

# Антиген-индуцированные реакции мозга и некоторые молекулярные механизмы их реализации

Корнева Е.А., Новикова Н.С., Шаинидзе К.З., Перекрест С.В.

ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

*Сравнительный анализ паттернов активации гипоталамических структур позволил установить, что алгоритм активации структур мозга характерен для реакции на определенный антиген (специфичен). Изучение степени активации нейронов (по плотности иммуногистохимической окраски) и ранжирования размеров клеток, вовлеченных в реакцию на антиген, подчеркивает эти различия. Система орексинергичных нейронов мозга участвует в механизмах реализации его реакций на введение антигенов, что проявляется изменением количества визуализированных нейронов (снижением или повышением содержания орексина в клетках), изменением интенсивности экспрессии гена препроорексина в гипоталамусе, а также рецепторов в орексин-чувствительных клетках центральной нервной системы. Продемонстрирована возможность волновой коррекции антиген-индуцированных изменений в ЦНС.*

**Ключевые слова:** гипоталамус, орексин, антиген, c-Fos, КВЧ-облучение

## Введение

Одной из актуальных проблем фундаментальной физиологии, патофизиологии и иммунологии является изучение взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. Совокупность полученных результатов, а также предложенная концепция организации многоуровневой системы нейрогуморальной регуляции иммунологических процессов в целостном организме, явились основой формирования иммунофизиологии (нейроиммуномодуляции, психонейроиммунологии) как нового научного направления, а затем и научной дисциплины [16].

Исследования в этой области ведутся достаточно интенсивно, и в настоящее время происходит переход к изучению клеточных и молекулярных механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем. Появление и развитие новых методов и технологий исследования живых систем (включая нанотехнологию), позволяет подойти к анализу процессов восприятия информации о поступлении антигена в организм, механизмах её передачи; структурах мозга, в клетки которых эта информация поступает; а также — локализации нейронов, перерабатывающих поступающую информацию и формирующих ответную реакцию.

Выбор гипоталамуса для анализа реакций клеток мозга на антигенный стимул в различных его структурах во временном диапазоне обусловлен тем, что, именно гипоталамус является областью мозга, регулирующей вегетативные функции: водно-солевой обмен, уровень температуры тела и другие, физиологически значимые процессы [2, 3], поэтому для изучения механизмов взаимодействия иммунной и нервной систем анализ функциональных перестроек гипоталамических структур представляет особый интерес.

## Активация нейронов структур гипоталамуса крыс после введения антигенов различной природы

Известно, что бактериальный липополисахарид (ЛПС, эндотоксин), являясь индуктором продукции цитокинов, вызывает характерный для острой фазы воспаления комплекс реакций, оказывает активирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и

систему терморегуляции, а также модулирует экспрессию генов и секрецию нейропептидов в клетках различных структур головного мозга [42, 47, 50, 70].

Полученные данные свидетельствуют в пользу существования характерных транскрипционных модуляций экспрессии генов немедленного и раннего ответа и нейропептидов, индуцируемых ЛПС, и их связи с экспрессией цитокинов в определённых структурах головного мозга. Показано, что изменения метаболизма цитокинов (их суперэкспрессия), вызванные введением ЛПС, могут приводить к нейрологическим и нейропсихическим расстройствам [65].

Оказалось, что способ введения ЛПС (центральный или периферический) влияет на динамику экспрессии c-Fos белка в клетках ЦНС и уровень цитокинов в периферической крови [50].

Интрацеребровентрикулярное введение ЛПС значительно снижает уровень цитокинов (ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ) в крови по сравнению с реакцией на его внутривенное введение, повышающее содержание цитокинов [40, 42]. Системное введение ЛПС способствует индукции синтеза в мозгу некоторых цитокинов, определяющих паттерны гипоталамо-гипофизарной секреции, характеризующей инфекцию. В частности, длительное многократное введение ЛПС стимулирует экспрессию ИЛ-1 и ИЛ-2 в клетках мозга, при этом ИЛ-2, стимулируя холинергические нейроны, активирует нейрональную нитрооксид синтетазу, что ведет к высвобождению кортикотропин — рилизинг гормона и АКТТ [40, 42]. Внутривенное введение ЛПС широко используется для изучения взаимодействия нервной и иммунной систем. Известно, что переднее и заднее гипоталамические ядра АНН и РН, а также — PVH и LHA оказывают наибольшее влияние на динамику развития иммунных реакций [11, 15, 17, 59]. В связи с этим, особый интерес представляет изучение паттерна активации данных структур мозга при воздействии антигенов различной природы, инициирующих развитие иммунного ответа по различным путям. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что интенсивность, локализация и продолжительность изменений экспрессии гена c-fos в ЦНС зависит от характера стимула и способа воздействия. Например, уже через 2 часа после введения ЛПС наблюдается активация синтеза белка c-Fos в ядрах гипоталамуса (PVH, SO и ARH), структурах

амигдалы, а также ядрах таламуса [36]. В то же время при введении антигена иной природы (стафилококковый энтеротоксин В) происходит преимущественно активация нейронов амигдалы [32, 35].

Анализ ответной реакции гипоталамических структур на внутривенное введение различных доз ЛПС (несептической и субсептической — 25 и 500 мкг/кг соответственно) по определению количества и относительной плотности с-Fos-содержащих нейронов показал существование различной ответной реакции исследуемых структур на введение антигена в разных дозах [20].

У животных, которым внутривенно вводили ЛПС в дозе 25 мкг/кг, происходит увеличение числа активированных нейронов во всех исследуемых структурах гипоталамуса. Инъекция большей дозы ЛПС (500 мкг/кг) приводит к увеличению активации нейронов АНН, PVH, LHA и PH; степень активации в VMH и DMH не отличается от уровня активации этих структур у животных после введения физиологического раствора. Следует отметить, что в LHA и PH ответ на введение ЛПС в малой дозе более выражен по сравнению с реакцией на введение ЛПС в дозе 500 мкг/кг. В АНН, напротив, введение ЛПС в дозе 500 мкг/кг приводит к появлению значительно большего количества с-Fos-позитивных нейронов, по сравнению с реакцией на введением меньшей дозы. Степень активации нейронов в PVH не зависит от дозы вводимого антигена (рис. 1).

Для выяснения морфофункциональных особенностей нейронов, участвующих в механизмах реализации реакций мозга на антиген, проведено ранжирование с-Fos-позитивных клеток, локализованных в LHA, согласно их размерам. При введении малой дозы ЛПС происходит в основном активация клеток меньших размеров (10–50 мкм<sup>2</sup>; класс 1, 2) (рис. 2), соответствующих нейронам ассоциативного типа, аксоны которых проецируются на клетки, расположенные внутри данной структуры, в то время, как при введении 500 мкг/кг ЛПС наблюдается активация и более крупных клеток (>50 мкм<sup>2</sup>; класс 3 и выше) релейного типа, образующих проекции вне LHA.

После введения БСА степень активации гипоталамических клеток менее выражена (рис. 3, 4).

Сравнение интенсивности активации гипоталамических структур на основе анализа их относительной оптической плотности позволило обнаружить, что при возрастании количества с-Fos-позитивных клеток после введения ЛПС не наблюдается увеличения их средней оптической плотности по отношению к контролю. При введении БСА, напротив, показатель ООП с-Fos-позитивных клеток возрастает по отношению к контролю в нейронах VMH, LHA и PH [20]. В других исследованных структурах после введения БСА, как и после инъекции ЛПС, оптическая плотность с-Fos позитивных клеток не изменяется.

Таким образом, ранжирование клеток на классы согласно их оптической плотности позволило установить, что в ответ на введение БСА при меньшем количестве с-Fos позитивных клеток наблюдается более выраженная, чем при введении ЛПС экспрессия с-fos гена, кодирующего данный белок, в клетках VMH, LHA и PH (уровни срезов 28, 28 и 30) соответственно.

Несмотря на то, что все исследованные структуры активировались после введения различных антигенов, оптическая плотность с-Fos-позитивных нейронов была различна, что позволило выявить структуры гипоталамуса, от-

вечающие наибольшей активацией на действие ЛПС или БСА в первые часы после введения антигена. Наблюдавшаяся тенденция к более выраженной активации гипоталамических структур через 2 часа после введения ЛПС, по сравнению с их реакцией на введение БСА, может быть связана с тем, что инъекция данного антигена, в отличие от БСА, вызывает более интенсивный иммунный ответ и приводит к появлению пула провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ), что способствует амплификации сигнала, воспринимаемого клетками нервной системы.

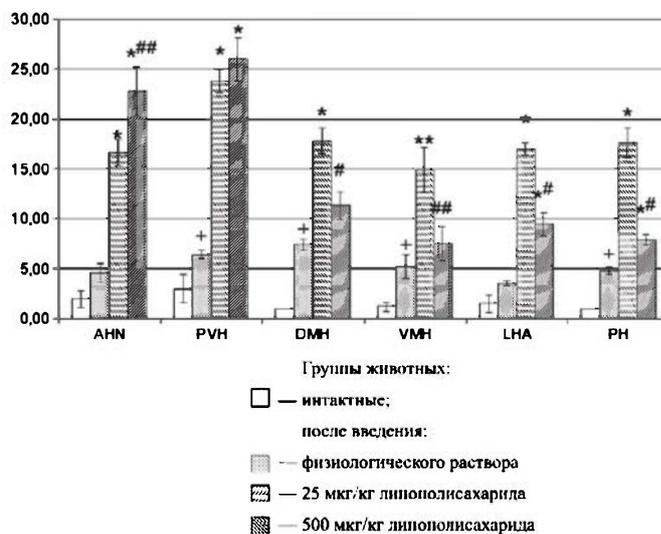


Рис. 1. Количество с-Fos позитивных клеток в гипоталамических структурах мозга крыс после введения ЛПС.

По оси абсцисс — структуры гипоталамуса. По оси ординат — количество с-Fos-позитивных клеток на площади 10 000 мкм<sup>2</sup> среза мозга.

\* —  $P < 0,01$ ; \*\* —  $P < 0,05$  по отношению к их количеству у животных после введения физиологического раствора; # —  $P < 0,01$ ; ## —  $P < 0,05$  по отношению к их количеству у животных после введения 25 мкг/кг ЛПС; + —  $P < 0,05$  по отношению к их количеству у интактных животных.

