

УДК 57.054+612.017.2

АНТИТЕЛА В МЕХАНИЗМАХ ВЕГЕТАТИВНЫХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Умрюхин А.Е.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва;
НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, Москва, e-mail: alum@nphys.ru

Новые экспериментальные данные в области иммунофизиологии расширяют существующие представления об участии антител в механизмах поддержания гомеостаза. Ранее признанное участие антител в качестве указателей антигенных структур при иммунных реакциях стремительно дополняется фактами их регуляторного действия в организме наряду с известными биологически активными веществами нервной и гуморальной природы. В обзоре приведены новые данные об участии антител к биологически активным соединениям, а также к нейромедиаторам в механизмах регуляции физиологических функций. Рассмотрены известные представления о механизмах проникновения антител в центральную нервную систему, проанализированы механизмы участия антител в поддержании гомеостаза, приведены данные о регуляторной роли антител к биологически активным соединениям и обсуждаются результаты опытов, демонстрирующих участие антител в церебральных механизмах мотиваций и эмоций.

Ключевые слова: антитела, гомеостаз, нейромедиаторы, нейроиммунные взаимодействия, биологически активные вещества

ANTIBODIES IN MECHANISMS OF AUTONOMIC FUNCTIONS AND BEHAVIOR

Umryukhin A.E.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow;
Anokhin Institute for normal Physiology, Moscow, e-mail: alum@nphys.ru

New experimental immunophysiological data expand our knowledge on antibodies role in regulation of physiological processes. Previously taken concept of antibodies function as antigen pointers in immune reactions now is intensively enlarging by the facts of antibodies participation in regulation of physiological processes among other well known factors of nerve and humoral origin. In this review we present new data on the participation of antibodies in regulation of autonomic and behavioral reactions of the body. Known mechanisms of blood brain barrier permeability for peripheral antibodies are analyzed together with the known mechanisms of antibodies participation in homeostatic reactions. Also we survey experimental results which show participation of antibodies in cerebral mechanisms of emotional and motivational behavior.

Keywords: antibodies, homeostasis, neuromediators, neuroimmune interactions, biologically active substances

В результате специализации медико-биологических наук иммунология выделилась в отдельную дисциплину, изучающую механизмы взаимодействия антител с внешними и внутренними антигенами и пути создания разнообразных вакцин и сывороток. Однако известно, что иммунная, эндокринная и нервная системы объединены в организме в одно целое общими регуляторными факторами пептидной и иной природы, общими рецепторными молекулами, сигнальными путями и клеточными элементами [24, 25, 27, 29]. Введен новый термин – «нейроиммунноэндокринная регуляция», основывающийся на представлениях о единстве этих трех искусственно разделенных регуляторных систем организма [29].

Антитела и центральная нервная система

Развитию представлений об изолированности нервных и иммунных механизмов способствовала иммунная обособленность центральной нервной системы, отделенной от периферических иммунных процессов гематоэнцефалическим барьером. В настоящее время многочисленные факты свидетель-

ствуют о наличии избирательной проницаемости гематоэнцефалического барьера для иммунокомпетентных сигнальных молекул и клеток. В соответствии со сложившимися представлениями о центрально-периферических нейроэндокринных взаимодействиях иммунные факторы, образующиеся в центральной нервной системе, могут выполнять функции, отличные и независимые от таковых, выполняемых иммунными медиаторами, синтезируемыми иммунокомпетентными клетками периферической крови. В настоящее время показано, что цитокины, образующиеся в периферической крови, проникают через гематоэнцефалический барьер из кровяного русла в цереброспинальную жидкость и межклеточные пространства головного и спинного мозга и влияют на функции центральной нервной системы. Эти влияния могут осуществляться за счёт следующих механизмов:

- i) прямое проникновение к структурам мозга посредством насыщаемого транспорта;
- ii) взаимодействие цитокинов с циркуляторными органами, такими как *organum vasculosum laminae terminalis* и *area postrema*;

iii) посредством активации афферентных влияний вагуса [38, 41].

Получено достаточно свидетельств проницаемости гематоэнцефалического барьера как для цитокинов, так и для антител в условиях нормы и патологии [36]. Кроме того, имеются работы, в которых обнаружено повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера для факторов иммунной природы в условиях повышенного артериального давления [43].

