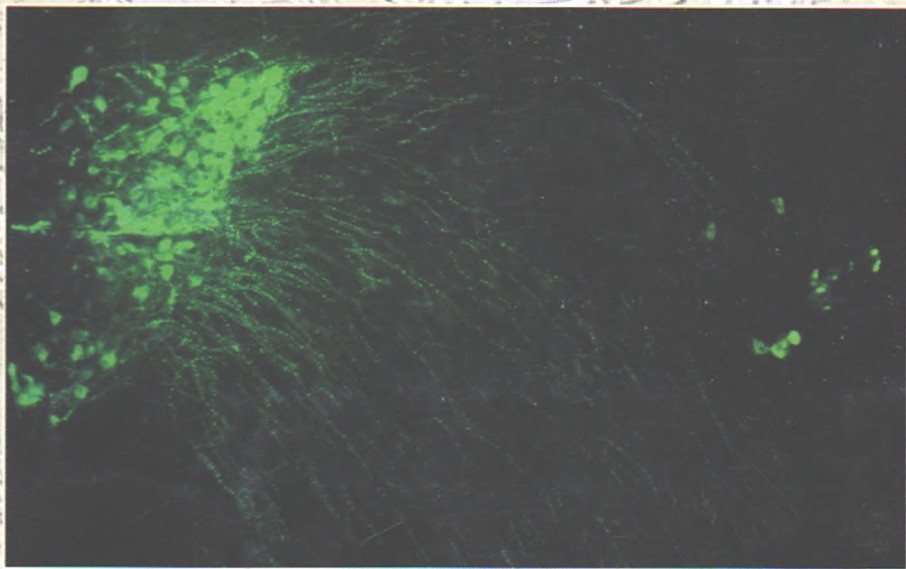


Асоціація патологів України  
Запорізький державний медичний університет

# ПАТОЛОГІЯ

Том. 1, № 1  
2004



Видавництво ЗДМУ  
Запоріжжя, 2004

## Лекції

В.А.Туманский

Сепсис: классическая патологоанатомическая доктрина, патофизиология и современная клиническая концепция

## Огляди літератури

А.В.Абрамов, Ю.М.Колесник

Иммуномодулирующие свойства гипоталамических нейропептидов

## На вістрі науки

Г.Г.Скибо

Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга

## Експериментальні дослідження

І.В.Чекмарьова, Ю.Б.Чайковський

Морфометричне дослідження тимусу за умов травматичного ушкодження периферійного нерва та дії імунодепресанту

В.Н.Запорожан, Б.А.Насибуллин,

Е.Л.Холодкова, Д.М.Пыхтеев

Морфологические изменения кожи мышей, выявляемые при введении фетальной ткани печени

Ю.М.Колесник, Ю.В.Лебедь,

М.А.Орловский, А.В.Абрамов

Морфофункциональная характеристика вазопрессинергической системы гипоталамуса в онтогенезе

А.Ф.Яковцова, Р.С.Назарян, В.В.Гаргин

Рівень активності апоптозу у тканинах пародонту при утворенні експериментальної несбалансованості фактичного раціону

Б.А.Насибуллин, А.И.Гоженко

К вопросу структурно-функциональных коррелятов гомеостатической стабильности функций сенсомоторной коры головного мозга крыс

М.А.Орловский

Закономерности формирования гипергликемии при экспериментальном сахарном диабете

И.В.Сидорова

Сравнительная оценка противоишемического действия антиоксидантов ряда 4-гидразинохиназолина, эмоксипина, тиотриазолина в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения

О.М.Иванова, В.П.Терещенко,

Т.Г.Козлова, О.М.Науменко

Амілоїдоз слизової оболонки носа у хворих на хронічний риніт - учасників ліквідації наслідків чорнобильської катастрофи

## Lectures

4 V.A. Tumansky

Sepsis: classical pathologoanatomic doctrine, pathophysiology and modern clinical conception

## Literature review

14 A.V. Abramov, Ju.M. Kolesnik

Immunomodulatory properties of the hypothalamic neuropeptides

## Latest news of science

22 G.G. Skibo

Application of different experimental models for study of cellular mechanisms of ischemic brain injury

## Experimental research

31 I.V. Chekmaryova, Ju.B. Chaykovsky

Morphometrical research of thymus after traumatic damage of the peripheral nerve and action of immunosuppressive drug

34 V. Zaporozhan, B. Nasibullin,

E. Kholodkova, D. Pykhtyeyev

Morphological changes of the mice skin in the case of fetal hepatic tissue introduction

37 Ju.M. Kolesnik, Ju.V. Lebed,

M.A. Orlovsky, A.V. Abramov

Morphology and functional activity of vasopressin hypothalamic system in ontogenesis

44 A.F. Yakovtsova, R.S. Nazaryan, V.V. Gargin

Level of apoptotic activity in periodontal tissues at creation of experimental unbalance of actual ration

47 B. Nasibullin, A. Gogenko

To a question of structurally functional correlation of homeostatic stability of function of rat sensomotoric cerebral cortex

52 M.A. Orlovsky

Consistent patterns of hyperglycemia development during experimental diabetes mellitus

57 I.V. Sidorova

Comparative estimation of antiischemic action of antioxidants of row of 4-hydrazinoquinazolines, emoxipin, thiotriazoline in the conditions of modeling of acute stroke

62 O.N. Ivanova, V.P. Tereshchenko,

T.G. Kozlova, A.N. Naumenko

Amyloidosis of the nasal mucosa in liquidators of consequences of the chernobyl catastrophe, with chronical rhinitis

А.В. Абрамов, Ю.М. Колесник

### Иммуномодулирующие свойства гипоталамических нейропептидов

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** нейропептиды • иммунная система

**Key words:** neuropeptides • immune system

#### Иммуномодулюючі властивості гіпоталамічних нейропептидів

*А.В. Абрамов, Ю.М. Колесник*

В огляді представлені сучасні дані про вплив гіпоталамічних нейропептидів на фізіологічну активність імунних клітин, продукцію цитокінів і антитіл та наведені перспективи можливого клінічного використання цих пептидів.

*Патологія. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 14-21*

#### Immunomodulatory properties of the hypothalamic neuropeptides

*A. V. Abramov, Ju. M. Kolesnik*

In the review the current data about hypothalamic neuropeptides influence on the immune cells physiologic activity, cytokine secretion and antibodies production is presented. Future trends of these peptides clinical use are given.

