

## Болезни нейроиммунорегуляции

МАГАЕВА С.В.

ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, Москва, Россия

Патофизиологической основой концепции болезни нервной регуляции иммунной системы [71, 73, 78] является общая теория патологии регуляции физиологических функций, разработанная Г.Н. Крыжановским [67, 69, 70].

Термином «*патология нервной регуляции*» Г.Н. Крыжановский определяет функциональные нарушения, обусловленные первичными нарушениями состояния аппарата нервной регуляции функции, которые проявляются в трех основных формах:

- транзиторные расстройства функции;
- донозологическая устойчивая дизрегуляторная патология;
- болезни нервной регуляции с чертами определенной нозологической характеристики

Первичный характер дизрегуляторных функциональных расстройств отличает этот обширный класс патологии от другого класса заболеваний, обусловленных первичным, непосредственным повреждением органа, которые возникают при инфекциях, интоксикациях различного генеза, физической или химической травме. При заболеваниях, относящихся к этому классу, функциональные расстройства вторичны.

Концепция болезней нервной регуляции является патофизиологической основой анализа патогенеза нарушений иммунного статуса неврологических и психических больных. При заболеваниях и патологических состояниях мозга наблюдается феномен снижения иммунологического надзора и иммунологической защиты [1, 2, 6, 8, 18, 21, 65, 66, 73, 76, 77, 91, 94, 95, 98, 106, 114, 130, 133]. Неврогенная природа иммунологических расстройств сама по себе не очевидна, так как в анамнезе больных весьма реально воздействия различных этиологических факторов вторичных иммунодефицитных состояний, (вирусные и микробные инфекции, патогенные физические и химические факторы).



Рис. 1. Структура центрального аппарата нейроиммунорегуляции

В системе исследований Г.Н. Крыжановского обоснована причинно-следственная связь иммунологических расстройств, возникающих при заболеваниях нервной системы, с патологией аппарата нервной регуляции функций иммунной системы

По современным представлениям, в состав центрального аппарата нервной регуляции функций иммунной системы входят гипоталамус как ключевая структура, гиппокамп, амигдала, nigro- и мезостриатные дофаминергические системы, серотонинергические ядра среднего мозга, стриатум, голубоватое пятно, гигантоклеточные ядра Мейнерта [20, 21, 31, 32, 50, 52, 56, 57, 59, 60, 61, 64, 86—88, 105, 113, 116, 120, 126, 132, 138, 140—144, 146]. Функциональная и структурная целостность этих отделов мозга необходима для количественно адекватной реакции на иммуногенный антиген.

Ключевой структурой нейроиммунорегуляторного аппарата является гипоталамус, имеющий непосредственный или релейный нейрогуморальный и нейрогормональный эфферентный выход на иммунную систему.

Необходимо подчеркнуть, что гипоталамус и гиппокамп являются локусами малой резистентности мозга (*locus minoris resistentia*), что обуславливает повышенный риск развития патологии этих отделов мозга или их вовлечения в патологический процесс при локализации патологического процесса в других структурах ЦНС.

Те или иные структуры центрального нейроиммунорегуляторного аппарата вовлекаются в патологический процесс при различных нозологических формах нервных и психических болезней. Причем патология именно этих отделов мозга имеет ключевое значение в патогенезе основных неврологических синдромов (табл. 1).

В опытах на моделях различных неврологических синдромов установлена патогенетическая связь иммунологических расстройств с нарушением функций отделов мозга, входящих в структуру нейроиммунорегуляторного аппарата. Моделирование основного синдрома той или иной формы нейропатологии вызывает значительные расстройства функций иммунологического надзора и иммунологической защиты. У подопытных животных снижается численность и активность естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов, угнетается способность к синтезу антител, повышается восприимчивость к спонтанным и индуцированным микробным и вирусным инфекциям [71, 76].

На основании этих данных сформулировано представление о *нейрогенном иммунодефицитном состоянии*.

Важно отметить, что патология нервной регуляции функций иммунной системы формируется на ранних, неврологически бессимптомных стадиях нейропатологии.

\* Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 07-04-00650) и National Institutes of Health США (грант AT-003598).

Нейрогенные иммунодефицитные состояния могут предшествовать формированию выраженной нозологической формы нейропатологии. Это показано в опытах с моделированием гипоталамического, болевого, судорожного, и паркинсонического синдромов.

Взаимная связь нервной и иммунной систем [48, 58, 62, 63, 88, 100, 109, 117, 118, 121] и частичная структурная и функциональная общность механизмов развития нейропатологии и нейрогенных иммунодефицитных состояний обуславливают возможность взаимной коррекции неврологических иммунологических расстройств. Традиционные нейротерапевтические средства оказывают иммунотерапевтический эффект при эпилепсии болезни Паркинсона, шизофрении, депрессии и других заболеваниях [4, 6, 7, 10, 85, 95, 114]. Нейрофармакологические препараты оказывают иммунокорректирующий эффект только при успешной терапии неврологического заболевания и не обнаруживается у пациентов с терапевтической толерантностью к нейротерапевтическим средствам [2, 10]. Традиционные иммунотерапевтические средства оказывают нейротерапевтический эффект при нервных и психических заболеваниях и пограничных состояниях [1, 65, 66, 90, 95].