Особое внимание уделяется антителам к структурам центральной нервной системы. Отмечено их возрастание в крови при ряде патологий. Имеются данные о повышенном выявлении аутоантител к ГАМКергическим нейронам мозжечка и других структур мозга у детей с аутизмом [46, 48]. У детей с аутизмом также отмечены нарушения иммунного статуса, выражающиеся в повышении уровня ряда цитокинов в крови [31], дисфункции клеточного звена иммунитета [31, 34, 40], изменении аллелей генов лейкоцитарного антигена (HLA)-DRB1 и C4 фракции комплемента [32]. Появляется все больше экспериментальных доводов в пользу важной роли иммунных процессов в патогенезе аутизма, рядом авторов обосновывается причинная роль иммунных нарушений в развитии этого расстройства эмоционально-поведенческой сферы [33, 35].

В многочисленных работах исследуется участие иммунных факторов – антител и цитокинов – в регуляции функций центральной нервной системы в условиях воспалительного процесса, травматического повреждения и выраженных нарушений [37, 39, 49].

Антительные механизмы поддержания гомеостаза

Обнаружено возрастание уровня аутоантител к собственным антигенам организма, не сопровождающееся развитием нарушений функций организма [1, 4, 19, 20, 23, 24, 25]. На участии иммунных механизмов в формировании долговременной памяти основана предложенная И.П. Ашмариним теория памяти [2, 5]. В результате метаболических процессов на синаптических мембранах при реверберации возбуждения на стадии кратковременной памяти образуются вещества, выступающие в роли антигенов, к которым глиальными клетками вырабатываются антитела. Связывание антигена с антителами приводит к изменению активности стимуляторов или ингибиторов образования медиаторов. Таким образом, усиленный синтез специфических антигенов, поступающих в окоლოსинаптическое пространство, приводит к их взаимодействию с рядом расположенными клетками астроци-

тарной глии, выполняющей в центральной нервной системе функции лимфоцитов. Это индуцирует их размножение и выработку антител. Антитела специфически взаимодействуют с постсинаптическими мембранами нейронов и облегчают проводимость в соответствующих синапсах. Способность астроглиальных клеток к выработке соответствующих антител сохраняется в течение длительного времени.

И.П. Ашмарин [4] сформулировал концепцию участия аутоантител в регуляции физиологических функций организма в качестве молекул, регулирующих постоянство клеточного состава организма.

В мировой литературе в настоящее время широко представлены данные по исследованию продукции аутоантител к мембранным и внутриклеточным белковым и другим компонентам клеток и тканей организма в условиях нормы и патологии [45]. Показано, что интенсивность и временная динамика продукции аутоантител к мембранному нейрон специфическому белку S-100 является возможным прогностическим критерием динамики течения нарушений мозгового кровообращения и характера течения восстановительного периода после инсульта [22].

При различных заболеваниях возрастает продукция различных естественных аутоантител. Продукция аутоантител различной специфичности регулируется по принципу отрицательной обратной связи содержанием соответствующих антигенов. Формируется своеобразный «образ» иммунитета. Этот «образ» иммунитета, отражающий антигенный состав, встреченный организмом на протяжении индивидуального опыта жизни, рассматривается А.Б. Полетаевым как набор органных аутоиммунных антител, индивидуально присущих каждому организму. Индивидуальный набор антител, содержащихся в крови, А.Б. Полетаев назвал «иммункулус» [20, 21]. Активность иммунной системы связана далеко не столько с поиском и уничтожением чужеродных микробных факторов, сколько с устранением (или блокированием) потенциально вредных для гомеостаза факторов, в первую очередь, эндогенной (например, аутоиммунной) природы [19].

Иммунная система может осуществлять регуляторные функции в отношении клеточной пролиферации и других генетически детерминированных функций собственных клеток путем создания специфических аутоантител к биологически активным соединениям организма [20, 23]. К настоящему времени получены и охарактеризованы в эксперименте специфические антитела к ядерным и рецепторным антигенам эндокриноцитов и других клеток, способные

направленно влиять на их рост и секрецию, изменяя экспрессию определенных генов, доказано их проникновение в ядра живых клеток-мишеней *in vivo* [50]. Предполагается, что биологически активные соединения и их ядерные и мембранные рецепторы вместе с аутоантителами к ним входят в единую систему идиотип-антиидиотипических взаимодействий, обеспечивающих прецизионно скоординированную реализацию генетических программ в разных клетках организма [50]. Более того, идиотип-антиидиотипический механизм может приводить к появлению аутоантиидиотипов – своеобразных «вторичных» антиантител, обладающих специфичностью, комплементарной участкам антиген связывающего центра первичных антител. Очевидно, что некоторые из аутоантиидиотипов будут в структурном, а иногда и в функциональном отношении воспроизводить антиген, вызвавший иммунный ответ. Если в роли причинного фактора выработки антитела выступает гормон, нейромедиатор, фермент или иное биологически активное соединение, то некоторые из аутоантиидиотипов будут представлять собой его иммунологический образ и окажутся в состоянии частично или полностью воспроизводить или блокировать биологические эффекты первичного антигена [21, 23, 30, 50].