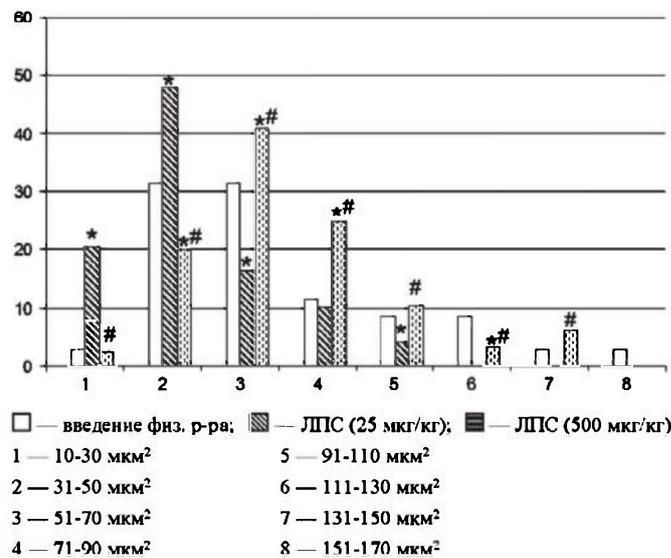
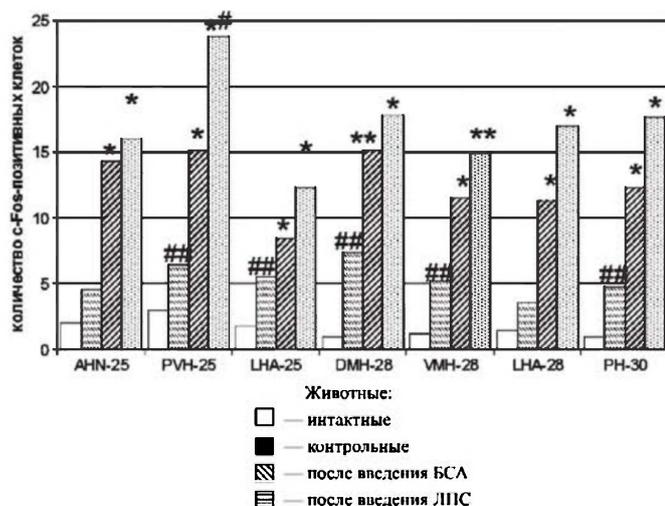


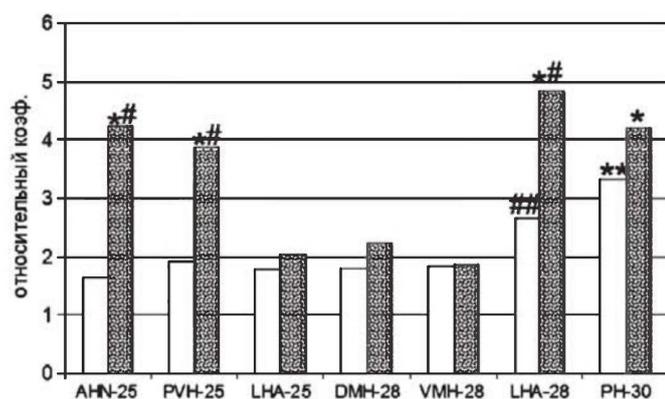
Рис. 2. Распределение с-Fos-позитивных клеток LHA, ранжированных согласно их площади, после введения ЛПС.

\* —  $P < 0,05$  по отношению к количеству с-Fos-позитивных клеток после введения физ. р-ра; # —  $P < 0,05$  по отношению к количеству с-Fos-позитивных клеток после введения ЛПС (25 мг/кг).

Таким образом, анализ степени активации гипоталамических структур в ответ на введение относительно малых и больших доз антигенов, различных по своей природе и механизмам инициации иммунологических процессов, показал, что аппликация тимус-зависимого и тимус-независимого антигена приводит к активации различных структур гипоталамуса, алгоритм которых харак-



**Рис. 3.** Количество с-Fos позитивных клеток в различных гипоталамических структурах мозга крыс после введения ЛПС и БСА. По оси ординат: количество с-Fos позитивных клеток на 10 000 мкм<sup>2</sup>. По оси абсцисс: структуры гипоталамуса.  
 \* — P<0,01 по отношению к количеству с-Fos-позитивных клеток у контрольных животных (введение физиологического раствора);  
 # — P<0,01 по отношению к количеству с-Fos-позитивных клеток у животных после введения БСА;  
 \*\* — P<0,05 по отношению к количеству с-Fos-позитивных клеток у контрольных животных;  
 ## — P<0,05 по отношению к количеству с-Fos-позитивных клеток у интактных животных.



**Рис. 4.** Относительный коэффициент активации гипоталамических структур мозга крыс при введении БСА и ЛПС (по экспрессии белка с-Fos). По оси ординат: относительные коэффициенты. Величина относительного коэффициента рассчитывалась как отношение числа с-Fos-позитивных клеток после введения антигена к их количеству у контрольных животных (введение физиологического раствора).  
 \* — P<0,001 по отношению к его значению для LHA-25, DMH-28, VMH-28;  
 \*\* — P<0,05 по отношению к его значению для ANH-25, LHA-25, VMH-28;  
 ## — P<0,05 по отношению к его значению для ANH-25;  
 # — P<0,01 по отношению к его значению у животных после введения БСА

терен для реакции на определённый антиген. По-видимому, сигналы, поступающие в ЦНС в этих условиях, далеко не идентичны, что и обуславливают различный паттерн активации нейронов. Основываясь на результатах работ зарубежных исследователей [36], можно предположить, что наблюдаемые различия могут быть связаны с тем, что введение антигенов разной природы инициирует синтез и выделение различных цитокинов, репертуар которых широко варьирует и, следовательно, информация, поступающая в мозг опосредованно через цитокины, далеко не идентична.

### Участие системы орексинергических нейронов в механизмах реализации реакций ЦНС на антигенный стимул

Как отмечалось выше, введение антигена приводит к активации структур ЦНС, содержащих нейроны различной эргичности, вовлекающиеся в регуляцию цикла сон/бодрствование, пищевого поведения, водно-солевого обмена, стрессорных реакций ит.д., что приводит к изменению многих функций организма и формированию реакций, характерных для инфекционного процесса. Многочисленными исследованиями показано участие различных медиаторных систем в механизмах реализации взаимодействия нервной и иммунной систем [5, 9, 10, 14, 37, 38, 54].

Большое внимание в последнее время уделяется изучению открытого в 1998 г. нейропептида орексина, участвующего в регуляции многих вегетативных функций (пищевое поведение, цикл сон/бодрствование, терморегуляция, восприятие боли, стресс). Особое место занимает вопрос о возможном вовлечении локализованных в ЛНА орексин-содержащих нейронов в механизмах реализации реакций ЦНС на антигенный стимул и формировании системного ответа.

Хотя некоторые факты, установленные к настоящему времени, свидетельствуют в пользу возможного участия системы орексин-содержащих нейронов и самого орексина в регуляции функций иммунной системы, прямые данные по этому поводу до последнего времени в литературе не были представлены.

Известно, например, что нейроны латеральной гипоталамической области связаны полисинаптически с нейронами, иннервирующими селезенку [29] и красный костный мозг [31], а электростимуляция латеральной области гипоталамуса усиливает цитотоксическую активность НК клеток селезенки [67, 69].

Нейроны переднего гипоталамического ядра, заднего гипоталамического поля и латеральной гипоталамической области активируются в первые часы после введения антигенов различной природы, таких, как ЛПС, БСА, стафилококковый энтеротоксин В [12, 20, 34]. В этих работах активация нейронов была оценена по экспрессии белка с-Fos.

В недавних исследованиях было показано, что активация орексин-содержащих нейронов (по белку с-Fos) при исследовательском поведении у крыс значительно снижается после введения ЛПС, в то же время само введение липополисахарида приводит к увеличению количества с-Fos-позитивных орексин-содержащих нейронов в дневное время [34]. Напротив, в ночное время, когда животные активны, введение ЛПС приводило к снижению ак-

тивации орексин-содержащих нейронов, что совпадало с некоторыми проявлениями продромального синдрома.

У мышей, которым после 12-часового голодания давали корм, через 6 часов после введения ЛПС также было продемонстрировано снижение экспрессии гена *c-Fos* в орексин-позитивных нейронах латеральной гипоталамической области, что коррелировало со сниженным потреблением пищи [25].

Поскольку при ответной реакции нейронов на определенные стимулы может происходить изменение степени иммунореактивности орексин-позитивных нейронов, отражающее изменение содержания орексина в клетках, это позволяет судить об их участии в механизмах реализации ответных реакций мозга на данный стимул. Таким образом, анализ степени иммунореактивности орексин-позитивных нейронов после введения антигена, в частности, ЛПС может дать информацию об участии этих нейронов в процессах реализации реакций мозга на антигенный стимул.

Основной пул орексин-содержащих нейронов представлен в ЛНА на срезах соответствующим 28–30 уровням мозга крыс, согласно атласу Свансона [62] (рис. 5).

В отличие от картины, наблюдаемой после внутривенного введения ЛПС (500 мкг/кг) через два и четыре часа, после внутривенного введения ЛПС (25 мкг/кг) иммунореактивность орексин-позитивных нейронов повышается, что проявляется увеличением количества орексин-содержащих нейронов в структурах, расположенных на срезах соответствующих 29 уровню мозга (рис. 6). Через 6 часов после введения как малой, так и субсептической дозы ЛПС происходит снижение иммунореактивности орексин-содержащих нейронов, что ведёт к понижению степени визуализации орексин-содержащих нейронов и, соответственно, уменьшению количества определяемых орексин-содержащих нейронов. Сравнительный анализ ЛПС-индуцированных изменений свидетельствует о различии паттернов активации орексин-содержащих нейронов гипоталамуса характерных для реакции мозга на введение ЛПС в малых или больших дозах [21].

Известно, что поступающий в клетку информационный сигнал может индуцировать или ингибировать транскрипцию определённого гена и приводить к изменению количества синтезированного *de novo* белка. Данные полимеразной цепной реакции в режиме реального времени свидетельствуют о многократном увеличении синтеза мРНК препроорексина через 2 часа после внутривенного введения ЛПС (25 и 500 мкг/кг). Через 4 и 6 часов уровень синтеза мРНК препроорексина у животных, которым вводили ЛПС и в малой и большой дозах не отличается от такового у контрольных животных (рис. 7).

Введение такого Т-зависимого антигена, как бычий сывороточный альбумин, приводит к сходной картине реакций орексин-содержащих нейронов, как и при введении малой дозы ЛПС, то есть увеличению количества орексин-позитивных нейронов через 2 и 4 часа после введения. Несмотря на то, что, иммунные реакции, инициированные БСА — Т-зависимым антигеном, реализуются иными механизмами, чем реакции на введение ЛПС, центральные эффекты действия БСА, который является достаточно слабым антигеном, сравнимы с динамикой этих реакций на введение малой дозы ЛПС.