Данные об иммунокорректирующем эффекте нейротерапевтических средств и нейрокорректирующем влиянии иммунотерапевтических препаратов убедительно свидетельствуют о целесообразности применения нейроиммунокорректоров в комплексной терапии неврологических болезней.

Концепция болезней регуляции стала основой развития современных представлений о роли аутонейроиммунных процессов в патогенезе нервных болезней [71, 102, 119]. Аутоантитела к любым нейротрансмиттерам и ре-

цепторам выявляются в крови больных практически при любой форме патологии мозга [3, 15, 19, 30, 71–77, 89, 119, 134, 139]. Нарушение функций гематоэнцефалического и гематоневрального барьеров в патологическом очаге обуславливает возможность транспорта нейроантител в мозг и их кумуляцию в патологически измененных очагах. Эффект АТ зависит от роли той или иной нейротрансмиттерной системы при данном заболевании.

Патофизиологические исследования позволили определить роль нейротрансмиттерных аутоантител в патогенезе различных заболеваний (табл. 2). Антитела к тормозящим нейротрансмиттерам и антитела к специфическим сайтам возбуждающих нейротрансмиттеров могут способствовать усилению патологической активности в патогенетически значимых структурах мозга.

На различных моделях нейропатологических синдромов показано, что индукция нейроиммунных процессов в нейротрансмиттерных системах мозга, имеющих значение в патогенезе тех или иных неврологических заболеваний, вызывает патологию регуляции, которая по своей тяжести соответствует болезни иммунной регуляции нервной системы. Патофизиологической основой изучения патогенеза иммуногенных неврологических синдромов явилась разработанная Г.Н. Крыжановским теория генератора патологически усиленного возбуждения как типового патогенетического механизма патологии ЦНС. Образование генератора в отделе мозга, имеющим ключевое значение в патогенезе основного синдрома заболевания, последовательно обуславливает формирование патологической детерминанты и патологической системы соответствующего неврологического синдрома.

Таблица 1

**Частичное совпадение структур аппарата нервной регуляции функций иммунной системы с отделами мозга, участвующими в патогенезе неврологических и психических расстройств [71, 78]**

| Нозологическая форма                      | Отделы мозга   |
|---|--|
| Патологический психозэмоциональный стресс | Эмоциогенные зоны гипоталамуса, лимбической системы мозга          |
| Лимбико-диэнцефальный синдром             | Гипоталамус, гиппокамп   |
| Синдром Дауна                             | Гипоталамус, гиппокамп, миндаля                                    |
| Атаксия — телеангиэктазия                 | Гипоталамус, гиппокамп, миндаля                                    |
| Закрытая височная черепно-мозговая травма | Гиппокамп  |
| Болезнь Паркинсона                        | Дофаминергические нигро- и мезостриатная системы                   |
| Алкоголизм                                | В патологический процесс вовлекается лимбико-диэнцефальная система |
| Дофаминзависимая депрессия                | Дофаминсинтезирующие мезо- и нигростриатная системы                |
| Шизофрения                                | Дофаминергические системы  |

Таблица 2

**Патогенетически значимые нейроантитела [71, 74, 77]**

| Форма нейропатологии                              | Специфичность аутоантител                       |
|---|---|
| Эпилепсия (судорожный синдром)                    | NMDA, AMPA-рецепторы<br>Глутамат-декарбоксилаза |
| Болезнь Паркинсона (ригидность, тремор, акинезия) | Дофамин<br>Дофаминергические нейроны            |
| Тардивная дискинезия                              | N-холинорецептор<br>Глутамат-декарбоксилаза     |
| Болезнь Альцгеймера                               | Холинацетил-трансфераза                         |
| Аутизм  | Серотониновые рецепторы                         |
| Дофаминзависимая депрессия                        | Дофамин   |
| Шизофрения  | Дофаминовые рецепторы                           |

В системе исследований Г.Н. Крыжановского показано, что антитела к специфическим сайтам рецепторов возбуждающих нейротрансмиттеров и антитела к тормозящим нейромедиаторам индуцируют образование типового патогенетического механизма нейропатологических синдромов — генератора патологически усиленного возбуждения. Активность генератора манифестируется в формировании патологической системы соответствующего неврологического синдрома. [67, 70].