*Pathologia. 2004;1(1):14-21*

Многочисленные исследования в области физиологии, патофизиологии и фармакологии эндокринной системы, позволили установить примечательный факт, свидетельствующий о том, что в целостном организме гормоны выступают не только как биологические регуляторы физиологических функций клеток различных органов и тканей, но и как универсальные мессенджеры межсистемных взаимодействий. Наиболее ярко последние проявляются во взаимодействии нервной, иммунной и эндокринной систем, играющих ключевую роль в механизмах адаптации организма к действию физиологических стимулов и патогенных факторов. Подобный физиологический синергизм при формировании адаптивных реакций организма имеет под собой четко обозначенный базис в виде существования прямых контактов между нервными терминалями и эндокриноцитами центральных и периферических эндокринных желез с одной стороны, лимфоидными клетками центральных и периферических органов иммунной системы с другой стороны, а также хорошо выраженного представительства мембранных рецепторов к биологически-активным веществам, синтезирующимся клетками вышеуказанных физиологических систем: рецепторам к нейромедиаторам у эндокриноцитов и лимфоцитов, рецепторам к цитокинам у нейронов и эндокриноцитов, рецепторам к гормонам у нейронов и лимфоцитов. Вышеперечисленные факты были подтверждены исследованиями, выполненными с применением методов гибридизации мРНК *in situ*, высокочувствительными методами радиоиммунного и иммуноферментного анализа нейро-

пептидов и цитокинов в крови и тканях, ауторадиографическими и иммунофлюоресцентными методами выявления нейропептидов и цитокинов в клетках и рецепторов к ним на клеточных мембранах, а также и другими методами молекулярной и клеточной физиологии и биохимии. Накопленные к середине 90-х годов XX века эти факты убедительно свидетельствовали о функциональной интеграции трех основных физиологических регуляторных систем организма – нервной, эндокринной, иммунной – и стали убедительным аргументом к обоснованию концепции единой нейро-иммуно-эндокринной системы организма [1,9,10,75].

Как известно, нейроэндокринные клетки гипоталамуса концентрируются в основном в ядрах медиобазального гипоталамуса и являются источником синтеза широкого спектра нейропептидов, выполняющих функцию рилизинг-гормонов эндокринной системы и нейротрансмиттеров в ЦНС. Однако до недавнего времени научные представления о взаимоотношении между нейроэндокринным гипоталамусом и иммунной системой можно было охарактеризовать как *terra incognita*. И только в последнее десятилетие стали появляться сведения о том, что нейропептиды способны регулировать функциональную активность клеток иммунной системы. Некоторые аспекты подобного иммуномодулирующего действия гипоталамических нейропептидов мы рассмотрим в данном обзоре.

**Аргинин-вазопрессин (AVP)** является одним из наиболее распространенных в гипоталамусе нейропептидов и синтезируется, главным образом, нейронами

заднелатерального крупноклеточного и медиального мелкоклеточного субъядер паравентрикулярных ядер и крупноклеточными нейронами супраоптических ядер [76]. Физиологические эффекты AVP реализуются после взаимодействия с V1A, V1B, V2 и V3 рецепторами, широко представленными не только в различных отделах центральной и периферической нервной систем, но и в мышечном слое стенок кровеносных сосудов и мочевыводящих путей [15]. Источником синтеза AVP в иммунной системе у человека и крысы являются тимоциты и эпителиальные клетки тимуса [38], экспрессирующие V1B рецепторы [78]. Считается, что внутритимический AVP обеспечивает процессы дифференцировки пре-Т-лимфоцитов [68]. Модуляция функции Т- и В-лимфоцитов, а также макрофагов происходит после взаимодействия AVP с V1-рецепторами этих клеток [8]. Иммуномодулирующий эффект AVP характеризуется стимуляцией синтеза и секреции гамма-интерферона (IFN $\gamma$ ) Т-лимфоцитами [39], а также потенцированием гуморального иммунного ответа [15]. Видовая специфичность иммуномодулирующего эффекта AVP проявляется в его действии на клеточный компонент иммунитета: повышением функциональной активности NK-клеток у мышей [13] и угнетением их активности у крыс [83]. Экспериментальные данные свидетельствуют о дозозависимости иммуностропного эффекта AVP. Так, при высокой концентрации в крови AVP проявляет провоспалительное действие, усиливая цитотоксические эффекты Т-лимфоцитов [15].

**Окситоцин (OT)** синтезируется в нейронах переднего, медиального и заднемедиального крупноклеточных субъядер паравентрикулярных ядер и крупноклеточных нейронах супраоптических ядер [76]. Кроме гипоталамуса OT синтезируется нейроэндокринными и эпителиальными клетками тимуса [29,66], в которых выявлена мРНК к данному нейропептиду [68]. Показано, что в тимусе OT является доминирующим гормоном нейрогипофизарного семейства [54]. OT способствует активации тимических макрофагов и клеток микроокружения, стимулируя ими секрецию интерлейкина-6 [68]. OT связывается с рецепторами 1-го типа на пре-Т-лимфоцитах [31,41] и способствует их антигенной дифференцировке [30,53]. При этом *in vivo* OT оказывает антиапоптотический эффект в тимусе у крыс в норме и при экспериментальном сахарном диабете [2].

**Кортикотропин-рилизинг гормон (CRH)** синтезируется нейронами медиального мелкоклеточного субъядра паравентрикулярных ядер и выполняет функцию главного эндокринного регулятора гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. В настоящее время выделено два типа клеточных рецепторов к этому нейропептиду [47]. В Т- и В-лимфоцитах че-

ловека идентифицированы мРНК к CRH [73] и к рецепторам 1-го типа к CRH [64], что свидетельствует об участии этого рилизинг гормона в регуляции функции клеток иммунной системы. Иммуномодулирующее действие CRH проявляется стимуляцией секреции интерлейкина-1 макрофагами [81], повышением их фагоцитарной функции и хемотаксиса [64], усилением функциональной активности NK-клеток [13], стимуляцией пролиферации Т-лимфоцитов и макрофагов [64].

