., Mavragani C.P., Michael Koutsilieris M. The role of insulin growth factors in autoimmune diseases. *Ann. Res. Hosp.*, 2019, Vol. 3, 10. doi: 10.21037/arh.2019.03.02.
152. Song C. The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship between immunity and depression. *Brain Behav. Immun.*, 2002, Vol. 16, no. 5, pp. 557-568.
153. Spangelo B.L., Judd A.M., Call G.B., Zumwalt J., Gorospe W.C. Role of the cytokines in the hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes. *Neuroimmunomodulation*, 1995, Vol. 2, no. 5, pp. 299-312.
154. Spengler R.N., Chensue S.W., Giacherio D.A., Blenk N., Kunkel S.L. Endogenous norepinephrine regulates tumor necrosis factor-alpha production from macrophages *in vitro*. *J. Immunol.*, 1994, Vol. 152, no. 6, pp. 3024-3031.
155. Stellos K., Langer H., Daub K., Schoenberger T., Gauss A., Geisler T., Bigalke B., Mueller I., Schumm M., Schaefer I., Seizer P., Kraemer B.F., Siegel-Axel D., May A.E., Lindemann S., Gawaz M. Platelet-derived stromal cell-derived factor-1 regulates adhesion and promotes differentiation of human CD34+ cells to endothelial progenitor cells. *Circulation*, 2008, Vol. 117, no. 2, pp. 206-215.
156. Stern W.C., Miller M., Jalowiec J.E., Forbes W.B., Morgane P.J. Effects of growth hormone on brain biogenic amine levels. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1975, Vol. 3, no. 6, pp. 1115-1118.

157. Sweeney M.D., Zhao Z., Montagne A., Nelson A.R., Zlokovic B.V. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol. Rev.*, 2019, Vol. 99, pp. 21-78.
158. Tedeschi B., Barrett J.N., Keane R.W. Astrocytes produce interferon that enhances the expression of H-2 antigens on a subpopulation of brain cells. *J. Cell Biol.*, 1986, Vol. 102, no. 6, pp. 2244-2253.
159. Thompson K.B., Krispinsky L.T., Stark R.J. Late immune consequences of combat trauma: a review of trauma-related immune dysfunction and potential therapies. *Mil. Med. Res.*, 2019, Vol. 6, no. 1, 11. doi: 10.1186/s40779-019-0202-0.
160. Tolstova E.M., Zaitseva O.V. Thymus physiology and pathology in childhood. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2018, Vol. 97, no. 6, pp. 166-172.
161. Turrini P., Aloe L. Evidence that endogenous thymosin alpha-1 is present in the rat central nervous system. *Neurochem. Int.*, 1999, Vol. 35, no. 6, pp. 463-470.
162. Tyler W.J., Alonso M., Bramham C.R., Pozzo-Miller L.D. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn. Mem.*, 2002, Vol. 9, no. 5, pp. 224-237.
163. Valadez-Cosmes P., Vázquez-Martínez E.R., Cerbón M., Camacho-Arroyo I. Membrane progesterone receptors in reproduction and cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2016, Vol. 434, pp. 166-175.
164. Wise T. In vitro and in vivo effects of thymulin on rat testicular steroid synthesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1998, Vol. 66, no. 3, pp. 129-135.
165. Yang P., Tian H., Zou Y.-R., Chambon P., Ichinose H., Honig G., Diamond B., Kim S.J. Epinephrine Production in Th17 Cells and Experimental Autoimmune Encephalitis. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 616583. doi: 10.3389/fimmu.2021.616583.

Авторы:

Черешнев В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Юшков Б.Г. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; заведующий Центральной экспериментальной лабораторией биотехнологий ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Chereshnev V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director for Research, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Yushkov B.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Head, Central Experimental Laboratory of Biotechnology, Institute of Medical Cellular Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 30.09.2024

Отправлена на доработку 15.10.2024

Принята к печати 24.07.2025

Received 30.09.2024

Revision received 15.10.2024

Accepted 24.07.2025