Выявлена роль нейроиммунных процессов в nigростриатной системе в механизмах паркинсонического синдрома. Это показано в опытах с иммунологической инактивацией дофамина в nigростриатной системе, недостаточность которой является ключевым механизмом болезни Паркинсона. Внутростриатное или внутринигральное введение антител к дофамину или сывороточных иммуноглобулинов больных болезнью Паркинсона индуцирует генератор патологически усиленного возбуждения, который вызывает дизрегуляцию моторных функций в форме паркинсонического (акинетико-ригидного синдрома). По электрофизиологической характеристике генератор не отличается от генератора, индуцированного нейротоксином, моделирующим паркинсонический синдром. Аналогичный эффект оказывает активная иммунизация белковым конъюгатом дофамина на стадии значительного накопления антител к дофамину [72, 74, 78, 86, 89] (рис. 2).

Установлена роль иммуноцитоклинов в патогенезе неврологических и психических синдромов. Интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-2 участвуют в механизмах формирования поведения больного человека (симптомы анорексии, агедонии, тревожности), нарушение памяти, и в патогенезе синдрома хронической усталости и большой депрессии [40, 41, 51—54, 96, 99, 103, 107, 108, 123—125, 127, 128, 129, 131, 135, 136].

Интерфероны (ИФН), ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ , используемые с терапевтической целью, — при продолжительном курсовом введении оказывают психогенный эффект. У больных ухудшается общее состояние, возникает дезориентация во времени, глубокая сонливость, расстройство настроения, реже наблюдаются депрессия, фобии, галлюцинации, аффективные психозы [9, 102, 104, 108, 137]. При внутримозговом введении интерферона у животных возникает медленноволновая активность в нейронах гипоталамуса, гиппокампа, сенсорной коре, нарушаются когнитивные функции, индуцируется глубокий сон [122].



Рис. 2. Разряд генератора патологически усиленного возбуждения в стриатуме:  
А — введение МФТП в черную субстанцию; Б — введение антител к дофамину в стриатум

Неврологические расстройства, вызываемые нейроантителами и цитокинами, можно расценивать как проявление болезни иммунной регуляции нервной системы [71].

В последние десятилетия формируется новая область нейроиммунологии — нейроиммуносанология. Её патофизиологической основой является современная теория санологии, развитая Г.Н. Крижановским [70].

В крови неврологических больных имеются аутоантитела к тем нейротрансмиттерам, активация которых имеет значение в патогенезе данной формы нейропатологии [71, 77]. На экспериментальных моделях нейропатологических синдромов установлено, что иммунологическая инактивация патогенетически значимых нейротрансмиттеров предупреждает или ослабляет основной синдром заболевания.

На моделях неизбежного эмоционального стресса выявлены аутоантитела к дофамину и глутамату. На модели острого эмоционального стресса установлен стресспротективный эффект антител к глутамату при их интраназальном их введении или при активной иммунизации нейромедиатором. У подопытных животных предупреждалось развитие стрессогенной гипералгезии и снижение массы иммунокомпетентных органов — тимуса и селезенки. Установлена протективная роль антител к дофамину при стрессе. У стрессированных животных, обнаруживших аутоантитела дофамину обнаружено значительное восстановление поведенческой активности после прекращения стрессогенного воздействия. [12, 13, 34—38, 64].

В крови больных эпилепсией и у животных с экспериментальным судорожным синдромом обнаруживаются аутоантитела к глутамату, имеющему значение в механизмах судорог. В опытах на модели острой генерализованной судорожной активности показан противосудорожный эффект антиглутаматных антител. Активная иммунизация глутаматом (белковый конъюгат) также приводит к повышению порогов тонических и клонических судорог [11, 14, 49, 82, 83]. Эти данные свидетельствуют о санологическом эффекте иммуногенного снижения активности глутаматергической системы мозга.

На модели нейропатического болевого синдрома установлен антиноцицептивный эффект антител к глутамату при их внутритектальном введении или при иммунизации глутамата [43—46, 84]. Антиноцицептивный эффект оказывала иммунизация серотонином на ранних стадиях болевого синдрома [33]. Внутривентрикулярное введение АТ к норадреналину повышает терапевтический эффект анальгетиков [42].

В крови пациентов с болезнью Паркинсона выявляются аутоантитела к серотонину в повышенном титре [80, 89]. Как известно, активация рафостриатной серотонинергической системы является одним из патогенетических механизмов болезни Паркинсона [79]. На модели нейротоксического паркинсонизма показан антипаркинсонический антител к серотонину. При их внутростриатной микроинъекции транзиторно снижается мощность генератора патологически усиленного возбуждения в стриатуме и уменьшается тяжесть акинетико-ригидного синдрома [80]. Аналогичный эффект оказывает активная иммунизация белковым конъюгатом серотонина [81]. Эти данные свидетельствуют о том, что при болезни Паркинсона иммунологическая инактивация серотонина в стриатуме может являться одним из естественных санологических механизмов, сдерживающих прогрессирующее раз-

витие патологического процесса, тогда как внутривентрикулярное введение антител к дофамину или иммунизация белковым конъюгатом дофамина приводит к развитию паркинсонического синдрома [80, 89].