Регуляторная роль антител к биологически активным соединениям

В отличие от аутоантител к белковым или иным по природе мембранным и внутриклеточным компонентам клеток регуляторная роль аутоантител к растворимым биологически активным соединениям изучена менее.

Интенсивно развиваются представления об инверсной иммунорегуляции поведения и функций мозга, предложенные И.П. Ашмариным и Р.А. Даниловой [4, 7]. Метод инверсной иммунорегуляции заключается в индукции антител к эндогенным биологически активным соединениям посредством введения конъюгатов биологически активных соединений с белками. В результате выработки антител к биологически активным соединениям долговременно изменяются физиологические реакции организма. Было показано изменение активности ингибитора моноаминоксидазы Б при иммунизации к данному ферменту [3]. Иммунизация крыс к аминоксидазе плазмы крови изменяет сохранение и воспроизведение памятного следа в тесте условно рефлекторного пассивного избегания [6].

Предполагается, что антитела к эндогенным биологически активным соединениям могут связывать и снижать количество со-

ответствующих биологически активных соединений. Однако имеющиеся в литературе данные о содержании биологически активных соединений при иммунизации к ним животных свидетельствуют не о снижении, а о возрастании их количества и выраженности их влияний [28, 42]. Феномен усиления выраженности соответствующих регуляторных процессов может быть объяснен компенсаторным повышением синтеза и обмена соответствующих регуляторных факторов при их изначальном снижении при действии аутоантител.

Регуляторное влияние антител в организме может быть реализовано через изменение ими действия нейромедиаторов. Феномен образования и эффекты антител к нейромедиаторам рассмотрены в работе [8]. Объяснить механизмы образования антител к аминокислоте глутамату может предположение о конъюгировании глутамата в организме с крупномолекулярными белками, при котором глутамат выступает в роли гаптена. Кроме того, известно, что многие белково-пептидные биологически активные молекулы, содержащие в своем составе глутамат в качестве концевой аминокислоты, действуют через глутаматергические NMDA и AMPA-каинатные рецепторы [44, 47]. В таких молекулах белков глутамат играет роль ключевой аминокислоты активного центра, к которой возможна продукция антител.

В.А. Евсеевым с сотрудниками были продемонстрированы протективные эффекты антител к серотонину, дофамину и глутамату на моделях болевого и абстинентных синдромов [9, 10, 11, 13, 16]. Несмотря на имеющиеся данные о биологической активности антител к нейромедиаторам, механизмы их действия остаются до настоящего времени малоизученными.

Установлено, что активная иммунизация конъюгатами серотонина с БСА и дофамина с БСА мышей линий C57Bl/6 и BALB/c с различным уровнем двигательной активности приводила к достоверному улучшению показателей высшей нервной деятельности у стресс-чувствительных животных, которое сочеталось с изменениями содержания нейромедиаторов в структурах головного мозга, а также изменениями функциональной активности центральных серотониновых и дофаминовых рецепторов [12, 14]. При этом наблюдали улучшение сохранения условного рефлекса пассивного избегания у стресс-чувствительных мышей BALB/c.

Антитела в церебральных механизмах мотиваций и эмоций

Факторы иммунной природы участвуют в формировании биологических мотиваций и эмоциональных реакций – ведущих

компонентов системной организации поведенческих актов [24]. В исследованиях С.К. Судакова показано, что интрацеребровентрикулярное введение в боковые желудочки головного мозга антигастриновых иммуноглобулинов вызывало удлинение через 30–60 минут латентных периодов пищевых реакций у кроликов при электрическом раздражении мотивационного центра латерального гипоталамуса, после чего спустя 5–10 минут пищевые реакции полностью исчезали [26]. Это сопровождалось подавлением естественного потребления пищи. Снижение пищевого поведения продолжалось в течение 20–24 часов. Оборонительные реакции при раздражении мотивационного центра вентромедиального гипоталамуса после введения антигастриновых иммуноглобулинов не изменялись.