Поскольку введение антигена сопровождается повышением температуры, отказом от пищи, сонливостью, а

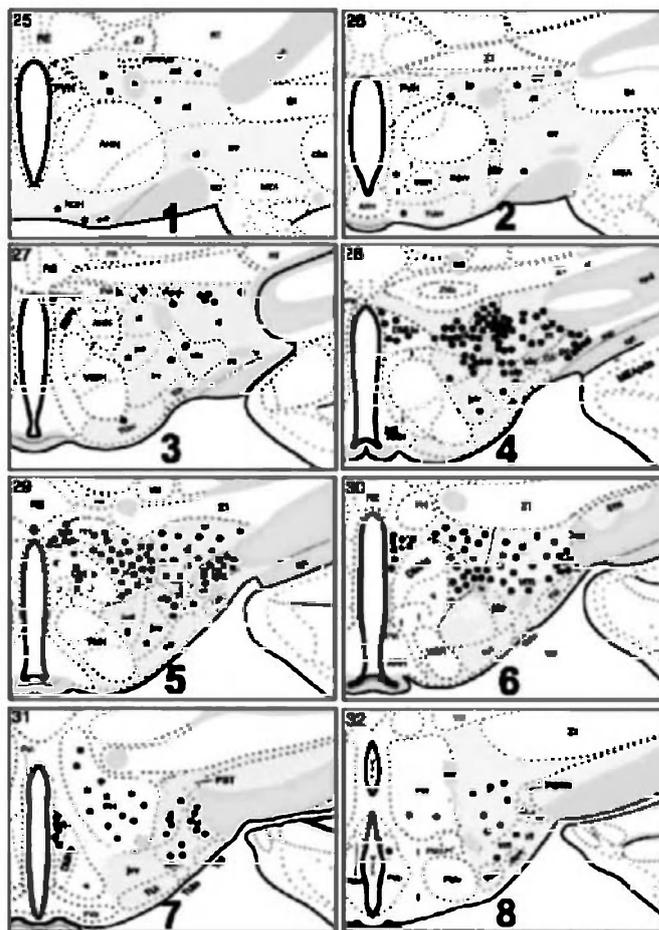


Рис. 5. Распределение орексин-содержащих нейронов в структурах гипоталамуса intactных крыс. Точками обозначены орексин-содержащие нейроны. 1–8 – схемы фронтальных срезов гипоталамуса с 25–32 уровни по атласу Swanson'a (2004 г.). Цифры сверху слева – уровни срезов.

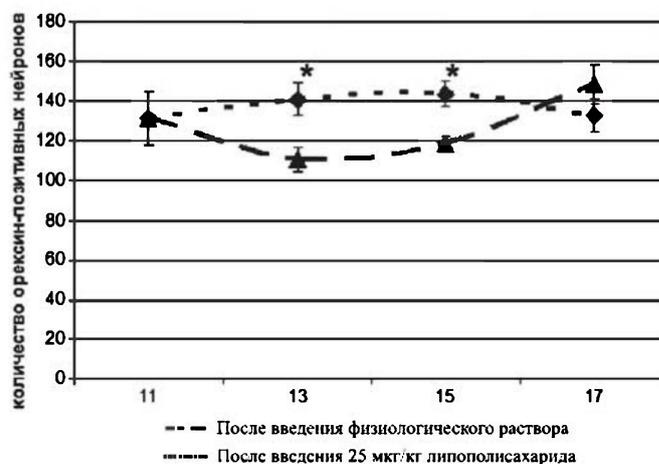


Рис. 6. Динамика изменения количества орексин-позитивных нейронов в гипоталамических структурах на срезах мозга 29 уровня через 2, 4 и 6 часов после введения ЛПС (25 мкг/кг). Введение физиологического раствора и ЛПС проводили в 11.00. \* –  $P < 0,05$ .

система орексин-содержащих нейронов регулирует пищевое поведение, состояние сон/бодрствование, восприятие боли и уровень метаболизма, можно предположить, что все вышеперечисленные проявления в определенной мере опосредованы активацией орексин-содержащих нейронов, проявляющейся усилением его потребления и обусловлены снижением содержания в них орексина, которое и было показано при внутривенном введении ЛПС [26, 41].

Таким образом, после введения липополисахарида система орексин-содержащих нейронов вовлекается в развитие комплекса реакций, протекающих в мозге в процессе формирования ответа на антигенный стимул.

### Динамика ЛПС-индуцированных изменений уровней экспрессии рецепторов OXR1 и OXR2 на орексинергических клетках различных структур ЦНС

Орексины как медиаторы реализуют свои эффекты через лиганд-рецепторные взаимодействия с G-белок ассоциированными рецепторами: рецепторами к орексину первого и второго типа — OXR1 и OXR2 [58]. Первые рецепторы к орексину обладают более высокой аффинностью к орексину А, чем к орексину В, а вторые обладают примерно одинаковой аффинностью к орексинам А и В [66]. Активация рецептора первого типа приводит к повышению концентрации  $Ca^{2+}$  внутри клетки через аденилатцикласный и фосфотидил-инозитоловый пути трансдукции сигнала. Рецептор второго типа также может активировать фосфотидил-инозитоловый путь, но его активация также приводит к гиперполяризации мембраны нейрона через открытие  $K^+$ -каналов [28, 68]. Таким образом, связывание орексина А с рецептором OXR1 приводит к повышению содержания цАМФ в клетке, усилению процессов пролиферации через активацию MAPK p42/p44 сигнального каскада [60, 72]. Показано, что для нейронов в структурах мозга, широко иннервируемых отростками орексин-содержащих нейронов, характерен высокий уровень экспрессии рецепторов к орексину [39, 58, 63, 64]. Исследования моносинаптических проекций

орексин-содержащих нейронов гипоталамуса продемонстрировали присутствие отростков не только в пределах гипоталамуса, но и в различных отделах головного и спинного мозга. Отростки, содержащие орексин, прослеживаются от коры больших полушарий до продолговатого мозга [53] и от шейных до крестцовых сегментов спинного мозга с продольным расположением в пределах 1 и 10 пластин [66]. Применение элетронномикроскопической техники позволило обнаружить синаптические контакты орексин-содержащих отростков с преганглионарными нейронами симпатической нервной системы. Современные технологии позволили определить не только моносинаптические, но и полисинаптические проекции орексин-содержащих нейронов гипоталамуса. Использование вируса псевдобешенства, обладающего способностью перемещаться по аксонам ретроградно и транссинаптически, позволяет исследовать последовательно весь мультисинаптический эфферентный путь иннервации, доходящий до конкретного отдела центральной нервной системы (гипоталамических структур). Именно таким образом были исследованы нервные пути, связывающие гипоталамические структуры, определенные ядра среднего и продолговатого мозга с селезенкой [29]. Вместе с тем, в литературе не представлены лиганд — рецепторные характеристики клеток, участвующих в реализации взаимодействия нервной и иммунной систем при формировании иммунного ответа.

К настоящему времени подробно исследованы молекулярно-биологические аспекты их лиганд-рецепторных взаимодействий, детально проанализированы клеточные эффекты действия орексинов А и В и возможные пути активации орексин-чувствительных клеток, осуществляемые через связывание орексинов с OXR1 и OXR2 [23, 44]. Показано наличие трансмембранных рецепторов к орексинам на клетках структур головного мозга, участвующих в регуляции функций иммунной системы, а также органов, принимающих участие в формировании иммунного ответа, а именно на клетках надпочечников, почек (только OXR1), щитовидной железы, легких (только OXR2), печени, селезенки, а также на стволовых клетках (фенотип CD34+) [56, 61, 71]. При введении ЛПС происходит активация орексин-содержащих нейронов, оцененная по появлению в них белка c-Fos и повышению уровня экспрессии гена препроорексина [25, 51]. Как было продемонстрировано в предыдущих разделах участие орексин-содержащих нейронов гипоталамуса в ответных реакциях мозга на введение ЛПС выражается в изменении содержания орексина в нейронах [19, 52] и интенсивности экспрессии гена пре-проорексина. Исследование уровня экспрессии генов рецепторов к орексинам в клетках различных отделов ЦНС через 4 часа после введения субсептической (500 мгк/кг) и несептической (25 мгк/кг) дозы ЛПС, показало значительное снижение интенсивности синтеза мРНК OXR1 и OXR2 в клетках гипоталамуса, тогда как в клетках среднего и спинного мозга отмечено существенное увеличение (рис. 8). Указанные изменения более выражены в опытах с применением несептической дозы. Следует подчеркнуть разнонаправленность изменений уровня экспрессии гена OXR2 в клетках гипоталамуса и среднего мозга через 4 часа после внутривенного введения ЛПС, а также отметить, что при введении сублетальной дозы ЛПС изменения уровня экспрессии гена OXR1 проявлялись только в образцах среднего мозга, а для

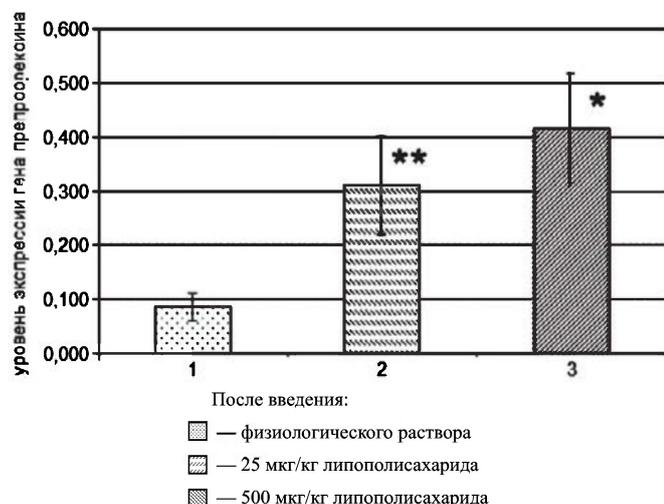


Рис. 7. Экспрессия гена препроорексина через 2 часа после введения липополисахарида в различных дозах:

\* —  $P < 0,01$ ; \*\* —  $P < 0,05$  по отношению к уровню экспрессии гена препроорексина у животных после введения физиологического раствора.

OxR2 — в гипоталамусе. Через 2 и 6 часов после введения ЛПС уровень экспрессии генов OxR1 и OxR2 оставался практически без изменений во всех исследуемых структурах.

Таким образом, впервые установлен пространственно-временной паттерн ответной реакции орексин-чувствительных нейронов на антигенное воздействие, а также дозозависимый эффект ЛПС. Полученные данные не только подтверждают результаты ранее проведенных исследований, свидетельствующих об участии системы орексин-содержащих нейронов в реакции мозга на введение антигена, но и демонстрируют различную степень восприятия клетками головного и спинного мозга медиаторов — орексинов А и В.

В последние годы в литературе сформировалось мнение о том, что орексин-содержащие нейроны гипоталамуса участвуют в контроле активности симпатической нервной системы. Сопоставление данных об уровне экспрессии гена препроорексина и изменении содержания внутриклеточного орексина после аппликации антигена с результатами, демонстрирующими изменение уровня экспрессии генов рецепторов орексина, свидетельствует о том, что в ответ на введение антигена возникает каскад реакций, в который вовлечены определенные группы орексин-содержащих нейронов гипоталамуса и орексин-чувствительные нейроны различных отделов ЦНС.