В патогенезе болезни Паркинсона имеет значение активация глутаматергической системы. В опытах на модели нейротоксического паркинсонизма у мышей показано снижение тяжести паркинсонического синдрома под влиянием антител к глутамату при их предварительном или одновременном с нейротоксином интраназальном введении [16]. Эти данные позволяют полагать, что аутоантитела к глутамату, циркулирующие в крови больных болезнью Паркинсона, участвуют в санологических механизмах.

Антитела к глутамату циркулируют в крови больных болезнью Альцгеймера [Давыдова Т.В. и др., 2002, 2007, 2008]. На экспериментальной модели болезни Альцгеймера показано антианемнестическое влияние антител к глутамату при их интраназальном введении [17, 22, 23, 25].

В опытах на модели острого ишемического повреждения префронтальной коры показано, что АТ к глутамату при их интраназальном применении обуславливают восстановление памяти и способствуют восстановлению памяти при очаговым ишемическом инсульте [26, 28, 92–93].

На модели экспериментального алкоголизма показано, что эффект антител к серотонину при их, интраназальном или внутривентрикулярном введении приводит к снижению алкогольной мотивации и купирует алкогольную абстиненцию. Аналогичный эффект оказывает иммунизация белковым конъюгатом серотонина [24, 26–28, 34].

Приведенные данные позволяют считать, что иммуногенное снижение активности патогенетически значимых нейротрансмиттерных систем а в патологическом очаге мозга представляет собой проявление естественного санологического механизма.

Таким образом, в системе исследований Г.Н. Крыжановского получены данные, позволяющие сформулировать приоритетную концепцию нейроиммуносанологии.

Дальнейшее изучение дисрегуляционной нейроиммунопатологии и анализ нейроиммуносанологических механизмов особенно актуальны в наше время усиления психоэмоционального напряжения, создающего предрасположенность к нейропсихическим заболеваниям и нейрогенным расстройствам функций иммунной системы. Поэтому значение концепций Г.Н. Крыжановского для медицинской науки и практики нашего времени трудно переоценить.

#### Список литературы (1990–2012)

(Публикации до 1990 г. приведены в монографиях и обзорах [31, 32, 47, 57, 58, 60, 71–76, 78, 88])

1. Александровский Ю.А., Чехонин В.П., Клиническая иммунология пограничных психических состояний. — М.: ГЭОТАР, 2005. — 256 с.
2. Андросова Л.В., Секирина Т.П., Селезнева И.Д. и др. Изменение иммунологических параметров при болезни Альцгеймера // Ж. невропатол. и психиатрии. — 1995. — №1. — С. 24–27.
3. Базарова В.Г., Гапшоева М.У., Гранстрем О.К. и др. Исследование уровня аутоантител к субъединицам глутаматных рецепторов AMPA-типа, основных факторов клеточного и гуморального иммунитета в крови больных эпилепсией // Нейроиммунология. IX конференция «Нейроиммунология». — СПб., 24–27 апреля 2000. — С. 9–10.

4. Бочаров Е.В., Кучеряну В.Г., Крыжановский Г.Н. и др. Коррекция иммунологических показателей фитоадаптогеном Фитомикс-40 при болезни Паркинсона // Патогенез. — 2006. — №1. — С. 39.

5. Бочкова Е.Н., Зотова В.В., Рожкова С.Н., Базалин В.А. Иммунологические аспекты реабилитации детей с эпилепсией // Всероссийская конференция «Нейроиммунопатология» 12–13 октября 1999. — М., 1999. — С. 10–11.

6. Буртолик Е.В., Афанасьева В.А. Изменение иммунного статуса у детей, больных различными формами эпилепсии // Нейроиммунология. — 2002. — Т. 1, №2. — С. 37–38.

7. Василенко А.М. Иммунологические эффекты акупунктуры // Европ. журн. китайской мед. — 1993. — №1. — С. 14–15.

8. Васильева Е.Ф., Кушнер С.Г., Абрамова Л.И., Олейчик И.В. Изменение цитотоксической активности и количества лимфоцитов натуральных киллеров у больных шизоаффективными и аффективными расстройствами // Вторая Российская конференция «Нейроиммунопатология» 21–23 мая 2002 г. Тезисы докладов. — М., 2002. — С. 14–15.

9. Васильева О.А., Найденова Н.Н., Семке В.Я. Система интерферона в патологии мозга. — Томск, Изд-во Томского ун-та, 1992. — 96 с.

10. Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И., Лобачева О.А., Никитина В.Б. Технология иммунокоррекции при психических расстройствах. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010. — 172 с.

11. Ветрилэ Л.А., Карпова М.Н., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю. Аутоантитела к нейромедиаторам серотонину, дофамину, глутамату и ГАМК в динамике развития хронической эпилептизации мозга мышей // Патогенез. — 2010. — Т. 8, №1. — С. 33–34.