**Тиротропин-рилизинг гормон (TRH)** синтезируется нейронами вентромедиальной зоны медиального мелкоклеточного субъядра паравентрикулярных ядер. Наиболее высокая плотность рецепторов к TRH отмечается в гипофизе, где данный нейропептид стимулирует секрецию тиреотропного гормона и пролактина, а также в коре головного мозга, где TRH регулирует поведенческие реакции [80]. Рецепторы к TRH идентифицированы на Т- и В-лимфоцитах человека [60] и крысы [65], а в самих клетках идентифицирована мРНК к преро-TRH [62]. Иммуномодулирующие эффекты TRH мало изучены, однако отмечена его способность увеличивать секрецию IFN $\gamma$  Т-лимфоцитами [32] и подавлять продукцию иммуноглобулина G В-лимфоцитами [34].

**Соматолиберин (рилизинг гормон гормона роста, GHRH)** не только активирует секрецию гипофизарного соматотропина, но и стимулирует эндокринную функцию половых желез [80]. Экспрессия гена GHRH в Т- и В-лимфоцитах человека приводит к синтезу мРНК к этому нейропептиду и к продукции GHRH-подобного пептида [74]. Показано, что рецепторы к GHRH экспрессированы на поверхности тимоцитов и спленоцитов [33], а сам нейропептид стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, угнетает активность NK-клеток, хемотаксис и миграцию лейкоцитов [70,84].

**Соматостатин (SS)** синтезируется не только нейроэндокринными клетками гипоталамуса, но и в других отделах ЦНС. Из известных пяти типов рецепторов к SS рецепторы 2-го типа экспрессированы на Т-лимфоцитах и активированных макрофагах, в которых идентифицирована мРНК к соответствующим рецепторам [16]. Иммуномодулирующее действие SS характеризуется угнетением пролиферации NK-клеток и Т-лимфоцитов [5], приводящее к изменению баланса клеточных субпопуляций [44]. Аналогичные эффекты SS приводят к торможению пролиферации В-лимфоцитов [4] и снижению секреции иммуноглобулинов G и A [42]. Показано, что SS модулирует цАМФ-зависимые механизмы в макрофагах, способствующие кооперации антиген-презентирующих клеток с Т-лимфоцитами, и ускоряет процессы распознавания вирусных антигенов [42]. Среди других иммуностроп-

ных эффектов SS отмечают его противовоспалительную направленность, проявляющуюся угнетением хемотаксиса макрофагов и продукцию ими фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) [14], а также стимуляцией синтеза и секреции противовоспалительных интерлейкинов 4 и 10 [44].

**Люлиберин (рилизинг гормон лютеинизирующего гормона, LHRH)** выполняет роль основного гипоталамического рилизинг гормона для гипофизарных лютеинизирующего и фолликулин-стимулирующего гормонов. Рецепторы к LHRH локализованы не только на эндокриноцитах гипофиза, половых желез и плаценты [80], но и на лимфоцитах тимуса [51] и селезенки [25]. Установлена способность тимоцитов к самостоятельному синтезу LHRH [49]. Иммунотропные эффекты LHRH характеризуются стимуляцией секреции IFN $\gamma$  Т-лимфоцитами [32] и усилением их пролиферативной активности [6].

**Нейропептид Y (NPY)** синтезируется в основном нейронами аркуатных ядер и обеспечивает нейроэндокринную регуляцию эндокринной функции гипофиза и регуляцию пищевого поведения на уровне гипоталамуса. Среди идентифицированных шести типов клеточных рецепторов к данному нейропептиду [36], Y1-рецепторы экспрессируются лимфоцитами и макрофагами человека [69] и крысы [63]. Методом гибридизации в лимфоцитах центральных и периферических органов иммунной системы выявлена мРНК к NPY, что свидетельствует об их способности синтезировать нейропептид [69]. Иммунотропное действие NPY характеризуется активацией образования активных форм кислорода нейтрофилами, стимуляцией хемотаксиса нейтрофилов [7] и эозинофилов [71]. NPY способствует усилению пролиферативной активности лимфоцитов в тимусе [59] и предупреждает развитие апоптоза в тимусе крыс с экспериментальным сахарным диабетом [2]. Показана дифференцированность физиологических эффектов NPY по отношению к Т-лимфоцитам хелперам. В экспериментах *in vitro* отмечена депрессия секреции IFN $\gamma$  Т-хелперами 1-го типа и усиление продукции IFN $\gamma$  и интерлейкина-4 Т-хелперами 2-го типа [40,44]. Повышение адгезивных свойств Т-лимфоцитов под влиянием NPY [45] сочетается с угнетением способности макрофагов активировать Т-клетки [71]. В отношении В-лимфоцитов NPY проявляет супрессивный эффект и тормозит секрецию иммуноглобулинов G и M [7]. Действие NPY характеризуется дозозависимой модуляцией количества NK-клеток [7] и изменением уровня их функциональной активности [57]: повышением в центральных органах иммунной системы и угнетением – в периферических. При этом *in vivo* NPY оказывает антиапоптотический эффект в тимусе у крыс в норме и при экспериментальном сахарном диабете [2].

**Вазоактивный интестинальный полипептид (VIP)** синтезируется мелкоклеточными нейронами гипоталамуса и выполняет функции ко-стимулятора секреции гипоталамических и гипофизарных гормонов. В иммунной системе VIP способен синтезироваться и секретироваться Т- и В-лимфоцитами [55], а его иммуномодуляторные эффекты опосредуются в основном VIP-рецепторами 1-го типа, экспрессированными на тимоцитах [21], Т-лимфоцитах и макрофагах [22]. VIP угнетает активность NK-клеток [70] и процессы дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе [21,78] путем торможения антиген- и Fas-лиганд-индуцируемого апоптоза [19]. Широкий спектр модуляторных эффектов VIP проявляется в его действии на макрофаги. Данный нейропептид стимулирует секрецию интерлейкинов 6 [56] и 10 [21], тормозит индуцируемую бактериальными липополисахаридами секрецию TNF $\alpha$  [22] и интерлейкина 12 [20], блокирует экспрессию мембранных рецепторов CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2) [23], играющих роль ко-стимуляторов в процессе распознавания антигена Т-лимфоцитами, а также угнетает активность индуцибельной NO-синтазы макрофагов [20].