Интрацеребровентрикулярное введение кроликам антисыворотки к β -эндорфину, ангиотензину II и пептиду, вызывающему дельта-сон, вызывало двухфазные эффекты. В первые часы при электрическом раздражении мотивационного центра вентромедиального гипоталамуса у кроликов наблюдали подавление оборонительных реакций, а в последующие сутки наступало облегчение этих реакций [15].

Введение крысам антител к негистоновым белкам хроматина нарушало ранее выработанную у них оценку результативной деятельности избегания опасного помещения [17, 18]. Антитела к негистоновым белкам хроматина (№ 3,5) полностью подавляли условно-рефлекторные поведенческие и нейрональные оборонительные реакции у моллюсков на условный раздражитель. При этом соответствующие антигены после обучения обнаружены у моллюсков в командных нейронах оборонительного поведения. Авторы полагают, что при выработке оборонительной условно-рефлекторной реакции происходит транслокация белка № 3,5 в ядро клетки, где он приобретает свойства передачи информации к геному клеток и блокируется антителами. У необученных улиток этот белок обнаруживается только в цитоплазме.

Заключение

Иммунные процессы представляют единое целое с нервными и гуморальными регуляторными механизмами. Обособленность от периферических иммунных процессов антигенов забарьерных органов, отделенных от лимфоцитов крови гистогематическими барьерами, подвергается в настоящее время переоценке в связи с лавинообразным ростом данных об избирательной проницаемости этих барьеров и о регуляторной роли иммунных клеток и медиа-

торов в этих органах. Известные данные о продукции аутоантител к собственным антигенам организма рассматриваются как отражение внутреннего иммунологического образа индивидуально присущих организму антигенов.

Благодаря чрезвычайно высокому разнообразию вариантов строения, антитела представляют собой соединения, способные реагировать с широчайшим спектром специфических и неспецифических антигенов. Перспективным является выяснение механизмов и последствий образования антител к собственным структурам организма, включая регуляторные ферменты, белковые и небелковые соединения. Важным в раскрытии действия антител является учет компенсаторно-адаптивных процессов организма при возрастании уровня антител. Эти компенсаторные реакции могут отражать причинные факторы, приводящие к появлению антител, либо служить проявлениями реакции организма на появление антител.

На основании экспериментальных данных сформулированы теории участия иммунных процессов в механизмах памяти, концепция участия антител в регуляции физиологических функций организма. Интенсивно развиваются представления об инверсной иммунорегуляции поведения. Одним из долговременных способов модуляции нейрхимических механизмов физиологических функций и поведения могут служить антитела к нейромедиаторам. *Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 13-04-01908.*

Список литературы

1. Ашмарин И.П. Аутоантитела – регуляторы биохимических и физиологических процессов в здоровом организме. Место в филогенезе и среди других эндогенных регуляторов // Журн. эвол. биохим. и физиол. – 1997. – Т. 33., № 10. – С. 228–233.
2. Механизмы памяти / И.П. Ашмарин, Ю.С. Бородкин, П.В. Бундзен и др. / отв. ред. Г.А. Вартанян. – Л.: Изд-во Наука, 1987. – 432 с.
3. Ашмарин И.П. Долговременное изменение биохимического и физиологического статуса белых крыс иммуномодуляцией активности моноаминоксидазы // Нейрохимия. – 2000. – Т. 17, № 3. – С. 192–197.
4. Ашмарин И.П. Гипотеза об антителах как новейших регуляторах физиологических функций, созданных эволюцией / И.П. Ашмарин, И.С. Фрейдлин // Журн. эвол. биох. и физиол. – 1989. – № 15. – Р. 176–181.
5. Ашмарин И.П. Загадки и откровения биохимии памяти / под ред. Е.М. Крепс. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1975. – 160 с.
6. Бузинова Е.В. Влияние активной иммунизации к аминоксидазе плазмы на мнестические процессы и состояние медиаторных систем мозга крыс // Бюл. экспер. биол. – 1998. – Т. 126., № 7. – С. 39–42.
7. Данилова Р.А. Инверсная иммунорегуляция поведения и проблема существования регуляторных аутоантител / Р.А. Данилова, И.П. Ашмарин // Успехи физиол. наук. – 1994. – Т. 25. – № 1. – С. 3–22.