12. Ветрилэ Л.А., Умрюхин Е.А., Кравцов А.н. и др. Аутоантитела к нейромедиаторам при психоэмоциональном стрессе // Патогенез. — 2008. — №2. — С. 38.

13. Ветрилэ Л.А., Евсеев В.А., Умрюхин А.Е. и др. Аутоантитела к нейромедиаторам в механизмах развития стрессорных реакций у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2008. — Т. 146, №12. — С. 623–626.

14. Ветрилэ Л.А., Трекова Н.А., Карпова М.Н. и др. Аутоантитела к глутамату и ГАМК при развитии хронической эпилептизации мозга мышей // Патогенез. — Т. 6, №2. — С. 38–39.

15. Глоба О.В. Биологические факторы развития судорожных пароксизмов у детей: Дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук. — М., 1998.

16. Горбатов В.Ю., Фомина В.Г., Кучеряну В.Г. и др. Антитела к глутамату при болезни Паркинсона // Патогенез. — 2008. — №2. — С. 42.

17. Горбатов В.Ю., Фомина В.Г., Давыдова Т.В., Феденко А.М. Антианемнестическое действие антител к глутамату у крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера // Патогенез. — Т. 8, №1. — С. 36.

18. Горбунов В.И., Лихтерман Л.Б., Ганнушкина И.В. Иммунология травматической болезни мозга. — Ульяновск: Изд-во СВНЦ, 1996. — 528 с.

19. Грибова И.Е., Гнеденко Б.Б., Полещук В.В. и др. Определение сывороточных антител к дофамину у пациентов с болезнью Паркинсона // Нейроиммунология. — 2003. — Т. 1, №2. — С. 39–40.

20. Григорьев В.А. Иммуномодулирующие эффекты повреждения различных структур мозга // Иммунофизиология / Ред. Е.А. Корнева. — Л.: Наука, 1993. — С. 75–82.

21. Григорьев В.А. Пространственно-временной паттерн изменений функционального состояния гипоталамических структур при введении различных антигенов // Там же. — С. 155–162.

22. Давыдова Т.В., Воскресенская Н.И., Фомина В.Г. и др. Индукция аутоантител к глутамату у больных болезнью Альцгеймера // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2007. — Т. 143, №2. — С. 140–141.

23. Давыдова Т.В., Воскресенская Н.И., Фомина В.Г. и др. Антитела к глутамату — возможный маркер деменций альцгеймеровского типа // Патогенез. — 2008. — №2. — С. 28–30.

24. Давыдова Т.В., Евсеев В.А. Фомина В.Г. и др. Подавление антителами к серотонину усиленного потребления алкоголя, вызванного адаптивным переносом спленоцитов от животных с абстинентным синдромом // Бюлл. эксперим. биол. — 1998. — №9. — С. 328–330.

25. Давыдова Т.В., Миковская О.И., Фомина В.Г. и др. Индукция иммунных комплексов, аутоантител к серотонину и до-