**Опиоидные пептиды** гипоталамуса представлены в основном  $\beta$ -эндорфином, синтезирующимся в нейронах перивентрикулярной зоны, а также лей- и мет-энкефалинами, синтезирующимися нейронами паравентрикулярных, супраоптических и аркуатных ядер. Опиоидные пептиды играют важную роль в модуляции физиологического ответа на стресс. При этом опиоидные пептиды выступают в качестве стимуляторов секреции гипоталамических нейропептидов, в первую очередь, вазопрессина и окситоцина, а также гипофизарных гормонов. Показана способность органов иммунной системы синтезировать опиоидные пептиды. Так, в тимоцитах и спленоцитах крысы выявлена экспрессия генов проопиомеланокортина (POMK) [37] и про-энкефалина A [67], что приводит к секреции  $\beta$ -эндорфина лей- и мет-энкефалинами лимфоцитами и эпителиальными клетками тимуса [68]. Сами лимфоциты способны экспрессировать рецепторы к  $\beta$ -эндорфину [68]. Иммунотропная роль опиоидных пептидов связана с регуляцией эндокринной функции тимуса (синтез тимулина, тимозина), а также активацией процессов пролиферации Т-лимфоцитов в тимусе [68].

**Кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP)** синтезируется мелкоклеточными нейронами различных отделов гипоталамуса, как продукт альтернативного сплайсинга гена кальцитонина, и участвует в центральной регуляции пищевого поведения. Два подтипа клеточных рецепторов к CGRP экспрессируются не только в центральной и периферической нервной системе, но и широко представлены в орга-

нах сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринных железах, а также на спленоцитах и тимоцитах [12,52]. Последние обладают способностью к самостоятельному синтезу CGRP [82]. CGRP угнетает пролиферацию Т-лимфоцитов в тимусе и индуцирует их апоптоз [12]. В зрелых Т-лимфоцитах CGRP тормозит секрецию IFN $\gamma$  [40], но увеличивает их адгезивные свойства [45,71]. CGRP активирует фагоцитарную функцию макрофагов [35], стимулирует эндотоксин-опосредованную секрецию интерлейкина-6 [77]. Вместе с тем, CGRP и угнетает экспрессию мембранного рецептора CD86 (B7.2) у макрофагов [27], что способствует уменьшению пула этих антиген-презентирующих клеток и ослаблению активации Т-лимфоцитов [71].

**Холецистокинин (ССК)** синтезируется в различных структурах гипоталамуса, но главным образом, нейронами паравентрикулярных и аркуатных ядер. Основные его физиологические эффекты связаны с модуляцией секреции гипофизарных гормонов и регуляцией пищевого поведения на гипоталамическом уровне. Иммунотропные эффекты ССК несколько отличаются своими проявлениями в центральных и периферических органах иммунной системы. Так, в тимусе ССК способствует усилению пролиферативной активности лимфоцитов и повышению их цитотоксичности [3,50], вместе с тем, ССК подавляет цитотоксическую активность лимфоцитов в периферических органах иммунной системы [57], ингибирует хемотаксис во всех органах [58]. Отмечена способность ССК увеличивать пул Т-лимфоцитов хелперов в селезенке [3] и повышать функциональную активность NK-клеток [57].

**Субстанция P (SP)** является представителем семейства тахикининов и синтезируется мелкоклеточными нейронами паравентрикулярных и аркуатных ядер. SP связывается преимущественно с тахикининовыми рецепторами 1-го типа [80], которые, помимо нейронов центральной и периферической нервной системы, экспрессируются активированными макрофагами [11], а также Т- и В лимфоцитами [72]. Активированные макрофаги обладают способностью синтезировать SP, которая по аутокринному механизму стимулирует в них секрецию интерлейкина-10 и TNF $\alpha$  [42]. Иммуномодулирующие эффекты SP характеризуются угнетением пролиферативной активности Т- и В лимфоцитов [72], снижением адгезивной способности Т-лимфоцитов [45], а также стимуляцией секреции последними интерлейкина-2 [42] и иммуноглобулинов А и М В-клетками [72].

**Нейротензин (NT)** синтезируется главным образом мелкоклеточными нейронами паравентрикулярных и аркуатных ядер. Основные его физиологические эффекты связаны с реализацией механизмов нейро-

эндокринной регуляции стрессорного ответа и проявляются модуляцией секреции CRH, AVP, опиоидных пептидов. Периферические эффекты NT также характеризуются модуляцией эндокринного ответа на стресс и вазоактивным действием. Иммунотропные эффекты NT мало известны, однако установлена способность эпителиоцитов тимуса синтезировать данный нейропептид, что необходимо для формирования толерантности Т-лимфоцитов к аутоантигенам [28]. Кроме того, NT стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов в тимусе и в периферических органах иммунной системы [26]. Рецепторы к NT широко представлены в рецепторном репертуаре Т-лимфоцитов [28,46], а сами клетки способны синтезировать мРНК к NT-рецепторам [26]. Установлено, что NT повышает фагоцитарную активность, хемотаксис и продукцию активных кислородных радикалов макрофагами [17], а также усиливает секрецию интерлейкина-1 последними после активации бактериальными липополисахаридами [43].

Таким образом, экспериментальные данные указывают на то, что гипоталамические нейропептиды помимо классической регуляции эндокринной функции гипофиза и центральной модуляции вегетативных функций проявляют модулирующее действие на иммунологическую реактивность организма. Данные эффекты реализуются либо после непосредственного взаимодействия нейропептидов с клеточными рецепторами лимфоцитов (табл. 1), либо опосредованно, стимулируя продукцию цитокинов или гормонов периферических эндокринных желез, которые, в свою очередь, направленно изменяют функциональную активность клеток иммунной системы. В настоящем обзоре мы сосредоточили свое внимание исключительно на прямом действии гипоталамических нейропептидов и показали, что их иммуномодулирующие эффекты проявляются способностью регулировать процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, стимулировать активность Т-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов, влиять на процессы хемотаксиса, антителиобразования, секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (табл. 2). При этом, гипоталамические нейропептиды активируют цитокин-синтезирующую функцию иммунокомпетентных клеток, локализованных в органах иммунной системы, и экспрессию рецепторов к цитокинам у циркулирующих в крови иммунных клетках. Подобная направленность физиологического действия гипоталамических нейропептидов имеет важное значение для регуляции иммунологических механизмов в норме и при клинической патологии. Как видно из приведенных выше данных, лимфоциты и эпителиальные клетки тимуса обладают свойством синтезировать не только рецепторы к гипоталамическим нейро-