Впервые установленное ЛПС-индуцированное изменение уровня экспрессии генов препроорексина и рецепторов OxR1 и OxR2 подтверждает возможность активации процесса взаимодействия орексинов, синтезируемых нейронами гипоталамуса, с рецепторами OxR1 и OxR2, расположенными на мембранах клеток гипоталамуса, среднего мозга, спинного мозга, что, по-видимому, изменяет активность этих клеток, вовлекая их в процесс реализации реакции мозга на антигенное воздействие.

Таким образом, изменение динамики уровня экспрессии генов рецепторов к орексинам происходит в первые часы после введения Т-независимого антигена — липополисахарида, и выражается в повышении концентрации мРНК OxR1 и OxR2 в клетках среднего мозга, и только мРНК OxR1 в грудных сегментах спинного мозга. В клетках гипоталамуса определено снижение уровня экспрессии гена рецептора второго типа (OxR2).

ЛПС-индуцированное изменение экспрессии рецепторов OxR1 и OxR2, продемонстрированное в настоящей работе позволяет полагать, что в первые часы после поступления антигенов, в том числе инфекционной природы изменяется степень чувствительности клеток мишеней в гипоталамусе, среднем и спинном мозге к действию орексинов, синтезируемых нейронами гипоталамуса, что подчеркивает важность вовлечения системы орексин-содержащих и орексин чувствительных нейронов в механизмах реализации реакций мозга на антигенное воздействие.

### Иммунореактивность орексин-содержащих клеток гипоталамуса после введения ЛПС и КВЧ-облучения кожи

Одним из перспективных направлений развития медицины будущего является разработка новых методов профилактики и лечения, связанных с применением различных методов коррекции нарушений процессов взаи-

модействия нервной и иммунной систем, в том числе и возникающих под влиянием негативных факторов среды. Достижения современной медицины связаны с исследованием молекулярно-биологических механизмов работы клеток, что позволяет разрабатывать новые лекарственные средства и способы адресного физиотерапевтического воздействия, в целях направленной коррекции нейро-иммунных взаимодействий, что важно для терапии различных форм патологии.

Одним из нетрадиционных способов коррекции негативных изменений в организме, в частности, нивелирования побочных эффектов химиотерапии является электромагнитное облучение кожи в диапазоне крайне высоких частот (КВЧ) [27].

Интерес к изучению биологических эффектов действия электромагнитных излучений миллиметровыми волнами крайне высоких частот возник ещё в прошлом столетии в связи с работами физиков, изучавших природу волн этого диапазона [4]. Основоположниками применения КВЧ облучения в медицинской практике явилась группа российских учёных во главе с академиком Н.Д. Девятковым [6, 7], показавших положительные эффекты КВЧ-облучения в определенном частотном диапазоне (37—100 ГГц) при различных заболеваниях. КВЧ-облучение активизирует функции иммунной системы [8, 22, 24], продлевает действие анестезии и оказывает анальгезирующий эффект [55, 57].

В работах К.В. Лушниковой и др. [18] по изучению влияния электромагнитного излучения крайне высоких частот показано, что КВЧ — облучение приводит к развитию системной реакции, что подтверждается различием эффектов КВЧ-облучения на фагоцитарную активность

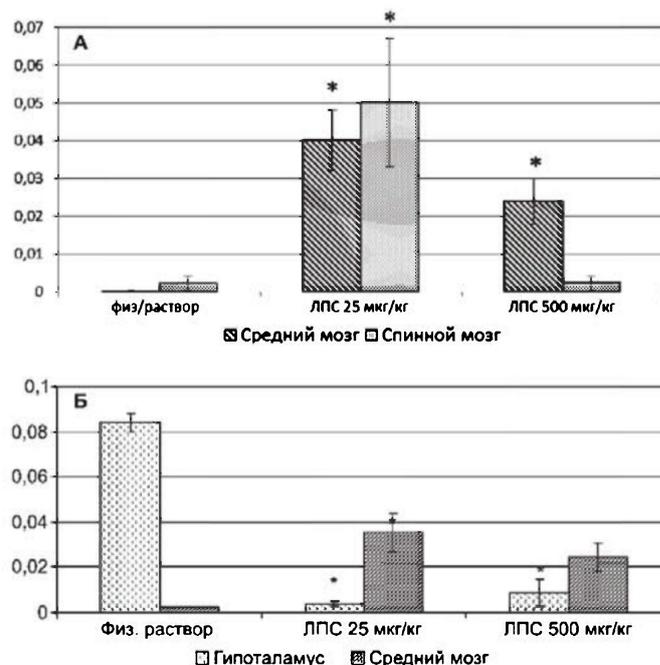


Рис. 8. Уровень экспрессии генов рецепторов к орексину OxR1 (А) и OxR2 (Б) через 4 часа после внутривенного введения ЛПС (25 и 500 мкг/кг):

По оси абсцисс — относительный уровень экспрессии ген рецептора к орексину;

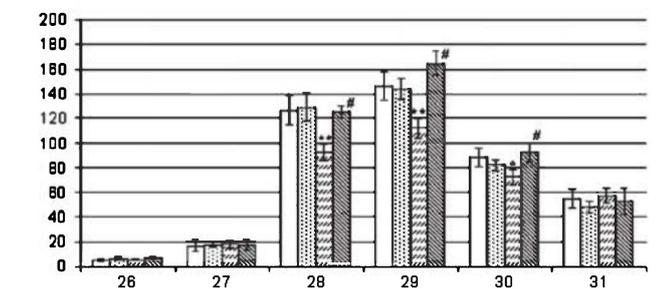
\* —  $P < 0,05$  — различия достоверны по сравнению с данным показателем после введения физиологического раствора.

нейтрофилов *in vitro* и пространственную организацию хроматина клеток лимфоидных органов в экспериментах *in vivo*.

Сочетанное КВЧ-облучение кожи с введением ЛПС нивелирует ЛПС-индуцированное снижение иммунореактивности орексин-содержащих нейронов, прослеживающееся на срезах гипоталамуса с 28 по 30 уровни мозга, в различных структурах перифорникальной области гипоталамуса (рис. 9) [1]. Представленные в предыдущих разделах данные указывают на снижение степени иммунореактивности орексин-содержащих нейронов через 6 часов после введения сублетальной дозы ЛПС при отсутствии изменений интенсивности синтеза мРНК препроорексина (рис. 7), что дало основание сделать предположение о нарушении баланса между синтезом и потреблением орексина. Наблюдаемое восстановление иммунореактивности орексин-содержащих нейронов после КВЧ-облучения можно объяснить, например, восстановлением баланса синтеза и потребления орексина.

Таким образом, позитивный эффект КВЧ-облучения кожи на функции иммунной системы может быть опосредован, в том числе, и через систему орексин-содержащих нейронов.

Известно, что сигнал о воздействии электромагнитных волн крайне высокочастотного диапазона на кожу поступает в различные отделы ЦНС, достигая и нейронов гипоталамуса [13, 48, 49], а иммуномодулирующий эффект КВЧ-облучения кожи может быть опосредован через активацию клеток гипоталамических структур, участвующих в регуляции функций иммунной системы [15]. Полученные результаты конкретизируют это положение, демонстрируя, что позитивный эффект КВЧ-облучения кожи на функции иммунной системы, наблюдаемый различными авторами [45, 46], может быть опосредован, в том числе, и через систему орексин-содержащих нейронов.



По оси абсцисс — уровни срезов мозга согласно атласу Swanson's;

По оси ординат — количество орексин-позитивных клеток на срезе после в/в введения:

- — физиологического раствора, сочетанного с ложным КВЧ-облучением кожи;
- ▨ — физиологического раствора, сочетанного с КВЧ-облучением кожи;
- ▤ — ЛПС (500 мкг/кг), сочетанного с ложным КВЧ-облучением кожи;
- ▧ — ЛПС (500 мкг/кг), сочетанного с КВЧ-облучением кожи

**Рис. 9.** Количество орексин-позитивных нейронов в структурах гипоталамуса на срезах мозга через 6 часов после внутривенного введения ЛПС, сочетанного с КВЧ-облучением кожи:

\* —  $P < 0,05$ ; \*\* —  $P < 0,01$  по сравнению с количеством орексин-позитивных нейронов после внутривенного введения физиологического раствора, сочетанного с ложным КВЧ-облучением кожи;

# —  $P < 0,05$  по сравнению с количеством орексин-позитивных нейронов после внутривенного введения липополисахарида, сочетанного с ложным КВЧ-облучением кожи

## Заключение

Изучение проблемы взаимодействия нервной и иммунной систем — одной из крупных и важных проблем фундаментальной биологии и медицины — последние десятилетия привлекает пристальное внимание исследователей. Этот интерес обусловлен еще и тем обстоятельством, что расшифровка механизмов взаимодействия этих систем является ключом к пониманию патогенеза многих заболеваний различной природы и основой для поиска способов лечения этих заболеваний.

Применение современных технологий позволяет исследовать процессы, протекающие в мозге и иммунной системе, с высокой степенью точности и достаточно масштабно. Например, использование электрофизиологических методов для изучения реакции мозга на антигенный стимул позволяло оценивать факт вовлечения определенных структур или популяций клеток в этот процесс в эксперименте, но анализ алгоритма перестройки работы мозга или его определенных отделов был невозможен. Изучение интенсивности экспрессии маркеров активации нейронов — *c-fos* гена и белка — позволяет определять не только какие структуры, но и какие нейроны активируются при определенных воздействиях, в том числе и после введения антигена. Поскольку *c-Fos* белок при спокойном состоянии животного практически не определяется в нейронах, изучение его появления после определенного раздражения в нейронах, а другие клетки мозга его не экспрессируют, позволяет видеть общую картину — мозаику активации структур мозга и конкретных нейронов, участвующих в этом процессе. Использование Video Test системы и специальных программ делает возможным оценивать не только количество активированных клеток, но и степень активации конкретного нейрона, а также определять характер активированных нейронов по размерам клеток, участвующих в механизмах реализации реакций мозга на те или иные воздействия.

Применение комплекса этих подходов создает возможность сравнительного анализа реакций мозга на антигенные раздражения различной природы, оценивать их общность и различия. Проведенные в этом направлении исследования свидетельствуют о том, что мозг отвечает на парентеральное введение антигена и паттерн этого ответа характерен для реакции на определенный антиген. Например, реакции нейронов и структур гипоталамуса на парентеральное введение липополисахарида отличаются большей интенсивностью по сравнению с реакцией на введение бычьего сывороточного альбумина, то есть после введения ЛПС активируется большее количество нейронов. Вместе с тем реакция конкретных нейронов в ряде структур гипоталамуса увеличивается после введения БСА, т.е. клетка экспрессирует большее количество *c-Fos* белка. После инъекции ЛПС этого не происходит, что еще раз подчеркивает различия степени активации нейронов при введении различных антигенов. Изучение алгоритма активации нейронов гипоталамуса при введении ЛПС, БСА, а также столбнячного анатоксина, позволяет заключить, что реакция мозга на введение определенного антигена характерна («специфична») для конкретного антигена и даже аппликация одного и того же антигена, но в различных дозах, приводит к определенным изменениям паттерна этой реакции. Приведенные данные подтверждают точку зрения Kova'cs K.J. (1998 г.) [43], которая показала, что реакция мозга на применение любого стрессорирующего воздействия «специфична», т.е. определена для каждого

конкретного раздражения, хотя реакция на введение антигена — вариант особый, что влечет за собой необходимость ответа на вопрос о том, с чем связаны эти различия.