69. Крыжановский Г.Н. Общая дизрегуляторная патология нервной системы // *Дизрегуляторная патология нервной системы* / Под ред. Е.И. Гусева, Н.Н. Крыжановского. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — С. 19—194.
70. Крыжановский Г.Н. Основы общей патологии. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 256 с.
71. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунные взаимодействия в норме и патологии. — М.: Медицинская книга, 2010. — 288 с.
72. Крыжановский Г.Н., Евсеев В.А., Магаева С.В. Антитела к дофамину в патогенезе паркинсонизма // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* — 1991. — №1. — С. 16—19.
73. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патология нервной регуляции в генезе иммунных расстройств при заболеваниях центральной нервной системы // *Журн. невропатол. и психиатрии.* — 1998. — №5. — С. 60—64.
74. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Нейроиммунномодуляция трансмиссивных систем мозга // *Бюлл. СО РАМН.* — 1994. — №4. — С. 109—116.
75. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патология физиологии нейроиммунных взаимодействий // *Патогенез.* — 2010. — Т. 8, №1. — С. 4—9.
76. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология. — М.: НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, 1997. — 283 с.
77. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология: Руководство. — М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, 2003. — 438 с.
78. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Нейроиммунные процессы в механизмах недемилинизирующей патологии ЦНС // *С. Итоги науки и техники. Серия Иммунология. Т. 25. Нейроиммунология: Молекулярные и клинические аспекты.* — М.: ВИНТИ, 1990. — С. 121—169.
79. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Трекова Н.А. и др. Участие серотонинергического аппарата стриатума в паркинсоническом синдроме // *Бюлл. эксперим. биол. и медицины.* — 1993. — №5. — С. 466—469.
80. Крыжановский Г.Н., Маньковский Н.Б., Карабань И.Н. и др. Антитела к серотонину и их возможная роль при паркинсонизме // *Журн. невропатол. и психиатр.* — 1994. — №5. — С. 21—26.
81. Крыжановский Г.Н., Трекова Н.А., Башарова Л.А. и др. Влияние активной иммунизации конъюгатом серотонин-белок на развитие экспериментального паркинсонического синдрома // *Бюлл. эксперим. биол. и медицины.* — 1996. — №4. — С. 392—395.
82. Кузнецова Л.В., Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А. и др. Влияние активной иммунизации конъюгатом глутамат-белок на острую генерализованную и хроническую эпилептическую активность мышей // *Патогенез.* — 2008. — №2. — С. 52.
83. Кузнецова Л.В., Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Клишина Н.Ю., Трекова Н.А. Влияние системного введения антител к глутамату на острую судорожную реакцию мышей c57bl/6 // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* — 2009. — №1. — С. 33—34.
84. Кукушкин М.Л., Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., Евсеев В.А. Влияние антител к глутамату и ГАМК на развитие центрального болевого синдрома // *Боль: Научно-практический журнал.* — 2007. — №3. — С. 8—11.
85. Лобачева О.А. Сравнительное изучение влияния атипичных антипсихотиков на психоиммуномодуляцию при шизофрении // *Патогенез.* — 2010. — Т. 8, №1. — С. 50 — 51.
86. Магаева С. В. Роль лимбических структур мозга в регуляции иммунологических реакций // *Иммунофизиология* / Под ред. Е.А. Корневой. — СПб.: Наука, 1993. — С. 137—155.
87. Магаева С.В. Психосоматика в иммунологии // *Патогенез.* — 2006. — №1. — С. 31—34.
88. Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунофизиология. — М.: Изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, 2005. — 160 с.
89. Маньковский Н.Б., Карабань И.Н., Крыжановский Г.Н. и др. Антитела к дофамину и их возможная роль в патогенезе паркинсонического синдрома // *Ж. невропатол. и психиатрии.* — 1993. — №6. — С. 7—11.
90. Невидимова Т.И., Суслов Н.А. Психотропные эффекты тимогена // *Бюлл. эксперим. биол. и медицины.* — 1995. — Вып. 2. — С. 199—200.
91. Рогожникова О.А. Состояние Т-системы иммунитета у больных с впервые диагностированной приступообразной шизофренией // *Ж. невропатол. и психиатрии.* — 1991. — №8. — С. 47—49.
92. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Горбатов В.Ю. и др. Антитела к глутамату при экспериментальном очаговом ишемическом повреждении коры головного мозга // *Патогенез.* — 2008. — №2. — С. 58.
93. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Квашенникова Ю.Н., Давыдова Т.В. Влияние антител к глутамату на память крыс с ишемическим повреждением префронтальной коры головного мозга // *Патогенез.* — 2010. — Т. 8, №1. — С. 56.
94. Сайфуллина Н.А., Архипов Г.С., Степанов А.Ф. и др. Показатели Т- и В-лимфоцитов и их клиничко-патогенетическое значение у больных параноидной шизофренией // *Ж. невропатол. и психиатрии.* — 1990. — №7. — С. 87—90.
95. Семке В.Я., Велтугина Т.П., Невидимова Т.И. и др. Клиническая психонейроиммунология. — Томск: Изд-во «РАСКО», 2003. — 300 с.
96. Трофимов А.Н., Зубарева О.Е., Симбирцев А.С., Клименко В.М. Нарушения пространственной памяти, возникающие при повышении уровня интерлейкина 1-β в раннем онтогенезе // *Патогенез.* — 2010. — Т. 8, №1. — С. 62.
97. Фомина В.Г., Феденко А.М., Давыдова Т.В. Подавление признаков абстинентного синдрома у мышей C57Bl/6 при интраназальном введении антител к серотонину // *Патогенез.* — 2008. — №2. — С. 61.
98. Alexopoulos H, Dalakas MC. A critical update on the immunopathogenesis of Stiff Person Syndrome // *Eur. J Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 40, №11. — P. 1018—1025.
99. Anisman H., Merali Z. Anhedonic and anxiogenic effects of cytokine exposure // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1999. — Vol. 461. — P. 199—233.
100. Besedovsky H.O., Del Rey A. Physiologic implications of the immune-endocrine network // *Psychoneuroimmunology. Second ed.* / Ader R., Cohen N., Felten D.L. (Eds.). — New York: Academic, 1991. — P. 127—148.
101. Biondi M., Zannino L.G. Physiological stress, neuroimmunomodulation and susceptibility to infectious diseases in animals and man: a review // *Psychother. Psychosom.* — 1997. — Vol. 66, №1. — P. 3—26.
102. Bracher H.R. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and response to plasmapheresis in Stiff-man syndrome // *Neurology.* — 1991. — Vol. 41, №1. — P. 1588—1592.
103. Bret-Dibat J.L., Bluthé R.M., Kent S. et al. Lipopolysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behavior in mice by a vagal-mediated mechanism // *Brain Behav. Immunol.* — 1995. — Vol. 9, №3. — P. 242—246.
104. Capuron L., Ravaut A., Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin-2 and/or interferon alpha-2b therapy // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18, №10. — P. 2143—2151.
105. Capuron L., Miller A.H. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications // *Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 130, №2. — P. 226—238.
106. Careaga M., Ashwood P. Autism spectrum disorders: from immunity to behavior // *Methods Mol. Biol.* — 2012. — Vol. 934. — P. 219—240.
107. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? // *Brain Behav. Immun.* — 2001. — Vol. 15, №1. — P. 7—24.
108. Dantzer R., Kelley K.W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior // *Brain. Behav. Immun.* — 2007. — Vol. 21, №2. — P. 153—160.
109. Dantzer R., Konsman J.P., Bluthé R.M., Kelley K.W. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? // *Autonom. Neurosci.* — 2000. — Vol. 85. — P. 60—65.
110. Devi R.S., Namasivayam A. Modulation of specific immunity by ventral hippocampal formation in albino rats // *Neuroimmun. J.* — 1991. — Vol. 33 (1). — P. 1—6.
111. Devi R.S., Sivaprakash R.M., Namasivayam A. Rat hippocampus and primary immune response // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 48, №3. — P. 329—336.