**Таблица 1.** Синтез гипоталамических нейропептидов и рецепторов к ним в клетках иммунной системы  
**Table 1.** Expression of the hypothalamic neuropeptides and their corresponding receptors on the immune cells

Тип клеток	Гипоталамические нейропептиды														
	AVP	OT	CRH	TRH	GHRH	SS	LHRH	NPY	VIP	βE	Enk	CGRP	CCK	SP	NT
<b>Синтез нейропептида</b>															
Т-лимфоциты	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	.	.	.
В-лимфоциты	.	.	+	.	+	.	.	.	+	.	.	.	.	.	.
NK-клетки	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Эпителиальные клетки тимуса	+	+	.	.	.	+	.	.	+	+	+	.	.	.	+
Макрофаги	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	+
<b>Синтез рецепторов к нейропептиду</b>															
Т-лимфоциты	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
В-лимфоциты	.	.	+	+	.	+	.	+	+	.	.	.	.	+	.
NK-клетки	+	.	+	.	+	+	.	+	+	.	.	.	+	.	.
Эпителиальные клетки тимуса	+	.	.	.	.	+	.	.	.	+	.	+	.	.	.
Макрофаги	+	+	+	.	+	+	.	+	+	.	.	+	+	+	.

«+» — способность к синтезу; «-» — невозможность синтеза, «.» — нет данных  
 «+» — ability of expression; «-» — not expressed, «.» — no data

**Таблица 2.** Иммуномодулирующие эффекты гипоталамических нейропептидов  
**Table 2.** Immunomodulatory effects of the hypothalamic neuropeptides

Эффекты	Гипоталамические нейропептиды														
	AVP	OT	CRH	TRH	GHRH	SS	LHRH	NPY	VIP	βE	Enk	CGRP	CCK	SP	NT
<b>Т-лимфоциты</b>															
пролиферация	.	.	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	.	-	+
дифференцировка	+	+	.	.	.	.	.	.	+	.	.	.	.	.	+
баланс Th1/Th2	.	.	.	.	.	+	.	+	.	.	.	.	.	.	.
апоптоз	.	-	.	.	.	.	.	-	-	.	.	+	.	.	.
<b>В-лимфоциты</b>															
пролиферация	.	.	+	.	+	-	+	-	.	.	.	-	.	-	.
секреция IgM	.	.	.	.	.	.	.	-	.	.	.	.	.	+	.
секреция IgG	+	.	.	-	.	-	.	-	.	.	.	.	.	+	.
секреция IgA	.	.	.	.	.	-	.	.	.	.	.	.	.	.	.
NK-клетки	+/-	.	+	.	-	-	.	+/-	-	.	.	-	.	.	.
<b>Макрофаги</b>															
фагоцитоз	.	+	+	.	-	-	.	+	-	.	.	+	.	.	+
хемотаксис	.	+	+	.	-	-	.	+	-	.	.	+	.	.	+
<b>Провоспалительные цитокины</b>															
интерлейкин-1	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+
интерлейкин-2	.	.	.	.	.	.	.	.	-	.	.	.	.	+	.
интерлейкин-6	.	+	.	.	.	.	.	.	+	.	.	+	.	.	.
TNFα	.	.	.	.	.	.	.	.	-	.	.	.	.	+	.
<b>Противовоспалительные цитокины</b>															
интерлейкин-4	.	.	.	.	.	+	.	+	.	.	.	.	.	.	.
интерлейкин-10	.	.	.	.	.	+	.	.	+	.	.	.	.	+	.
IFNγ	+	.	.	+	.	.	+	+/-	.	.	.	-	.	.	.

«+» — стимулирующие эффекты; «+/-» — тканеспецифичные эффекты,  
 «-» — тормозные эффекты, «.» — нет данных  
 «+» — stimulatory effects; «+/-» — tissue-dependent effects,  
 «-» — suppressive effect, «.» — no data

пептидам, но и сами пептиды. Полагают, что подобный механизм обеспечивает формирование иммунологической толерантности к аутоантигенам и поддержание данного эффекта на протяжении всей жизни человека. Более того, срыв иммунологической толерантности к аутоантигенам является одной из причин развития аутоиммунных заболеваний. В ряде исследований показано, что дефицит регулирующего влияния гипоталамических нейропептидов на иммунную систему может способствовать развитию аутоиммунных процессов, тогда как экзогенное введение нейропептидов или их синтетических аналогов приводит к улучшению клинического течения заболевания [2,61]. Механизм подобного терапевтического эффекта нейропептидов, по-видимому, реализуется путем активации Т-лимфоцитов хелперов 1-го класса в периферических тканях и связанной с этим модуляцией процессов распознавания антигенов с участием антиген-презентирующих клеток. Другим привлекательным аспектом терапевтического действия гипоталамических нейропептидов является их про- и противовоспалительная активность, которая, как правило, связана с изменением концентрации цАМФ в эффекторных клетках (нейтрофилах, макрофагах, базофилах, эозинофилах и лимфоцитах) под влиянием пептидов. При этом, вполне возможно, что количественная регуляция пула цАМФ приводит к модуляции метаболических цАМФ-зависимых процессов в клетках и реализации дополнительных физиологических эффектов в иммунной системе.

Авторы этого обзора полагают, что приведенные литературные данные раскрывают одну из недостаточно изученных сторон физиологического действия гипоталамических нейропептидов – их иммуномодулирующие эффекты – и тем самым не только расширяют представления о механизмах нейроиммунно-эндокринных взаимодействий в организме, но и демонстрируют патогенетически обоснованные направления клинического применения нейропептидов в качестве естественных иммуномодуляторов.