8. Евсеев В.А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии. – М.: Издательство РАМН, 2007. – 148 с.
9. Евсеев В.А. Иммуноterapia экспериментальной наркомании антителами к серотонину и дофамину / Л.А. Башарова, Л.А. Ветрилэ // Бюл. exper. биол. и медицины. – 1996. – Vol.122, № 58. – P. 189–192.
10. Евсеев В.А. Перспективы иммунокоррекции алкогольной зависимости посредством иммунизации животных конъюгатом серотонина с гомологичным белковым носителем // Бюл. exper. биол. и медицины. – 2005. – Vol.139, № 1. – P. 83–85.
11. Евсеев В.А., Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А. Иммунологические аспекты патологической боли // Вестник РАМН. – 2003. – № 6. – С. 12–15.
12. Антитела к дофамину как нейромодуляторы поведенческих реакций мышей разных генотипов / В.А. Евсеев, О.И. Миковская, Л.А. Ветрилэ, Н.А. Трекова, Л.А. Башарова, Т.Г. Хлопушина, М.А. Грудень // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. – 2002. – Т. 52, № 3. – С. 320–325.
13. Иммунизация конъюгированными с белком нейромедиаторами (серотонин, дофамин, норадреналин) подавляет проявления морфинного абстинентного синдрома / В.А. Евсеев, Н.А. Трекова, Л.А. Башарова, Л.А. Ветрилэ // Бюл. exper. биол. и медицины. – 1995. – Т.119, № 5. – С. 526–529.
14. Нейромодулирующее влияние антител к серотонину на поведенческие реакции, уровень нейромедиаторов в ЦНС и лигандсвязывающую активность центральных серотониновых рецепторов у мышей линий C57Bl/6 и BALB/c / В.А. Евсеев, Н.А. Трекова, Л.А. Ветрилэ, О.И. Миковская, Л.А. Башарова, Т.Г. Хлопушина, М.А. Грудень // Бюл. exper. биол. и медицины. – 2001. – Т.132, № 7. – С. 26–29.
15. Емельянова Т.Н. Участие ангиотензина II в формировании реакции избегания при электрическом раздражении вентромедиального гипоталамуса у кроликов // Бюл. exper. биологии и медицины. – 1987. – Т. 104, № 11. – С. 515–516.
16. Захарова И.А. Антитела к нейромедиаторам при болевых и психоэмоциональных стресс – синдромах: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2009. – 24 с.
17. Козырев С.А., Никитин В.Л., Шерстнев В.В. Избирательное участие мозгоспецифических негистоновых белков хроматина Nr-3, 5 в процессах воспроизведения оборонительного навыка на пищу у виноградных улиток // Журн. высш. нервн. деятельности им. И.П. Павлова. – 1991. – Т. 41, № 2. – С. 323–332.
18. Козырев С.А., Никитин В.П., Шерстнев В.В. Влияние гамма-глобулинов к мозгоспецифическим негистоновым белкам хроматина на воспроизведение выработанного навыка у виноградных улиток // Бюл. exper. биол. и мед. – 1987. – Т. 104, № 8. – С. 139–141.
19. Пальцев М.А., Полетаев А.Б., Сучков С.В. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии // Вестник РАМН. – 2010. – № 8. – С. 1–3.
20. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема. Иммуноэндокринная регуляция гомеостаза. – М.: Медицина. 2002. – 168 с.
21. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. – М.: МИА, 2008. – 208 с.
22. Полетаев А.Б. Антитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы // Вестник «МЕДСИ». – 2011. № 13. – С. 14–21.
23. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). – М.: Миклош, 2010. – 220 с.
24. Судаков К.В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы // Иммунология. – 2003. – Т.24, № 6. – P. 372–381.
25. Судаков К.В. Иммунные звенья системной организации поведения // Успехи физиологических наук. – 2011. – Т.42. № 3. – С. 81–96.
26. Судаков С.К. Нарушение пищевого поведения кроликов при внутрижелудочковом введении антигастринных иммуноглобулинов // Журнал высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. – 1986. – Т. 36, № 2. – С. 391–393.