112. Doenlen R., Kruegel U., Wirth T. et al. Electrical activity in rat cortico-limbic structures after single or repeated administration of lipopolysaccharide or staphylococcal enterotoxin B // *Proc. Biol. Sci.* — 2011. — Vol. 278 (1713). — P. 1864–1872.
113. Felten D.L., Cohen N., Ader R. et al. Central nervous circuits involved in neuroimmune interactions / Ader R. et al., eds. // *Psychoneuroimmunology*. — New York: Academic, 1991. — P. 3–25.
114. Fiszer H.M., Piotrowska K., Korlak J., Czlonkowska A. Immunological status in Parkinson's disease // *Med. Lab. Sci.* — 1991. — Vol. 48. — P. 196–200.
115. Hou R., Baldwin D.S. A neuroimmunological perspective on anxiety disorders // *Hum. Psychopharmacol.* — 2012. — Vol. 27, №1. — P. 6–14.
116. Hefco V., Olariu A., Hefco A., Nabeshima T. The modulator role of the hypothalamic paraventricular nucleus on immune responsiveness // *Brain Behav. Immun.* — 2004. — Vol. 18, №2. — P. 158–165.
117. Irwin M.R., Cole S.W. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems // *Nat. Rev. Immunol.* — 2011. — Aug. 5. [Epub ahead of print].
118. Jancovic B.D. The neuro-immune network. Some recent developments // *Recent Progr. Med.* — 1992. — Vol. 83. — P. 93–99.
119. Jarius S., Stich O., Speck J. et al. Qualitative and quantitative evidence of anti-glutamic acid decarboxylase-specific intrathecal antibody synthesis in patients with stiff person syndrome // *J. Neuroimmunol.* — 2010. — Vol. 229, №1–2. — P. 219–224.
120. Juzwa W., Gnacinska G., Rawicz-Zegrzda I., Kaczmarek J. Modulation of cellular immunity by a lesion of the lateral hypothalamic area (LHA) in rats. odulation is concerned // *Exp. Toxicol. Pathol.* — 1995. — Vol. 47, №5. — P. 403–408.
121. Kipnis J., Gadani S., Derecki N.C. Pro-cognitive properties of T cells // *Nat. Rev. Immunol.* — 2012. — Vol. 12, №9. — P. 663–669.
122. Krueger J.M., Toth L.A., Floyd R. et al. Sleep, microbes and cytokins // *Neuroimmunomodulation*. — 1994. — Vol. 1. — P. 100–115.
123. Lacosta S., Merali Z., Anisman H., Central monamine activity following acute and repeated systemic interleukin-2 administration // *Neuroimmunomodulation*. — 2000. — Vol. 8, №2. — P. 83–90.
124. Larson S.J., Romanoff R.R., Dunn A.J., Glowa J.R. Effects of interleukin-1 on food-maintained behavior in the mouse // *Brain Behav. Immun.* — 2001. doi: 10.1006/brbi.2001.0634.
125. Leonard B.E., Myint A. The psychoneuroimmunology of depression // *Hum. Psychopharmacol.* — 2009. — Vol. 2. — P. 55–68.
126. Mori H., Tanaka R., Yoshida S. et al. Immunological analysis of the rats with anterior hypothalamic lesions // *J. Neuroimmunol.* — 1993. — Vol. 48, №1. — P. 45–51.
127. Myint A.M., Schwarz M.J., Steinbusch H.W., Leonard B.E. Neuropsychiatry disorders related to interferon and interleukins treatment // *Metab. Brain Dis.* — 2009. — Vol. 24. — P. 55–68.
128. Oitzl M.S., van Oers H., Schobitz B., de Kloet E.R. Interleukin-1 beta, but not interleukin-6, impairs spatial navigation learning // *Brain Res.* — 1993. — Vol. 613, №1. — P. 160–163.
129. Plata-Salaman C.R. Brain mechanisms in cytokine-induced anorexia // *Psychoneuroendocrinology*. — 1999. — Vol. 24, №1. — P. 25–41.
130. Popovic M., Jovanova-Nesic K., Popovic N. Humoral and cellular immune response in animal model of Alzheimer disease. The 1995 intern. Co-Confer, on Environmental Pollution (ICEP) and Neuroimmune Interaction and Environment (ICONE). 17–24 July 1995, St-Pb., Russia. — 1995. — P. 161.