По-видимому, экспрессия гена *c-fos* — гена немедленного ответа — во многих нейронах и структурах мозга свидетельствует о поступлении в эти клетки информации, в конкретном случае это информация о введении определенного антигена. Сравнительный анализ уровня продукции *c-fos* мРНК и синтеза *c-Fos* белка — маркера активации клетки, в структурах гипоталамуса, проведенный после внутривенного введения столбнячного анатоксина, показал, что может происходить изменение уровня экспрессии гена только при поступлении определенного сигнала, но эти изменения еще не свидетельствуют о том, что все, реагирующие на поступление сигнала нейроны, активируются, поскольку лишь в части этих клеток происходит изменения синтеза *c-Fos* белка [12]. Вместе с тем именно продукция *c-Fos* белка обуславливает развитие каскада реакций, приводящих к активации клетки, хотя конечная реализация этого каскада реакций зависит, разумеется, и от других составляющих процесса. Таким образом, по-видимому, если экспрессия гена *c-fos* свидетельствует о получении клеткой определенного информационного сигнала и обуславливает возможность последующей активации этой клетки, то синтез *c-Fos* белка говорит о развитии процесса активации.

Введение антигенов различной природы — ЛПС, БСА приводит к развитию комплекса реакций мозга, в который вовлекаются различные структуры гипоталамуса, активируется большее или меньшее количество нейронов, происходит изменение интенсивности синтеза *c-Fos* белка в конкретной клетке.

Сравнительный анализ этих процессов потребовал применения определенных стандартных показателей, которые характеризуют этот процесс в относительных величинах, что позволяет сравнивать степень активации определенных структур или нейронов при различных воздействиях. Именно разработка этих относительных критериев (относительный коэффициент активации, относительная оптическая плотность) позволила провести сравнительную оценку реакций мозга на введение антигенов различной природы и заключить, например, что введение ЛПС приводит к более высокой активации нейронов и структур гипоталамуса по сравнению с реакцией на введение БСА, а также показать, какие структуры преимущественно активируются при действии того или иного антигена.

Показано, что нейроны различной эргичности: адренергические, холинергические, дофаминергические и другие участвуют в механизмах взаимодействия нервной и иммунной систем. Гораздо меньше известно об орексин-содержащих нейронах, открытых сравнительно недавно.

Содержание орексинов в нейронах после антигенного воздействия может меняться, что, очевидно, является результатом дисбаланса между процессом синтеза и потребления данного нейропептида, и проявляется увеличением или снижением количества клеток. Дисбаланс синтеза и утилизации орексинов в гипоталамических структурах наблюдается и при введении антигена (ЛПС), причем увеличение синтеза мРНК препроорексина может коррелировать с повышением или снижением количества орексинов в нейронах. В первом случае, характерном для реакции на введение относительно малых доз ЛПС, повышение синтеза либо полностью компенсирует его затраты, либо синтез несколько превышает потребление; во втором случае происходит снижение коли-

чества орексинов в клетках, несмотря на существенное повышение синтеза мРНК препроорексина (при введении больших доз ЛПС), то есть потребление превышает его синтез. Разумеется, синтез белка количественно неэквивалентен синтезу его гена, но выраженная корреляция этих величин, как правило, наблюдается. Таким образом, введение антигена влечет за собой повышение потребления орексина, которое может быть компенсировано активацией синтеза мРНК, но достаточно часто расход орексинов слишком велик и происходит опустошение нейронов, несмотря на повышение экспрессии гена, и возможно синтеза белка.

Приведенные данные позволяют заключить, что система орексин-содержащих нейронов участвует в механизмах реализации реакций мозга на антигенное воздействие.

Возникает вопрос, возможно ли корректировать эти изменения, применяя физические (волновые) воздействия? Комплексное исследование процессов, протекающих в нервных и иммунных системах при стрессе и введении противовоспалительных препаратов, создало основу для тестирования эффективности терапевтических воздействий, в частности КВЧ-облучения кожи. Облучение электромагнитными волнами крайне высоких частот — терапевтическое воздействие, довольно широко применяемое в медицине, оказалось эффективным при лечении широкого спектра заболеваний. Анализ процессов, происходящих при КВЧ-облучении кожи в нервной и иммунной системах, свидетельствует не только о реальных эффектах, но и механизмах его действия. Следует подчеркнуть, что морфофункциональные характеристики орексин-содержащих нейронов, измененные после введения ЛПС, нормализуются после КВЧ-облучения кожи. Таким образом, волновая форма терапии позволяет существенно влиять, а часто и нормализовать процессы, протекающие в мозге после воздействий различных антигенов.

Принципиально важно подчеркнуть ряд позиций, сформировавшихся в результате изучения молекулярно-клеточных механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем. В частности, углубленный анализ алгоритма активации нейронов и структур гипоталамуса после воздействий антигенного характера продемонстрировал особенности («специфичность») паттерна реакции мозга на конкретное воздействие, что выражается характерной локализацией активированных нейронов и степенью интенсивности активации (по количеству *c-Fos* позитивных клеток), а также уровню синтеза *c-Fos* белка в конкретном нейроне. Кроме того, характерна и мозаика типов нейронов, вовлеченных в механизмы реализации реакций мозга на конкретный стимул, то есть соотношения количества нейронов разных размеров (ассоциативных и релейных), вовлеченных в этот процесс. Сказанное полностью относится и к характеру вовлечения орексин-содержащих нейронов в эти процессы. Существенно подчеркнуть, что это положение касается реакции на антигенные воздействия.

Естественно, возникает вопрос, обусловлены ли эти различия, особенностями вводимого антигена, в частности степенью антигенности вводимого препарата и его химическими свойствами? На этот вопрос нет прямого ответа, хотя в литературе появились исследования, открывающие в перспективе возможность ответа, который, по существу, является важнейшим в раскрытии механизмов взаимодействия нервной и иммунной систем, поскольку фактически речь идет о поиске возможных механизмов и путей притока информации от иммунной системы к нервной. Результаты исследования Goehler L.E. и соавторов (2000 г.) свидетельствуют о воз-

можно участие афферентных парасимпатических путей в передаче информации такого рода. Возможно, речь идет о поступлении в мозг сигналов, отражающих изменение спектра цитокинов, выделяющихся антиген-презентирующими клетками, при воздействии антигена, то есть по существу возможности кодирования этой информации через восприятие сигналов об особенностях спектра цитокинов, секретирующихся при действии определенного антигена. Решение этой задачи сталкивается с несколькими трудностями, преодоление которых настолько сложно, что в течение полувека, то есть с момента формирования нейроиммунофизиологии, как научной дисциплины, ответа на этот вопрос не только не получено, но даже попытки исследований в этом направлении единичны. Вместе с тем, решение этой задачи принципиально не только для получения фундаментальных знаний, но и для клиники, поскольку определение путей притока информации от иммунной системы к нервной позволит избирательно влиять на эти процессы, усиливая или блокируя ее передачу с помощью фармакологических препаратов или других форм воздействия, и корректировать течение заболеваний аллергической, инфекционной и опухолевой природы. Хочется и есть основания надеяться, что решение этой задачи станет возможным в течение ближайшего десятилетия по аналогии с расшифровкой механизмов кодирования и передачи вкусовых и обонятельных сигналов.