### Литература

1. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействии регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиол. наук.– 1996.– Т.27, №1.– С.3-19.
2. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Жулинский В.А., с соавт. Коррекция иммунно-эндокринных нарушений при экспериментальном сахарном диабете введением гипоталамических нейропептидов // Клин. эксперим. патология.– 2004.– Т.3, №2.– С. 120-122.
3. Молчанова И.В., Белокрылов Г.А., Попова О.И., Калихевич В.Н. Иммуностимулирующие свойства холецистокинина и его фрагментов // Бюлл. эксп. биол. мед.– 1992.– Т.114.– С.631-633.
4. Aguila M.C., Rodriguez A.M., Aguila-Mansilla H.N., Lee W.T. Somatostatin antisense oligodeoxynucleotide-mediated stimulation of lymphocyte proliferation in culture // Endocrinology.– 1996.– Vol.137.– P.1585-1590.
5. Atiya A., Malik M., Une S., et al. Immunomodulatory activities of the somatostatin receptor subtype analogues on human peripheral blood lymphocytes // Transplantation Proceed.– 1997.– Vol.29.– P.215-225.
6. Azad N., LaPaglia N., Kristeins L., et al. Jurkat cell proliferative activity is increased by luteinizing hormone-releasing hormone // J. Endocrinol.– 1997.– Vol.153.– P.241-249.
7. Bedoui S., Kawamura N., Straub R.H., et al. Relevance of neuropeptide Y for the neuroimmune crosstalk // J. Neuroimmunol.– 2003.– Vol.134.– P.1-11.
8. Bell J., Adler M.W., Greenstein J.I., Liu-Chen L.Y. Identification and characterization of [I125]-arginine-vasopressin binding sites on human peripheral blood mononuclear cells // Life Sci.– 1993.– Vol.52.– P.95-105.
9. Besedovsky H.O., Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypothesis // Endocrine Rev.– 1996.– Vol.17.– P.64-102.
10. Blalock J.E. The syntax of immune-neuroendocrine communication // Immunology Today.– 1994.– Vol.15.– P.504-511.
11. Bost K.L., Breeding S.A., Pascual D.W. Modulation of the mRNAs encoding substance P and its receptor in rat macrophages by LPS // Regul. Immunol.– 1992.– Vol.4.– P.105-112.
12. Bulloch K., McEwen B.S., Nordberg J., et al. Selective regulation of T cell development and function by calcitonin-related peptide in thymus and spleen. An example of differential regional regulation of immunity by the neuroendocrine system // Ann. N.-Y. Acad. Sci.– 1998.– Vol.840.– P.551-562.
13. Carr D.J., DeCosta B.R., Jacobson A.E., et al. Corticotropin-releasing hormone augments natural killer cell activity through a naloxone-sensitive pathway // J. Neuroimmunol.– 1990.– Vol.28.– P.53-61.
14. Chao T.C., Cheng H.P., Walter R. Somatostatin and macrophage function: modulation of hydrogen peroxide, nitric oxide and TNF release // Regul. Peptides.– 1995.– Vol.58.– P.1-10.
15. Chikanza I.C., Grossman A.S. Hypothalamic-pituitary-mediated immunomodulation: arginine vasopressin is a neuroendocrine immune mediator // British J. Rheumatology.– 1998.– Vol.37.– P.131-136.
16. Dalm V.A.S.H., van Hagen P.M., van Koetsveld P.M., et al. Expression of somatostatin, cortistatin, and somatostatin receptors in human monocytes, macrophages, and dendritic cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.– 2003.– Vol.285.– P. E344-E353.
17. De la F.M., Garrido J.J., Arahuetes R.M. et al. Stimulation of phagocytic function in mouse macrophages by neurotensin and neuromedin N // J. Neuroimmunol.– 1993.– Vol.42, N1.– P.97-104.
18. Delgado M., Ganea D. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibit IL-12 transcription by regulating nuclear factor kB and Ets activation // J. Biol. Chem.– 1999.– Vol.274.– P.31930-31940.
19. Delgado M., Ganea D. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibit antigen-induced apoptosis of mature T lymphocytes by inhibiting FAS ligand expression // J. Immunol.– 2000.– Vol.164.– P.1200-1210.
20. Delgado M., Munoz-Elias E.J., Gomariz R.P., Ganea D. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide prevent inducible nitric oxid synthase transcription in macrophages by inhibiting NF-k B and IFN regulatory factor 1 activation // Int. Immunol.– 1999.– Vol.162.– P.4685-4696.
21. Delgado M., Munoz-Elias E.J., Gomariz R.P., Ganea D.



- Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide enhance IL-10 production by murine macrophages: in vitro and in vivo studies // *J. Immunol.*— 1999.— Vol.162.— P.1707-1716.
22. Delgado M., Pozo D., Martinez C., et al. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibit endotoxin-induced TNF- $\alpha$  production by macrophages: in vitro and in vivo studies // *J. Immunol.*— 1999.— Vol.162.— P.2358-2367.
  23. Delgado M., Sun W., Leceta J., Ganea D. VIP and PACAP differentially regulate the costimulatory activity of resting and activated macrophages through the modulation of B7.1 and B7.2 expression // *J. Immunol.*— 1999.— Vol.163.— P.4213-4223.
  24. El Ghamrawy C., Rabourdin-Combe C., Krantic S. SST5 somatostatin receptor mRNA induction by mitogenic activation of human T-lymphocytes // *Peptides.*— 1999.— Vol.20.— P.305-311.
  25. Emmanuele N.V., Emmanuele M.A., Tentler J., et al. Rat spleen lymphocytes contain an immunoreactive and bioactive luteinizing hormone-releasing hormone // *Endocrinology.*— 1990.— Vol.126.— P.2482-2486.
  26. Evers BM, Bold RJ, Ehrenfried JA, et al. Characterization of functional neurotensin receptors on human lymphocytes // *Surgery.*— 1994.— Vol.116, N2.— P.134-140.
  27. Fox FE, Kubin M, Cassin M, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibits proliferation and antigen presentation by human peripheral blood mononuclear cells: effects on B7, IL-10 and IL-12 // *J. Invest. Dermatol.*— 1997.— Vol.108.— P.43-48.
  28. Geenen V, Kecha O, Brilot F, et al. The thymic repertoire of neuroendocrine-related self antigens: biological role in T-cell selection and pharmacological implications // *Neuroimmunomodulation.*— 1999.— Vol.6.— P.115-125.
  29. Geenen V, Legros J.J., Franchimont P, et al. The neuroendocrine thymus: coexistence of oxytocin and neurophysin in the human thymus // *Science.*— 1986.— Vol.232, N 4749.— P.508-511.
  30. Geenen V, Robert F., Defresne M.P. et al. Neuroendocrinology of the thymus // *Horm. Res.*— 1989.— Vol.31, N 1-2.— P.81-84.
  31. Gimpl G., Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation // *Physiol. Rev.*— 2001.— Vol.81, N 2.— P.629-683.
  32. Grasso G., Massai L., De Leo V., Muscettola M. The effects of LHRH and TRH on human interferon- $\gamma$  production in vivo and in vitro // *Life Sci.*— 1998.— Vol.62.— P.2005-2014.
  33. Guarcello V., Weigent D.A., Blalock J.E. Growth hormone releasing hormone receptors on thymocytes and splenocytes from rats // *Cell. Immunol.*— 1991.— Vol.136.— P.291-302.
  34. Hart R., Wagner F., Steffens W., et al. Effect of thyrotropin-releasing hormone on immune functions of peripheral blood mononuclear cells // *Regul. Peptides.*— 1990.— Vol.27.— P.335-342.
  35. Horwitz M.S., Evans C.F., Klier F.G., Oldstone M.B. Detailed in vivo analysis of interferon- $\gamma$  induced major histocompatibility complex expression in the central nervous system: astrocytes fail to express major histocompatibility complex class I and II molecules // *Lab. Invest.*— 1999.— Vol.79.— P.235-242.
  36. Iyengar S., Li D.L., Simmons R.M. Characterization of neuropeptide Y-induced feeding in mice: do Y1-Y6 receptor subtypes mediate feeding? // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1999.— Vol.289, N2.— P.1031-1040.
  37. Jessop D.S., Lightman S.L., Chowdrey H.S. Effects of a chronic inflammatory stress on levels of pro-opiomelanocortin-derived peptides in the rat spleen and thymus // *J. Neuroimmunol.*— 1994.— Vol.49.— P.197-203.
  38. Jessop D.S., Murphy D., Larsen P.J. Thymic vasopressin (AVP) transgene expression in rats: a model for study of thymic AVP hyperexpression in T cell differentiation // *J. Neuroimmunol.*— 1995.— Vol.62.— P.85-90.
  39. Johnson H.M., Torres B.A. A novel arginine vasopressin-binding peptide that blocks arginine vasopressin modulation of immune function // *J. Immunol.*— 1988.— Vol.141.— P.2420-2433.
  40. Kawamura N., Tamura H., Obana S., et al. Differential effects of neuropeptides on cytokine production by mouse helper cell subsets // *Neuroimmunomodulation.*— 1998.— Vol.5.— P.9-15.
  41. Kirchner J., Bevan M.J. ITM2A is induced during thymocyte selection and T cell activation and causes downregulation of CD8 when overexpressed in CD4(+)CD8(+) double positive thymocytes // *J. Exp. Med.*— 1999.— Vol.190, N2.— P.217-228.
  42. Krantic S. Peptides as regulators of the immune system: emphasis on somatostatin // *Peptides.*— 2000.— Vol.21.— P.1941-1964.
  43. Lemaire I. Neurotensin enhances IL-1 production by activated alveolar macrophages // *J. Immunol.*— 1988.— Vol.140, N9.— P.2983-2988.
  44. Levite M. Neuropeptides, by direct interaction with T cells, induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1998.— Vol.95.— P.12544-12549.
  45. Levite M., Cahalon L., Hershkoviz R., et al. Neuropeptides, via specific receptors, regulate T-cell adhesion to fibronectin // *J. Immunol.*— 1998.— Vol.160.— P.993-1000.
  46. Lhiauget AM, Avard C, Schimpff RM. Apparent functionality but impractical quantification of neurotensin receptors on human peripheral lymphocytes // *Horm Res.*— 1998.— Vol.49, N5.— P.233-239.
  47. Liaw C.W., Lovenberg T.W., Barry G., et al. Cloning and characterization of the human corticotropin-releasing factor-2 receptor complementary deoxyribonucleic acid // *Endocrinology.*— 1996.— Vol.137.— P.72-77.
  48. Lolait S.J., O'Carroll A.M., Mahan L.C., et al. Extrahypothalamic expression of the rat V1b vasopressin receptor gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1995.— Vol.92.— P.6783-6787.
  49. Maier C.C., Marchetti B., LeBoeuf R.D., Blalock J.E. Thymocytes express mRNA that is identical to hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone mRNA // *Cell. Mol. Neurobiol.*— 1992.— Vol.12.— P.447-454.
  50. Malendowicz L.K., Tretjer M., de Caro R., et al. Cholecystokinin, acting through the A receptor subtype, stimulates the proliferative activity of adrenocortical cells and thymocytes in the rat // *Histol. Histopathol.*— 1999.— Vol.14.— P. 439-443.
  51. Marchetti B., Guarello V., Morale M.C., et al. Luteinizing hormone-releasing hormone-binding sites in the rat thymus: characteristics and biological function // *Endocrinology.*— 1989.— Vol.125.— P.1025-1036.
  52. Marie J., Wakkach A., Coudray A., et al. Functional expression of receptors for calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and vasoactive intestinal peptide in the human thymus and thymomas from myasthenia gravis patients // *J. Immunol.*— 1999.— Vol.162.— P.2103-2112.
  53. Martens H., Kecha O., Charlet-Renard C. et al. Neurohypophysial peptides stimulate the phosphorylation of pre-T cell focal adhesion kinases // *Neuroendocrinology.*— 1998.— Vol.67, N4.— P.282-289.
  54. Martens H., Malgrange B., Robert F. et al. Cytokine production by human thymic epithelial cells: control by the immune recognition of the neurohypophysial self-antigen // *Regul. Pept.*— 1996.— Vol.67, N1.— P.39-45.
  55. Martinez C., Delgado M., Abad C., et al. Regulation of VIP