131. Reichenberg A., Yirmiya R., Schuld A. et al. Cytokine associated emotional and cognitive disturbances in humans // *Arch. Gen. Psychiatr.* — 2000. — Vol. 58. — P. 445–452.
132. Rivera-Aguilar V., Querejeta E., Jarillo-Luna R.A. et al. Role of the striatum in the humoral immune response to thymus-independent and thymus-dependent antigens in rats // *Immune Lett.* — 2008. — Vol. 120, №1–2. — P. 20–28.
133. Schleifer S.J., Keller S.E., Bartlett J.A. Panic disorder and immunity: few effects on circulating lymphocytes, mitogen response, and NK cell activity // *Brain Behav. Immun.* — 2002. — Vol. 16, №6. — P. 698–705.
134. Solimena M., Du Camille P. Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase (GAD) in Stiff-man syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus // *Trend Neurosci.* — 1991. — Vol. 14. — P. 452–455.
135. Song C., Horrobin D.F., Leonard B.E. The comparison of changes in behavior, neurochemistry, endocrine, and immune functions after different routes, doses and durations of administrations of IL-1 beta in rats // *Pharmacopsychiatry*. — 2006. — Vol. 39, №3. — P. 88–99.
136. Sudom K., Turrin N.P., Hayley S., Anisman H. Influence of chronic interleukin-2 infusion and stressors on sickness behaviors and neurochemical change in mice // *Neuroimmunomodulation*. — 2004. — Vol. 11, №5. — P. 341–350.
137. Traskm P.S., Esper P., Riba M., Redman B. Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms and future prognosis // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18, №11. — P. 2316–2326.
138. Tsuboi H., Miyazawa H., Wenner M. et al. Lesions in lateral hypothalamic areas increase splenocyte apoptosis // *Neuroimmunomodulation*. — 2001. — Vol. 9, №1. — P. 1–5.
139. Vljakovic S., Dugandzija-Novakovic S., Milanovic S. et al. Brain self-stimulation and immunity: effect on humoral and cell-mediated immune responses // *Int J Neurosci.* — 1993. — Vol. 69, №1–4. — P. 235–250.
140. Wenner M., Kawamura N., Miyazawa H. et al. The electrical stimulation of lateral hypothalamus increases natural killer cell activity in rats // *J. Neuroimmunol.* — 1996. — Vol. 1. — P. 67–70.
141. Vincent A., Bien C.G., Irani S.R., Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges // *Lancet Neurol.* — 2011. — Vol. 8. — P. 759–772.
142. Wong Ma-Li., Lecinio Yu. IL-1 m-RNA in hippocampus, choroids plexus and cerebellum // *Neuroimmunomodulation*. — 1994. — Vol. 1. — P. 110–115.
143. Wrona D., Jurkowski M., Luszczowska D., Tokarski J., Trojnar W. The effects of lateral hypothalamic lesions on peripheral blood natural killer cell cytotoxicity in rats hyper- and hyporesponsive to novelty // *Brain Behav. Immun.* — 2003. — Vol. 17, №6. — P. 453–461.
144. Wrona D., Staszewska M., Trojnar W. Lateral hypothalamic lesions decrease activity of peripheral blood lymphocytes in rats // *J. Neuroimmunol.* — 1999. — Suppl. 1. — P. 199.
145. Xu X., Zhang H., Guo H. et al. Clinical Neuroimmunology // *Adv. Neuroimmunol.* — 1996. — Vol. 6, №3. — P. 249–257.
146. Yang Z.J., Wang L., Ju G. Evidence for hypothalamic paraventricular nucleus as an integrative center of neuroimmunomodulation // *Neuroimmunomodulation*. — 1997. — Vol. 4, №3. — P. 120–127.
147. Zhu D., Zhao J., Wang L., Liu S., Li C. The changes in firing rates of ventromedial hypothalamic neurons and its modulations by electroacupuncture, arcuate nucleus and locus coeruleus during the immune response // *Zhen Ci Yan Jiu*. — 1996. — Vol. 21, №3. — P. 32–35.