#### Список литературы

1. Абрамова Т.В., Перекрест С.В., Новикова Н.С., Лоскутов Ю.В., Шаинидзе К.З., Роджерс В., Корнева Е.А. Морфо-функциональные изменения орексин-содержащих нейронов гипоталамуса при введении липосахаридов, сочетанным с электромагнитным облучением кожи волнами крайне высокой частоты // Вест. СПб. Ун-та. Сер. 11. Медицина. 2009. — Вып. 3. — С. 229—237.
2. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса. — М.: Медицина, 2003. — 166 с.
3. Боголепова И.Н. Стресс и развитие гипоталамуса человека // Медицина, Лен. отд., 1968. 175 с.
4. Гапочка Л.Д., Гапочка М.Г., Корольев А.Ф. и др. Эффекты КВЧ — и микроволнового облучения и на жидкое состояние воды // Вестн. Москов. Универ. — 1994. — Т. 35. — С. 4—6.
5. Девойно Л.В., Ильющенок Р.Ю. Моноэнергетические системы в регуляции иммунных реакций. — Новосибирск, 1983. — 233 с.
6. Девятков Н.Д., Бецкий О.В. Применение электромагнитного излучения низкой интенсивности в биологии и медицине / Под ред. Н.Д. Девяткова. — М.: ИРЭ АН СССР, 1985. — 257 с.
7. Девятков Н.Д., Плетнёв С.Д., Чернов З.С. и др. Воздействие низкоэнергетического импульсного КВЧ- и СВЧ-излучения наносекундной длительности с большой пиковой мощностью на биологические структуры (злокачественные образования) // Докл. АН СССР. — 1994. — Т. 336, №6. — С. 826—829.
8. Игнашева Л.П., Галкин В.В., Голант М.Б. и др. Воздействие низко-интенсивного миллиметрового облучения на репопуляцию потенциальных гемопоэтических стволовых клеток // Миллиметровые волны в медицине / Под ред. Девяткова Н.Д., Бецкого О.В. ИРЕ ВНК КВЧ. — М.: Логос, 1991. — С. 201—205.
9. Казакова Т.Б., Новикова Н.С., Корнева Е.А. Структура и функции системы орексин-содержащих нейронов мозга // Росс. Физ. Ж. им. И.М. Сеченова. — 2006. — Т. 92, №6. — С. 677—691.
10. Корнева Е.А. Иммунофизиология — становление и основные тенденции развития // Патогенез. — 2007а. — №1—2. — С. 49—59.
11. Корнева Е.А. О влиянии локального разрушения структур заднего гипоталамуса на интенсивность синтеза белков крови и органов у кроликов // Росс. Физ. Ж. им. И.М. Сеченова. — 1969. — Т. 55. — С. 93—98.
12. Корнева Е.А., Казакова Т.Б., Носов М.А. Экспрессия с-fos мРНК и с-Fos-подобных белков в клетках гипоталамических структур при введении антигена // Аллергология и иммунология. — 2001. — Т. 1, №1. — С. 37—44.
13. Корнева Е.А., Новикова Н.С., Абрамова Т.В., Перекрест С.В., Роджерс В. Влияние КВЧ-облучения кожи на интенсивность активации клеток гипоталамических структур, индуцированную введением циклофосфамида // Нефрология. — 2006. — Т. 10, №3. — С. 74—79.
14. Корнева Е.А., Рыбакина Е.Г., Шанин С.Н., Казакова Т.Б. Клеточно-молекулярные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем при стрессе // Достижения в области экспериментальной биологии и медицины. ИЭМ на рубеже тысячелетий. — СПб.: Наука, 2000. — С. 332—353.
15. Корнева Е.А., Хай Л.М. Влияние разрушения участков гипоталамической области на процесс иммуногенеза // Физиол. Журн. СССР. — 1963. — Т. 49, №1. — С. 42—48.
16. Корнева Е.А., Шекоян В.А. // Регуляция защитных функций организма. — Л., 1982. — 138 с.
17. Лесников В.А., Аджиева С.Б., Исаева Е.Н. Гипоталамическая модуляция гемопоэтической функции костного мозга // Сб. I Всесоюз. Иммунол. Съезда. Тез. 1. — 1989. — Т. 1. — С. 331.
18. Лушников К.В., Гапеев А.В., Чемерис Н.К. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот на иммунную систему и системную регуляцию гомеостаза // Радиационная биология, радиоэкология. — 2002. — Т. 42, №5. — С. 533—545.
19. Перекрест С.В., Абрамова Т.В., Новикова Н.С. Сравнительный анализ реакции орексинсодержащих нейронов гипоталамуса крысы при введении различных доз липополисахарида // Российский Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2009. — Т. 95, №12. — С. 1336—1345.
20. Перекрест С.В., Гаврилов Ю.В., Абрамова Т.В., Новикова Н.С., Корнева Е.А. Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы (по экспрессии с-fos гена) // Медицинская иммунология. — 2006. — Т. 8, №5—6. — С. 631—636.
21. Перекрест С.В., Шаинидзе К.З., Лоскутов Ю.В., Абрамова Т.В., Новикова Н.С., Корнева Е.А. Иммунореактивность орексин-содержащих нейронов гипоталамуса и уровень экспрессии гена преорексина в них после введения ЛПС // Российский Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2011. — Т. 97, №6. — С. 573—579.
22. Плетнёв С.Д., Девятков Н.Д., Голант М.Б. и др. КВЧ облучение в клинической онкологии // Отличительные характеристики медикобиологического использования миллиметровых волн. ИРЕ. АН СССР / Под ред. Девяткова Н.Д., Голант М.Б., Бецкого О.В. — М.: Логос, 1994. — С. 133—144.
23. Ammon S., Holmqvist T., Shariatmadari R., Oonk H.B., Detheux M., Parmentier M., Akerman K.E.O., Kukkonen J.P. Distinct recognition of OX1 and OX2 receptors by orexin peptides // J. Pharmacol Exp Ther. — 2003. — №305. — P. 507—514.
24. Baadsgaard O., Klang T. Immune regulation in allergic and irritant skin reactions // Int. J. Dermatol. — 1991. — Vol. 30. — P. 161—172.
25. Beeskei C., Riediger H., Hernadfalvy D.A., Lutz T.A., Langhans W. Inhibitory effects of lipopolysaccharide on hypothalamic nuclei implicated in the control of food intake // Brain. Behav. Immun. — 2008. — Vol. 22, №1. — P. 56—64.
26. Berridge C.W., Espana R.A. Hypocretins: waking arousal. or action // Neuron. — 2005. V.46, №5. — P. 696—698.
27. Betskii O.V. On the mechanisms of interaction of low-intensity millimeter waves with biological objects // Radiophysics and Quantum Electronics. — 1994. — Vol. 37. — Is.1. — P. 16—22.
28. Beuckmann C., Yanagisawa M. Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep/wake regulation // J. Mol. Med. — 2002. — Vol. 80, №6. — P. 329—342.
29. Cano G., Sved A.F., Rinamen L., Rabin B.S., Card J.R. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing // J. Comp. Neurol. — 2001. — Vol. 439. — P. 1—18.
30. Chen G., McCuskey R.S., Reichlin S. Blood interleukin-6 and tumour necrosis factor- $\alpha$  elevation after intracerebroventricular injection of Escherichia coli endotoxin in the rats is determined by two opposing factors: peripheral induction by LPS transferred from brain to blood and inhibition of peripheral response by a brain-mediated mechanism // NeuroImmunoModulation. — 2000. — Vol. 8. — P. 59—69.
31. Denes A., Boldogkoi Z., Uherezky G et al. Central autonomic control of the bone marrow: Multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus // Neuroscience. — 2005. — Vol. 25. — P. 1—17.
32. Gaykema R.P. A., Goehler L.E., Armstrong C.B., Khorasand J., Maier S.F., Watkins L.R. Differential FOS expression in rat brain induced by lipopolysaccharide and staphylococcal enterotoxin B // Neuroimmunomodulation. — 1999. — Vol. 6. — P. 220—226.

33. Gaykema R.P., Park S.M., McKibbin C.R., Goehler L.E. Lipopolysaccharide suppresses activation of the tuberomammillary histaminergic system concomitant with behavior: a novel target of immune-sensory pathways // *Neuroscience*. — 2008. — Vol. 152, №1. — P. 273–287.
34. Gaykema R.P.A., Goehler L.E. Lipopolysaccharide challenge-induced suppression of Fos in hypothalamic orexin neurons: Their potential role in sickness behavior // *Brain, Behavior, and Immunity*. — 2009. — Vol. 23. — P. 926–930.
35. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen K. Staphylococcal enterotoxin B induces fever, brain c-Fos expression, and serum corticosterone in rats // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. 1434–R 439.
36. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen M.K. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway // *Autonomic Neuroscience: Basic and clinical*. — 2000. — Vol. 85. — P. 49–59.
37. Hall N.R., Goldstein A.L. Neurotransmitters and host defense // *Neural modulation of immunity* / Ed. R. Guillemin et al. — New York, 1985. — P. 143–156.
38. Hanisch U.K., Seto D., Qurion R. Modulation of hippocampal acetylcholine release: a potent central action of interleukin-2 // *Neurosci.* — 1993. — Vol. 13. — P. 3368–3374.
39. Hervieu G.J., Cluderay J.E., Harrison D.C., Roberts J.C., Leslie R.A. Gene expression and protein distribution of the orexin-1 receptor in the rat brain and spinal cord // *Neurosci.* — 2001. — Vol. 103, №3. — P. 777–797.
40. Jackson A.T.K. Chemical specificity of endotoxin-induced c-fos expressing neurons in the rat hypothalamus // *M Sc Thesis Dept. Physiology Univ. Manitoba April 1999*.
41. Kohlmeier K.A., Inoue T., Leonard C.S. Hypocretin/orexin peptide signaling in the ascending arousal system: elevation of intracellular calcium in the mouse dorsal raphe and laterodorsal tegmentum // *J. Neurophysiol.* — 2004. — Vol. 92, №1. — P. 221–235.
42. Konsman J.P., Kelley K., Dantzer R. Temporal and spatial relationships between lipopolysaccharide-induced expression of Fos, interleukin-1 beta and inducible nitric oxide synthase in rat brain // *Neuroscience*. — 1999. — 89. — P. 535–548.
43. Kovacs K.J., Sawchenko P.E. Glucocorticoid negative feedback is exerted selectively on vasopressin gene transcription in parvocellular eurosecretory neurons // *Soc. Neurosci. Abstr.* — 1997. — Vol. 27.7F. — P. 797–798.
44. Larsson K.P., Peltonen H.M., Bart G., Louhivuori L.M., Penttonen A., Antikainen M., Kukkonen J.P., Akerman K.E.O. Orexin-A-induced Ca<sup>2+</sup> entry: evidence for involvement of TRPC channels and protein kinase C regulation // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280. — P. 1771–1781.
45. Logani M.K., Ziskin M.C. Millimeter waves enhance delayed-type hypersensitivity in mouse skin // *Electro and magnetobiology*. 1999. — Vol. 18. — P. 165–176.
46. Makar V.R., Logani M.K., Bhanushall A., Kataoka M., Ziskin M.C. Effect of millimeter waves on natural killer cell activation // *Bioelectromagnetics*. 2005. — Vol. 26. — P. 10–13.
47. Nance D.M., Greenberg A.H., Jackson A.T.K. Central catecholamine involvement in the hypothalamic induction of c-fos after endotoxin treatment // *Society Neuroscience Nov.* — San Diego, 1995. CA 45.
48. Novikova N., Kazakova T., Rogers V., Korneva E. C-fos gene expression induced in cells in specific hypothalamic structures by noxious mechanical stimulation and its modification by exposure of the skin to extremely high frequency irradiation // *Neuroendocrinology Letters*. — 2002. — Vol. 23, №4. — Aug. — P. 307–312.
49. Novikova N.S., Perekrest S.V., Rogers V., Korneva E.A. Morphometric Analysis of Hypothalamic Cells Expressing c-Fos Gene After Exposure to Movement Restriction and EHF-irradiation // *J. Pathophysiology*. — 2008. — Vol. 15. — P. 19–24.
50. Oladehin A., Blatteis C.M. Lipopolysaccharide-induced fos expression in hypothalamic nuclei of neonatal rats // *Neuroimmunomodulation*. — 1995. — Vol. 2. — P. 282–289.
51. Park S.-M., Gaykema R.P.A., Goehler L.E. How does immune challenge inhibit ingestion of palatable food? Evidence that systemic lipopolysaccharide treatment modulates key nodal points of feeding neurocircuitry // *Brain Behav. Immun.* — 2008. — Vol. 22, №8. — P. 1160–1172.
52. Perekrest S.V., Abramova T.V., Novikova N.S., Loskutov Yu.V., Rogers V.J., Korneva E.A. Changes in immunoreactivity of Orexin-A-Positive Neurons after an Intravenous Lipopolysaccharide injection // *Medical Science Monitoring*. — 2008. — Vol. 14, №7. — P. BR127–133.
53. Peyron C., Tighe D.K., van den Pol A.N., de Lecea L., Heller H.C., Sutcliffe J.G., Kilduff T.S. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems // *J. Neuroscience*. — 1998. — Vol. 18, №23. — P. 9996–10015.
54. Raber J., Bloom F.E. IL-2 induces vasopressin release from hypothalamus and the amygdala. Role of nitric oxide-mediated signaling // *J. Neurosci.* — 1994. — Vol. 14. — P. 6187–6195.
55. Radziewsky A., Rojavin M., Cowan A., Alekseev S.I., Ziskin M.C. Hypoalgesic effect of millimeter waves in mice: dependence on the site of exposure // *Life Sci.* — 2000. — Vol. 21. — P. 2101–2111.
56. Randeve H.S., Karteris E., Grammatopoulos D., Hillhouse E.W. Expression of orexin-A and functional orexin type 2 receptors in the human adult adrenals: implications for adrenal function and energy homeostasis. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4808–4813.
57. Rojavin M.A., Cowan A., Radziewsky A.A., Ziskin M.C. Antipruritic effect of millimeter-waves in mice: evidence for opioid involvement // *Life Sci.* — 1998. — Vol. 63, №18. — P. 251–257.
58. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R.M., Tanaka H., Williams S.C., Rickson J.A., Kozlowski G.P., Wilson S., Arch J.R.S., Buckingham R.E., Haynes A.C., Carr S.A., Annan R.S., McNulty D.E., Liu W.-S., Terrett J.A., Elshourbagy N.A., Bergsma D.J., Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behaviour // *Cell*. — 1998. — Vol. 92. — P. 573–585.
59. Shanin S.N., Rybakina E.G., Novikova N.N., Kozinets I.A., Rogers V.J., Korneva E.A. Natural killer cell cytotoxic activity and c-Fos protein synthesis in rat hypothalamic cells after painful electric stimulation of the hind limbs and EHF irradiation of the skin // *Med. Sci. Monit.* — 2005. — Vol. 11, №9. — P. 309–315.
60. Spinazzi R., Rucinski M., Neri G., Malendowicz L.K., Nussdorfer G.G. Preproorexin and orexin receptors are expressed in cortisol-secreting adrenocortical adenomas, and orexins stimulate in vitro cortisol secretion and growth of tumor cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 3544–3549.
61. Steidl U., Bork S., Schaub S., Selbach O., Seres J., Aivado M., Schroeder Th., Rohr U.-P., Fenk R., Kliszewski S., Maercker Ch., Neubert P., Bornstein S.R., Haas H.L., Kobbe G., Tenen D.G., Haas R., Kronenwett R. Primary human CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells express functionally active receptors of neuromediators // *Blood*. — 2004. — Vol. 104. — P. 81–88.
62. Swanson L.W. Brain maps III. Structure of the rat brain // *Trd. rev. ed.* — San-Diego. Cal. USA: Elsevier acad. Press, 2004. — 183 p.
63. Taheri S., Sunter D., Dakin C., Moyes S., Seal L., Gardiner J., Rossi M., Ghatei M., Bloom S. Diurnal variation in orexin A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the rat central nervous system // *Neurosci. Letters*. — 2000. — Vol. 279. — P. 109–112.
64. Trivedi P., Yu H., MacNeil D.J., Van der Ploeg L.H.T., Guan X.-M. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain // *FEBS Lett.* — 1998. — Vol. 438. — P. 71–75.
65. Turrin N.P., Gayle D., Ilyin S.E., Flynn M.C., Langhans W., Plata-Salame'n C.R. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine mRNA induction in the periphery and brain following intraperitoneal administration of bacterial lipopolysaccharide // *Brain Res. Bull.* — 2001. — Vol. 54. — P. 443–453.
66. Van den Pol A.N. Hypothalamic hypocretin (orexin): robust innervation of the spinal cord // *J. of Neurosci.* — 1999. — Vol. 19, №8. — P. 3171–3182.
67. Wenner M., Kawamura N., Ishikawa T. Reward linked to increased natural killer cell activity in rats // *Neuroimmunomodulation*. — 2000. — Vol. 7. — P. 1–5.
68. Willie J.T., Chemelli R.M., Sinton C.M., Yanagisawa M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness // *Annu. Rev. Neurosci.* — 2001. — Vol. 24. — P. 429–458.
69. Wrona D., Trojnar W. Chronic electrical stimulation of the lateral hypothalamus increases natural killer cell cytotoxicity in rats // *J. Neuroimmunol.* — 2003. — Vol. 141. — P. 20–29.
70. Yokoyama Ch., Sasaki. Regional expression of c-Fos-like immunoreactivity in rat cerebral cortex after stress; restraint and intraperitoneal lipopolysaccharide // *Brain Res.* — 1999. — Vol. 816. — P. 267–275.
71. Zhang S., Blache D., Vercoe P.E., Adam C.L., Blackberry M.A., Findlay P.A., Eidne K.A., Martin G.B. Expression of orexin receptors in the brain and peripheral tissues of the male sheep // *Regul. Pept.* — 2005. — Vol. 124. — P. 81–87.
72. Ziolkowska A., Spinazzi R., Albertin G., Nowak M., Malendowicz L.K., Tortorella C., Nussdorfer G.G. Orexins stimulate glucocorticoid secretion from cultured rat and human adrenocortical cells, exclusively acting via the OX1 receptor // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2005. — Vol. 96. — P. 423–429.