27. Хайтов Р.М., Лесков В.П. Иммулитет и стресс // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, № 8. – С. 1060–1072.
28. Цвиркун Д.В. Влияние аутоантител к тиреоидным гормонам на зависимые от тиреоидного статуса физиологические функции у крыс: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 26 с.
29. Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, Е.В. Лебедева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – 259 с.
30. Чурилов Л.П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммуномика: смена парадигмы // Медицина XXI век. – 2008. – Т. 13. № 4. – С. 10–20.
31. Ashwood P, Corbett B.A., Kantor A., Schulman H., Van de Water J., Amaral D.G. In search of cellular immunophenotypes in the blood of children with autism // PLoS One. – 2011. – Vol.6, № 5. – P. 19299.
32. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research / P. Ashwood, S. Wills, J. Van de Water // J Leukoc Biol. – 2006. – Vol.80, № 1. – P. 1–15.
33. Blaylock R.L. Immune-glutamatergic dysfunction as a central mechanism of the autism spectrum disorders // R.L. Blaylock, A. Strunecka // Curr Med Chem. – 2009. – Vol.16, № 2. – P. 157–170.
34. Enstrom A.M. Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders // Brain Behav Immun. – 2010. – Vol.24, № 1. – P. 64–71.
35. Enstrom A.M., Van de Water J.A., Ashwood P. Autoimmunity in autism / A.M. Enstrom, J.A. Van de Water, P. Ashwood // Curr Opin Investig Drugs. – 2009. – Vol.10, № 5. – P. 463–473.
36. Esposito B. Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability by acute stress // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – Vol., 303, № 3. – P. 1061–1066.
37. Folkersma H. Cerebral microdialysis of interleukin (IL)-1beta and IL-6: extraction efficiency and production in the acute phase after severe traumatic brain injury in rats // Acta Neurochir. – 2008. – Vol., 150, № 12. – P. 1277–1284.
38. Hosoi T. The mechanisms of immune-to-brain communication in inflammation as a drug target. T. Hosoi, Y. Okuma, Y. Nomura // Curr Drug Targets Inflamm Allergy. – 2002. – Vol. 1, № 3. – P. 257–262.
39. Hutchinson P.J. Inflammation in human brain injury: intracerebral concentrations of IL-1alpha, IL-1beta, and their endogenous inhibitor IL-1ra // J Neurotrauma. – 2007. – Vol. 24, № 10. – P. 1545–1557.
40. Jyonouchi H. Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): case study // J Neuroinflammation. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 1–12.
41. Kelley K.W. Cytokine-induced sickness behavior // Brain Behav Immun. – 2003. – Vol. 17, № 1. – P. 112–118.
42. Knight J.G. Autoantibodies against brain septal region antigens specific to unmedicated schizophrenia? // Biol. Psychiatry. – 1990. – Vol. 28, № 6. – P. 464–467.
43. Kuang F. Extravasation of blood-borne immunoglobulin G through blood-brain barrier during adrenaline-induced transient hypertension in the rat // Int J Neurosci. – 1998. – Vol. 114, № 6. – P. 575–591.
44. Michaelis E.K. Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging // Prog Neurobiol. – 1998. – Vol. 54, № 4. – P. 369–415.
45. Rose N.R., Baughman K.L. Immune-mediated cardiovascular disease. In: The autoimmunodiseases [Eds. N.R. Rose, I.R. Mackay] – San Diego: Acad. Press, San Diego, 1998. – P. 623–636.
46. Rossi C.C. Detection of plasma autoantibodies to brain tissue in young children with and without autism spectrum disorders // Brain Behav Immun. – 2011. – Vol. 25, № 6. – P. 1123–1135.
47. Sudakov K.V. Delta-sleep inducing peptide and neuronal activity after glutamate microiontophoresis: the role of NMDA-receptors // K.V. Sudakov, P.E. Umriukhin, K.S. Rayevsky Pathophysiology. – 2004. – MVol.11, № 2. – P. 81–86.