- production and secretion by murine lymphocytes // *J. Neuroimmunol.*– 1999.– Vol.93.– P.126-131.
56. *Martinez C., Delgado M., Pozo D., et al.* VIP and PACAP enhance IL-6 release and mRNA levels in resting peritoneal macrophages // *J. Neuroimmunol.*– 1998.– Vol.85.– P.155-167.
  57. *Medina S., Del Rio M., Ferrandez M.D., et al.* Changes with age in the modulation of natural killer activity of murine leukocytes by gastrin-releasing peptide, neuropeptide Y and sulfated cholecystokinin octapeptide // *Neuropeptides.*– 1998.– Vol.32.– P.549-555.
  58. *Medina S., Del Rio M., Manuel V.V., et al.* Changes with ageing in the modulation of murine lymphocyte chemotaxis by CCK-8S, GRP and NPY // *Mech. Ageing Dev.*– 1998.– Vol.102.– P.249-261.
  59. *Medina S., Rio M.D., Cuadra B.D. et al.* Age-related changes in the modulatory action of gastrin-releasing peptide, neuropeptide Y and sulfated cholecystokinin octapeptide in the proliferation of murine lymphocytes // *Neuropeptides.*– 1999.– Vol.33, N2.– P.173-179.
  60. *Mellado M., Fernandez-Agullo T., Rodriguez-Frade J.M., et al.* Expression analysis of the thyrotropin-releasing hormone receptor (TRH) in the immune system using agonist anti-TRH monoclonal antibodies // *FEBS Lett.*– 1999.– Vol.451.– P.308-314.
  61. *Miri G.M., Beleslin D.B., Jankovi S.M.* Hormones of the posterior region of the hypophyseal gland // *Srp. Arh. Celok. Lek.* - 1998. - Vol.126, №3-4. - P. 111-118.
  62. *Montagne J.J., Ladram A., Nicolas P., Bulant M.* Cloning of thyrotropin-releasing hormone precursor and receptor in rat thymus, adrenal gland and testis // *Endocrinology.*– 1999.– Vol.140.– P.1054-1059.
  63. *Pettito J.M., Huang Z., McCarthy D.B.* Molecular cloning of NPY-Y1 receptor cDNA from rat splenic lymphocytes: evidence of low levels of mRNA expression and 125I-NPY binding sites // *J. Neuroimmunol.*– 1994.– Vol.54.– P.81-86.
  64. *Radulovic M., Spiess J.* Immunomodulatory role of the corticotropin-releasing factor // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*– 2001.– Vol.49.– P.33-38.
  65. *Raiden S., Polack E., Nahmod V., et al.* TRH receptor on immune cells: in vitro and in vivo stimulation of human lymphocyte and rat splenocyte DNA synthesis by TRH // *J. Clin. Immunol.*– 1995.– Vol.15.– P.242-249.
  66. *Robert F., Geenen V., Schoenen J. et al.* Colocalization of immunoreactive oxytocin, vasopressin and interleukin-1 in human thymic epithelial neuroendocrine cells // *Brain Behav. Immun.*– 1991.– Vol.5, N1.– P.102-115.
  67. *Rosen H., Bebar O., Abramsky O., Ovadia O.* Regulated expression of pro-enkephalin A in normal lymphocytes // *J. Immunol.*– 1989.– Vol.143.– P.3703-3707.
  68. *Savino W., Dardenne M.* Neuroendocrine Control of Thymus Physiology // *Endocrine Reviews.*– 2000.– Vol.21, N4.– P.412-443.
  69. *Schwarz H., Villiger P.M., von Kempis J., Lotz M.* Neuropeptide Y is an inducible gene in the human immune system // *J. Neuroimmunol.*– 1994.– Vol.51, N1.– P.53-61.
  70. *Sirianni M.C., Annibale B., Tagliaferri F., et al.* Modulation of human natural killer activity by vasoactive intestinal peptide (VIP) family. VIP, glucagon and GHRF specifically inhibit NK activity // *Regul. Peptides.*– 1992.– Vol.38.– P.79-87.
  71. *Springer J., Geppetti P., Fischer A., Groneberg D.A.* Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator // *Pulm. Pharmacol. Ther.*– 2003.– Vol.16.– P.121-130.
  72. *Stanisz A.M., Scicchitano R., Payan D.G., Bienenstock J.* In vitro studies of immunoregulation by substance P and somatostatin // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*– 1987.– Vol.496.– P.217-225.
  73. *Stephanou A., Jessop D.S., Knight R.A., Lightman S.L.* Corticotrophin-releasing factor-like immunoreactivity and mRNA in human leukocytes // *Brain Behav. Immunol.*– 1990.– Vol.14.– P.67-73.
  74. *Stephanou A., Knight R.A., Lightman S.L.* Production of growth hormone-releasing hormone-like peptide and its mRNA by human lymphocytes // *Neuroendocrinology.*– 1991.– Vol.53.– P.628-633.
  75. *Sternberg E.M.* Neural-immune Interactions in Health and Disease // *J. Clin. Invest.*– 1997.– Vol.100, N11.– P.2641-2647.
  76. *Swanson L.W., Sawchenko P.E.* Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei // *Ann. Rev. Neurosci.*– 1983.– V.6.– P.269-324.
  77. *Tang Y., Feng Y., Wang X.* Calcitonin gene-related peptide potentiates LPS-induced IL-6 release from mouse peritoneal macrophages // *J. Neuroimmunol.*– 1998.– Vol.84.– P.207-212.
  78. *Trejter M., Warchol J.B., de Caro R., et al.* Studies on the involvement of endogenous neuropeptides in the control of thymocyte proliferation in the rat // *Histol. Histopathol.*– 2001.– Vol.16.– P.155-158.
  79. *Tsutsumi A., Takano H., Ichikawa K., et al.* Expression of somatostatin receptor subtype 2 mRNA in human lymphoid cells // *Cell. Immunol.*– 1997.– Vol.181.– P.44-49.
  80. *Watson S., Arkininstall S.* The G-protein linked receptor. Facts Book. London: Academic Press, 1994.
  81. *Woloski B.M.R.N.J., Smith E.M., Meyer W.J., et al.* Corticotropin-releasing activity of monokines // *Science.*– 1985.– Vol.230.– P.1035-1037.
  82. *Xing L., Hou L., Wang X.* Comparison of Calcitonin Gene-Related Peptide Release from Rat Lymphocytes and Dorsal Root Ganglia Neurons // *Brain Behav. Immun.*– 2002.– Vol.16.– P.17-32.
  83. *Yirmiya R., Shavit Y., Ben-Eliyahu S., et al.* Natural killer cell activity in vasopressin-deficient rats (Brattleboro strain) // *Brain Res.*– 1989.– Vol.479.– P.16-22.
  84. *Zelazowski P., Dohler K.D., Stepien H., Pawlikowski M.* Effects of growth hormone releasing hormone on human peripheral blood leukocyte chemotaxis and migration in normal subjects // *Neuroendocrinology.*– 1989.– Vol.50.– P.236-239.

Поступила 12.10.2004 г.

#### Сведения об авторах:

**Абрамов Андрей Владимирович** – д.мед.н., профессор кафедры патофизиологии, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией Запорожского государственного медицинского университета;

**Колесник Юрий Михайлович** – д.мед.н., профессор, ректор, зав. кафедрой патофизиологии Запорожского государственного медицинского университета.