## References

1. Abramova T.V., Perekrest S.V. S.V., Novikova N.S., Loskutov Ju.V., Shainidze K.Z., Rodzhers V., Korneva E.A. Morpho-functional changes of orexin-containing neurons of the hypothalamus when administered lipopolysaccharide, is combined with electromagnetic radiation of extremely high waves skin // Vest. S.-Peterb. Un-ta Ser. 11. Medicina. 2009. Vyp. 3. S. 229–237.
2. Akmaev I.G., Grinevich V.V. Neyroimmunoendokrinologiya of hypothalamus // Medicina. 2003. 166 s.
3. Bogolepova I.N. Structure and development the human hypothalamus // Medicina, Len.otd., 1968. 175 s.
4. Gapochka L.D., Gapochka M.G., Korolov A.F. i dr. Effects of EHF — and microwave irradiation and liquid water // Vestn.Moskov. Univer. M. 1994. T. 35. S. 4–6.
5. Devojno L.V., Il'juchenok R.Ju. Monoergic systems in the regulation of immune responses // Novosibirsk. 1983. 233 s.
6. Devjatkov N.D., Beckij O.V. Application of low intensity electromagnetic radiation in biology and medicine Pod red. N.D. Devjatkov M. IRJe AN SSSR. 1985. 257s.
7. Devjatkov N.D., Pletnjov S.D., Chernov Z.S. i dr. Impact of low-energy pulsed EHF and microwave radiation of nanosecond duration with high peak power on biological structures (malignant tumors) // Dokl. AN SSSR. 1994. T. 336. №6. S. 826–829.
8. Ignasheva L.P., Galkin V.V., Golant M.B. i dr. Exposure to low-intensity millimeter wave irradiation on the repopulation potential of hematopoietic stem cells // Millimetrovye volny v medicine. Pod red. Devjatkov N.D., Beckogo O.V. IRE VNK KVCh. M. Logos. 1991. S. 201–205.
9. Kazakova T.B., Novikova N.S., Korneva E.A. E.A. Structure and function of orexin-containing neurons in the brain. // Ross. Fiz. Zh. im. I.M.Sechenova». 2006. T. 92. №6. S. 677–691.
10. Korneva E.A. Immunophysiology — formation and development trends // Patogenez.2007a. №1–2. S. 49–59.
11. Korneva E.A. On the influence of local destruction of structures of the posterior hypothalamus on the intensity of protein synthesis, blood and organs in rabbits // «Ross. Fiz. Zh. im. I.M.Sechenova». 1969. T. 55. №. S. 93–98.
12. Korneva E.A., Kazakova T.B., Nosov M.A. Expression of c-fos mRNA and c-Fos- like proteins in cells hypothalamic structures when administered antigen // Allergologija i immunologija. 2001. T. 1. №1. S. 37–44.
13. Korneva E.A., Novikova N.S., Abramova T.V., Perekrest S.V. S.V., Rodzhers V. The influence of EHF-irradiation of the skin on the intensity of the cellular activation of hypothalamic structures. induced by administration of cyclophosphamide // Nefrologija. 2006. T. 10. №3. S. 74–79.
14. Korneva E.A., Rybakina E.G., Shanin S.N., Kazakova T.B. Cell-molecular mechanisms of interaction of the nervous and immune systems under stress: v kn: «Dostizhenija v oblasti jeksperimental'noj biologii i mediciny. IJeM na rubezhe tysjacheletij». «Nauka». S.-Peterburg. 2000. S. 332–353.
15. Korneva E.A., Haj L.M. Influence of fracture sites hypothalamic area on the process immunogenesis // Fiziol. Zhurn. SSSR 1963. T. 49. №1. S. 42–48.
16. Korneva E.A., Shekojan V.A. Regulation of immune function L.1982. 138c.
17. Lesnikov V.A., Adzhieva S.B., Isaeva E.N. Hypothalamic modulation of hematopoietic function of bone marrow // Sb. I Vsesojuz. Immunol. S#ezda. Tez. l. M.1989. T. 1. S.
18. Lushnikov KV., Gapeev AV., Chemeris NK. Effect of electromagnetic radiation of extremely high frequency on the immune system and systemic regulation of homeostasis // Radiacionnaja biologija, radiojokologija. 2002. T. 42. №5. S. 533–545.
19. Perekrest S.V., Abramova T.V., Novikova N.S. Comparative analysis of the reaction oreksinsoderzhaschih rat hypothalamic neurons upon administration of different doses of lipopolysaccharide // Rossijskij Fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova. T.95. №12. 2009. S. 1336–1345.
20. Perekrest S.V., Gavrilo Ju.V., Abramova T.V., Novikova N.S., Korneva E.A. Cell activation of hypothalamic structures when administered antigens of different nature (for expression of c-fos gene) // Medicinskaja immunologija. 2006. T. 8. №5–6. S. 631–636.
21. Perekrest S.V., Shainidze K.Z., Loskutov Ju.V., Abramova T.V., Novikova N.S., Korneva E.A. Immunoreactivity orexin-containing neurons of the hypothalamus and the level of gene expression preprooreksina therein after administration of LP // Rossijskij Fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova. 2011. T. 97, №6. S. 573–579.
22. Pletnjov S.D., Devjatkov N.D., Golant M.B. i dr., EHF irradiation of Clinical Oncology // v: Otlichitel'nye harakteristiki medikobiologicheskogo ispol'zovanija millimetrovoh voln // IRE. AN SSSR. Moskva. Logos. Red. Devjatkov N.D., Golant M.B., Beckij O.V., 1994. S. 133–144.
23. Ammoun S., Holmqvist T., Shariatmadari R., Onk H.B. Detheux M., Parmentier M., Akerman K.E.O., Kukkonen J.P. Distinct recognition of OX1 and OX2 receptors by orexin peptides // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. №305: 507–514.
24. Baadsgaard O., Klang T. Immune regulation in allergic and irritant skin reactions // Int. J. Dermatol. 1991; 30: 161–172.
25. Beeskei C., Riediger H., Hernadfalvy D.A., Lutz T.A., Langhans W. Inhibitory effects of lipopolysaccharide on hypothalamic nuclei implicated in the control of food intake. // Brain. Behav. Immun. 2008; 22, №1: 56–64.
26. Berridge C.W., Espana R.A. Hypocretins: waking arousal. or action // Neuron. 2005;46, №5: 696–698.
27. Betskij O.V. On the mechanisms of interaction of low-intensity millimeter waves with biological objects // Radiophysics and Quantum Electronics. 1994; 37. Is.1: 16–22
28. Beuckmann C., Yanagisawa M. Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep/wake regulation // J. Mol. Med. 2002; 80, №6: 329–342.
29. Cano G., Sved A.F., Rinamen L., Rabin B.S., Card J.R. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing // J. Comp. Neurol. 2001; 439: 1–18.
30. Chen G., McCuskey RS., Reichlin S. Blood interleukin-6 and tumour necrosis factor- $\alpha$  elevation after intracerebroventricular injection of Escherichia coli endotoxin in the rats is determined by two opposing factors: peripheral induction by LPS transferred from brain to blood and inhibition of peripheral response by a brain-mediated mechanism // NeuroImmunoModulation. 2000; 8: 59–69.
31. Denes A., Boldogkoi Z., Uherezky G et al. Central autonomic control of the bone marrow: Multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus // Neuroscience. 2005; 25: 1–17.
32. Gaykema R.P. A., Goehler L.E., Armstrong C.B., Khor sand J., Maier S.F., Watkins L.R. Differential FOS expression in rat brain induced by lipopolisaccharide and staphylococcal enterotoxin B // Neuroimmunomodulation. 1999; 6: 220–226.
33. Gaykema R.P., Park S.M., McKibbin C.R., Goehler L.E. Lipopolysaccharide suppresses activation of the tuberomammillary histaminergic system concomitant with behavior: a novel target of immune-sensory pathways // Neuroscience. 2008; 152, №1: 273–287.
34. Gaykema R.P.A., Goehler L.E. Lipopolysaccharide challenge-induced suppression of Fos in hypothalamic orexin neurons: Their potential role in sickness behavior // Brain, Behavior, and Immunity. 2009; 23: 926–930.
35. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen K. Staphylococcal enterotoxin B induces fever, brain c-Fos expression, and serum corticosterone in rats // Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 2001; 280: 1434–R'439.
36. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen M K. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway // Autonomic Neuroscience: Basic and clinical. 2000; 85: 49–59.
37. Hall N.R., Goldstein A.L. Neurotransmitters and host defense // Neural modulation of immunity / Ed. R. Guillemin et al. — New York, 1985: 143–156.
38. Hanisch U.K., Seto D., Qurion R. Modulation of hippocampal acetylcholine release: a potent central action of interleukin-2 // Neurosci. 1993; 13: 3368–3374.
39. Hervieu G.J., Cluderay J.E., Harrison D.C., Roberts J.C., Leslie R.A. Gene expression and protein distribution of the orexin-1 receptor in the rat brain and spinal cord // Neurosci. 2001; 103, №3: 777–797.
40. Jackson A.T.K. Chemical specificity of endotoxin-induced c-fos expressing neurons in the rat hypothalamus // M Sc Thesis Dept. Physiology Univ. Manitoba April 1999.
41. Kohlmeier K.A., Inoue T., Leonard C.S. Hypocretin/orexin peptide signaling in the ascending arousal system: elevation of intracellular calcium in the mouse dorsal raphe and laterodorsal tegmentum // J. Neurophysiol. 2004; 92, №1: 221–235.
42. Konsman JP., Kelley K., Dantzer R. Temporal and spatial relationships between lipopolysaccharide-induced expression of Fos, interleukin-1 beta and inducible nitric oxide synthase in rat brain // Neuroscience. 1999. — 89: 535–548.