48. Wills S. Further characterization of autoantibodies to GABAergic neurons in the central nervous system produced by a subset of children with autism // *Mol Autism*. – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 1–15.

49. Winter C.D. A microdialysis method for the recovery of IL-1beta, IL-6 and nerve growth factor from human brain in vivo // *J Neurosci Methods*. – 2002. – Vol. 119. № 1. – P. 45–50.

50. Zaichik A.Sh. Autoimmunoregulation of genetically determined cell functions in health and disease / A.S. Zaichik, L.P. Churilov, V.J. Utekhin // *Pathophysiology*. – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 191–207.

References

1. Ashmarin I.P. *Zh Evol Biokhim Fiziol*, 1997, Vol. 33, no. 2, pp. 228–233.

2. Ashmarin I.P., Borodkin Yu.S., Bundzen P.V. et al. *Mehanizmy pamyati (Rukovodstvo po fiziologii)* [Mechanisms of memory. Tutorial on physiology]. Ed. Vartanyan G.A. Leningrad: Nauka, 1987, 432 p.

3. Ashmarin I.P. *Neyrochimiya*, 2000, Vol. 17, no. 3, pp. 192–197.

4. Ashmarin I.P., Freidlin I.S. *Zh Evol Biokhim Fiziol*. 1989, no. 15, pp. 176–181.

5. Ashmarin I.P. *Zagadki I otkroveniia biochimii pamyati* [Puzzles and revelations of biochemistry of memory]. Leningrad: Leningradskii Gos. Univ., 1975, 160 p.

6. Buzinova E.V., Dovedova E.L., Monakov M.Iu., Moskvitina T.A., Obukhova M.F., Slesareva Zh.E., Ashmarin I.P. *Byull Eksp Biol Med*. 1998, v. 126, no. 7, pp. 39–42.

7. Danilova R.A., Ashmarin I.P. *Usp Fiziol Nauk*. 1994, v. 25, no. 1, pp. 3–22.

8. Evseev V.A. *Antitela k neiromediatoram v mekhanizmkh neiromunopatologii* [Antibodies to neuromediators in mechanisms of neuroimmunopathology]. Moscow: Rossiiskaia akademiia meditsinskikh nauk, 2007, 148 p.

9. Evseev V.A., Basharova L.A., Vetrile L.A., Trekova N.A., Igonkina S.I., Mikovskaia O.I. *Byull Eksp Biol Med*. 1996, v. 122, no. 58, pp. 189–192.

10. Evseev V.A., Vetrile L.A., Fomina V.G., Trekova N.A. *Byull Exp Biol Med*. 2005, v. 139, no. 1, pp. 83–85.

11. Evseev V.A., Igonkina S.I., Vetrile L.A. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2003, no. 6, pp. 12–15.

12. Evseev V.A., Mikovskaia O.I., Vetrile L.A., Trekova N.A., Basharova L.A., Khlopushina T.G., Gruden M.A. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, 2002, v. 52, no. 3, pp. 320–325.

13. Evseev V.A., Trekova N.A., Basharova L.A., Vetrile L.A. *Byull Eksp Biol Med*, 1995, v. 119, no. 5, pp. 526–529.

14. Evseev V.A., Trekova N.A., Vetrile L.A., Mikovskaya O.I., Basharova L.A., Gruden M.A., Khlopushina T.G. *Byull Exp Biol Med*, 2001, v. 132, no. 1, pp. 630–632.

15. Emelyanova T.N. *Byull Exp Biol Med*, 1987, v. 104, no. 11, pp. 515–526.

16. Zakharova I.A. *Antitela k neiromediatoram pri bolevykh I psikhoemotionalnikh stress-syndromakh*. Ph. D. Thesis. Moscow, 2009, 24 p.

17. Kozyrev S.A., Nikitin V.P., Sherstnev V.V. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, 1991, v. 41, no. 2, pp. 323–332.

18. Kozyrev S.A., Nikitin V.P., Sherstnev V.V. *Byull Eksp Biol Med*, 1987, v. 104, no. 8, pp. 139–141.

19. Paltsev M.A., Poletaev A.B., Suchkov S.V. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2010, no. 8, pp. 3–6.

20. Poletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.E. *Regulyatornaya metasistema. Immunoendokrinnyaya reguliatsiya homeostaza* [Regulatory metasystem. Immunoendocrine regulation of homeostasis]. Moscow: Medizina, 2002, 168 p.

21. Poletaev A.B. *Immunofiziologia I immunopatologia* [Immunophysiology and immunopathology]. Moscow: MIA Press, 2008, 208 p.

22. Poletaev A.B. *Vestnik MEDSI*, 2011, no. 13, pp. 14–21.

23. Poletaev A.B. *Fiziologicheskaya immunologia (estvennyye autoantitela I problemi nanomedicini)* [Physiological immunology (natural autoantibodies and problems of nanomedicine)]. Moscow: Miklosh, 2010, 220 p.

24. Sudakov K.V. *Immunologiya*, 2003, v. 24, no. 6, pp. 372–381.

25. Sudakov K.V., Ivanova E.A., Koplík E.V., Kotov A.V., Kravtsov A.N., Meshcheriakov A.F., Pertsov S.S., Sotnikov S.V., Tolpygo S.M., Umriukhin A.E., Umriukhin P.E. *Usp Fiziol Nauk*, 2011, v. 42, no. 3, pp. 81–96.

26. Sudakov S.K. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, 1986, v. 36, no. 2, pp. 391–393.

27. Khaitov R.M., Leskov V.P. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova*, 2001, v. 87, no. 8, pp. 1060–1072.

28. Tsvirkun D.V. *Vliyanie autoantitel k tireoidnim hormonam na zavisimye ot tireoidnogo statusa fiziologicheskieskie funktsii u krysa*. Ph. D. Thesis. Moscow, 2007, 26 p.

29. Chereshev V.A., Ushkov B.G., Klimin V.G., Lebedeva E.V. *Immunofiziologia* [Immunophysiology]. Ekaterinburg: UrO RAN, 2002, 259 p.

30. Churilov L.P. *Medicina XXI Vek*, 2008, v. 13, no. 4, pp. 10–20.

31. Ashwood P., Corbett B.A., Kantor A., Schulman H., Van de Water J., Amaral D.G. *PLoS One*. 2011, v. 6, no. 5, pp. e19299.

32. Ashwood P., Wills S., Van de Water J. *J Leukoc Biol*. 2006, v. 80, no. 1, pp. 1–15.

33. Blaylock R.L., Strunecka A. *Curr Med Chem*. 2009, v. 16, no. 2, pp. 157–170.

34. Enstrom A.M., Onore C.E., Van de Water J.A., Ashwood P. *Brain Behav Immun*. 2010, v. 24, no. 1, pp. 64–71.

35. Enstrom A.M., Van de Water J.A., Ashwood P. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009, v. 10, no. 5, pp. 463–473.

36. Esposito P., Chandler N., Kandere K., Basu S., Jacobson S., Connolly R., Tutor D., Theoharides T.C. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002, v. 303, no. 3, pp. 1061–1066.

37. Folkersma H., Brevé J.J., Tilders F.J., Cherian L., Robertson C.S., Vandertop W.P. *Acta Neurochir*. 2008, v. 150, no. 12, pp. 1277–1284.

38. Hosoi T., Okuma Y., Nomura Y. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002, v. 1, no. 3, pp. 257–262.

39. Hutchinson P.J., O'Connell M.T., Rothwell N.J., Hopkins S.J., Nortje J., Carpenter K.L., Timofeev I., Al-Rawi P.G., Menon D.K., Pickard J.D. *J Neurotrauma*. 2007, v. 24, no. 10, pp. 1545–1557.

40. Jyonouchi H., Geng L., Streck D.L., Toruner G.A. *J Neuroinflammation*. 2012, v. 9, no. 4, p. 1–12.

41. Kelley K.W., Bluthé R.M., Dantzer R., Zhou J.H., Shen W.H., Johnson R.W., Broussard S.R. *Brain Behav Immun*. 2003, v. 17, Suppl 1, pp. S112–118.

42. Knight J.G., Knight A., Menkes D.B., Mullen P.E. *Biol Psychiatry*. 1990, v. 28, no. 6, pp. 467–474.

43. Kuang F., Wang B.R., Zhang P., Fei L.L., Jia Y., Duan X.L., Wang X., Xu Z., Li G.L., Jiao X.Y., Ju G. *Int J Neurosci*. 2004, v. 114, no. 6, pp. 575–591.

44. Michaelis E.K. *Prog Neurobiol*. 1998, v. 54, no. 4, pp. 369–415.

45. Rose N.R., Baughman K.L. Immune-mediated cardiovascular disease. In: *The autoimmunediseases* [Eds. N.R. Rose, I.R. Mackay]. San Diego: Acad. Press, 1998, pp. 623–636.

46. Rossi C.C., Van de Water J., Rogers S.J., Amaral D.G. *Brain Behav Immun*. 2011, v. 25, no. 6, pp. 1123–1135.

47. Sudakov K.V., Umriukhin P.E., Rayevsky K.S. *Pathophysiology*. 2004, v. 11, no. 2, pp. 81–86.

48. Wills S., Rossi C.C., Bennett J., Martinez Cerdeño V., Ashwood P., Amaral D.G., Van de Water J. *Mol Autism*. 2011, v. 2, no. 5, pp. 1–14.

49. Winter C.D., Iannotti F., Pringle A.K., Trikkas C., Clough G.F., Church M.K. *J Neurosci Methods*. 2002, v. 119, no. 1, pp. 45–50.

50. Zaichik A.Sh., Churilov L.P., Utekhin V.J. *Pathophysiology*. 2008, v. 15, no. 3, pp. 191–207.

Рецензенты:

Калинина Т.С., д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ, «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН, г. Москва;

Поletaev A.B., д.м.н., профессор, научный руководитель МИЦ, «Иммунулоос», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 12.03.2013.