43. Kovacs K.J., Sawchenko P.E. Glucocorticoid negative feedback is exerted selectively on vasopressin gene transcription in parvocellular eusecretory neurons // *Soc. Neurosci. Abstr.* 1997; 27.7F: 797–798.
44. Larsson K.P., Peltonen H.M., Bart G., Louhivuori L.M., Penttonen A., Antikainen M., Kukkonen J.P., Akerman K.E.O. Orexin-A-induced Ca<sup>2+</sup> entry: evidence for involvement of TRPC channels and protein kinase C regulation // *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 1771–1781.
45. Logani M.K., Ziskin M.C. Millimeter waves enhance delayed-type hypersensitivity in mouse skin // *Electro and magnetobiology.* 1999; 18: 165–176.
46. Makar V.R., Logani M.K., Bhanushall A., Kataoka M., Ziskin M.C. Effect of millimeter waves on natural killer cell activation // *Bioelectromagnetics.* 2005; 26: 10–13.
47. Nance D.M., Greenberg A.H., Jackson A.T.K. Central catecholamine involvement in the hypothalamic induction of c-fos after endotoxin treatment // *Society Neuroscience Nov. — San Diego, 1995.* CA 45.
48. Novikova N., Kazakova T., Rogers V., Korneva E. C-fos gene expression induced in cells in specific hypothalamic structures by noxious mechanical stimulation and its modification by exposure of the skin to extremely high frequency irradiation // *Neuroendocrinology Letters.* 2002; 23, №4. Aug.: 307–312.
49. Novikova N.S., Perekrest S.V., Rogers V., Korneva E.A. Morphometric Analysis of Hypothalamic Cells Expressing c-Fos Gene After Exposure to Movement Restriction and EHF-irradiation // *J. Pathophysiology.* 2008; 15: 19–24.
50. Oladehin A., Blatteis C.M. Lipopolysaccharide-induced fos expression in hypothalamic nuclei of neonatal rats // *NeuroImmuno-Modulation.* 1995; 2: 282–289.
51. Park S.-M., Gaykema R.P.A., Goehler L.E. How does immune challenge inhibit ingestion of palatable food? Evidence that systemic lipopolysaccharide treatment modulates key nodal points of feeding neurocircuitry // *Brain Behav. Immun.* 2008; 22, №8: 1160–1172.
52. Perekrest S.V., Abramova T.V., Novikova N.S., Loskutov Yu.V., Rogers V.J., Korneva E.A. Changes in immunoreactivity of Orexin-A-Positive Neurons after an Intravenous Lipopolysaccharide injection // *Medical Science Monitoring.* 2008; 14, №7: BR127–133.
53. Peyron C., Tighe D.K., van den Pol A.N., de Lecea L., Heller H.C., Sutcliffe J.G., Kilduff T.S. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems // *J. Neuroscience.* 1998; 18, №23: 9996–10015.
54. Raber J., Bloom F.E. IL-2 induces vasopressin release from hypothalamus and the amygdale. Role of nitric oxide-mediated signaling // *J. Neurosci.* 1994; 14: 6187–6195.
55. Radziewsky A., Rojavin M., Cowan A., Alekseev S.I., Ziskin M.C. Hypoalgesic effect of millimeter waves in mice: dependence on the site of exposure // *Life Sci.* 2000; 21: 2101–2111.
56. Randevo H.S., Karteris E., Grammatopoulos D., Hillhouse E.W. Expression of orexin-A and functional orexin type 2 receptors in the human adult adrenals: implications for adrenal function and energy homeostasis. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4808–4813.
57. Rojavin M.A., Cowan A., Radziewsky A.A., Ziskin M.C. Antipruritic effect of millimeter-waves in mice: evidence for opioid involvement // *Life Sci.* 1998; 63, №18: 251–257.
58. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R.M., Tanaka H., Williams S.C., Rickson J.A., Kozlowski G.P., Wilson S., Arch J.R.S., Buckingham R.E., Haynes A.C., Carr S.A., Annan R.S., McNulty D.E., Liu W.-S., Terrett J.A., Elshourbagy N.A., Bergsma D.J., Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behaviour // *Cell.* 1998; 92: 573–585.
59. Shanin S.N., Rybakina E.G., Novikova N.N., Kozinets I.A., Rogers V.J., Korneva E.A. Natural killer cell cytotoxic activity and c-Fos protein synthesis in rat hypothalamic cells after painful electric stimulation of the hind limbs and EHF irradiation of the skin // *Med. Sci. Monit.* 2005; 11, №9: 309–315.
60. Spinazzi R., Rucinski M., Neri G., Malendowicz L.K., Nussdorfer G.G. Preproorexin and orexin receptors are expressed in cortisol-secreting adrenocortical adenomas, and orexins stimulate in vitro cortisol secretion and growth of tumor cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 3544–3549.
61. Steidl U., Bork S., Schaub S., Selbach O., Seres J., Aivado M., Schroeder Th., Rohr U.-P., Fenk R., Kliszewski S., Maercker Ch., Neubert P., Bornstein S.R., Haas H.L., Kobbe G., Tenen D.G., Haas R., Kronenwett R. Primary human CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells express functionally active receptors of neuromediators // *Blood.* 2004; 104: 81–88.
62. Swanson L.W. Brain maps III. Structure of the rat brain // *Trd. rev. ed. — San-Diego, Cal. USA: Elsevier acad. Press, 2004.* — 183 p.
63. Taheri S., Sunter D., Dakin C., Moyes S., Seal L., Gardiner J., Rossi M., Ghatei M., Bloom S. Diurnal variation in orexin A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the rat central nervous system // *Neurosci. Letters.* 2000; 279: 109–112.
64. Trivedi P., Yu H., MacNeil D.J., Van der Ploeg L.H.T., Guan X.-M. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain // *FEBS Lett.* 1998; 438: 71–75.
65. Turrin N.P., Gayle D., Ilyin S.E., Flynn M.C., Langhans W., Plata-Salame'n C.R. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine mRNA induction in the periphery and brain following intraperitoneal administration of bacterial lipopolysaccharide // *Brain Res. Bull.* 2001; 54: 443–453.
66. Van den Pol A.N. Hypothalamic hypocretin (orexin): robust innervation of the spinal cord // *J. of Neurosci.* 1999; 19, №8: 3171–3182.
67. Wenner M., Kawamura N., Ishikawa T. Reward linked to increased natural killer cell activity in rats // *NeuroImmuno-Modulation.* 2000; 7: 1–5.
68. Willie J.T., Chemelli R.M., Sinton C.M., Yanagisawa M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness // *Annu. Rev. Neurosci.* 2001; 24: 429–458.
69. Wrona D., Trojnar W. Chronic electrical stimulation of the lateral hypothalamus increases natural killer cell cytotoxicity in rats // *J. Neuroimmunol.* 2003; 141: 20–29.
70. Yokoyama Ch., Sasaki. Regional expression of c-Fos-like immunoreactivity in rat cerebral cortex after stress; restraint and intraperitoneal lipopolysaccharide // *Brain Res.* 1999; 816: 267–275.
71. Zhang S., Blache D., Vercoe P.E., Adam C.L., Blackberry M.A., Findlay P.A., Eidne K.A., Martin G.B. Expression of orexin receptors in the brain and peripheral tissues of the male sheep // *Regul. Pept.* 2005; 124: 81–87.
72. Ziolkowska A., Spinazzi R., Albertin G., Nowak M., Malendowicz L.K., Tortorella C., Nussdorfer G.G. Orexins stimulate glucocorticoid secretion from cultured rat and human adrenocortical cells, exclusively acting via the OX1 receptor // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005; 96: 423–429.

## ***Antigen-induced responses of the brain and some of the molecular mechanisms of their realization***

**Korneva E.A., Novikova N.C., Shaniidze K.Z., Perekrest C.V.**