

■ Антагонист ГК рецепторов

■ **RU 486, или (11p-4-диметиламинофенил)-17p-  
гидро-кси-7a-(пропил-1-инил)эстра-4,9-диен-3-  
ОН,**

- 
- Важной ролью эндогенных ГК является подавление иммунной
  - реакции, чтобы предотвратить ее от достижения уровня, который
  - может вызвать повреждение. Эта гипотеза подтверждается
  - работами, в которых обнаружено, что АЭ приводит к смерти
  - животных в течение 24-48 часов после иммунизации крыс
  - лошадиной сывороткой, но после заместительной ГК терапии их
  - можно спасти. Антагонист RU 486 индуцирует воспаление к
  - ряду факторов , как и АЭ.

- Крысы Lewis, которые генетически детерминированы на гипореактивность ГГН системы, предрасположены к хроническим воспалительным процессам.
- Кроме того, имеются работы, которые демонстрируют
- **существование негативного механизма обратной связи между иммунной системой и ГГН осью.**

- .

- Провоспалительные медиаторы, в частности ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ , повышаются в начале развития иммунной реакции, они стимулируют ГГНось, которая приводит к повышению секреции кортикостерона, подавляющего иммунный ответ. Антагонист ГК рецепторов RU-486 повышал смертность таких животных, поскольку ГК не имели возможности остановить выработку провоспалительных цитокинов активированными АГ лимфоцитами и привлеченными ими макрофагами. Таким образом, ГК предотвращают организм от потенциально возможного повреждения.
- **Апоптоз, который вызывают ГК, т.е. элиминация из организма активированных антигеном клонов лимфоцитов, останавливает деструктивные для организма компоненты иммунной реакции.**

- . У мышей с генетически детерминированным нарушением иммунной системы - мыши линии MRL/lpr, гомозиготные по гену лимфопролиферации lpr, МП оказывает иммунопротективный эффект. У таких мышей спонтанно развиваются аутоиммунные расстройства, протекающие по типу системной красной волчанки, нарушена продукция ИЛ-2, снижен клеточный и гуморальный (на ЭБ) иммунитет, отсутствует 2-ый ответ (число АОК после повторной иммунизации находится на уровне фона). После введение МП на пике ответа (4 день) иммунная реакция увеличивается до нормы в контроле, например, мышей гибридов (СВА x С57BL/6J). Системное введение МП 3 раза в месяц увеличивала продолжительность жизни таких мышей в 2 раза (обычно гибнут на 6-7 месяце).

- Обнаружена дефектность мышей MLR/Ipr по продукции и/или по функциональной активности МП.
- Показан протективный эффект МП на иммунологическую активность при стрессе.
- При стрессе снижается естественная продукция МП, что говорит о возможной зависимости его выработки от нейроэндокринной системы

**Г.В.Идова**

**Психонейроиммуномодуляция:  
интегративный анализ взаимоотношения  
серотонинергической системы мозга и  
иммунологической реактивности.**

Лаборатория механизмов нейрхимической  
регуляции  
ГУ НИИ физиологии СО РАМН  
г.Новосибирск

**Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 99-04-50017 и № 04-04-48069)**

# Olivier B.

---

- SEROTONIN: A NEVER-ENDING STORY
- Eur.J Pharmacol. -2015.-Vol. 753.-P. 2-18

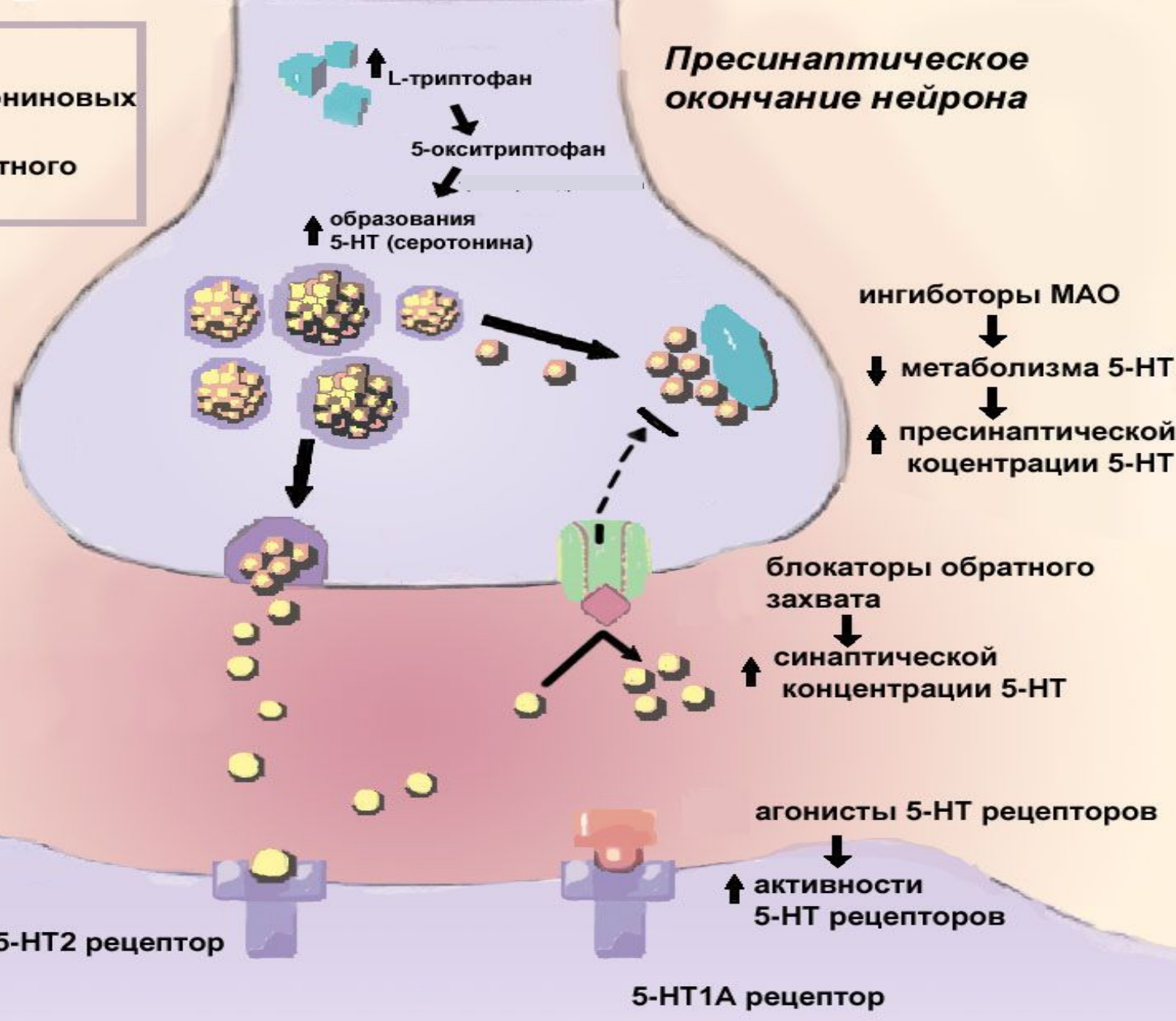


# ЭФФЕКТ АКТИВАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА СОДЕРЖАНИЕ КОРТИКОСТЕРОНА И СЕРОТОНИНА В МОЗГЕ

Стимулы	Кортикостерон	Триптофан	5-НТ	5-Н1АА
ЭБ	+	+	+	
Липополисахарид	+	+	+	+
Вирусная инфекция	+	+	+	+
Опухолевые клетки			+	+
ИЛ-1 $\alpha$ / ИЛ-1 $\beta$	+	+	+	+
ИЛ-2	+	+	+	+
ИЛ-6	+	+	+	+
ФНО $\alpha$	+		+	+
ИНФ $\alpha$	+		+	+

Таблица составлена по данным: Л.В. Девоино, Р.Ю. Ильющенок, 1993; Linthorst A.C.E., 1995; Zalzman A. et al., 1994, 1998; Pauli S et al., 1998; Muhankumar S.M., 1998; Wang J., Dunn A.J., A.J.; Hayley et al., 2001; Zubareva et al., 2001; A.J. Dunn A.J., 2006).

-  = серотонин
-  = агонист серотониновых рецепторов
-  = блокатор обратного захвата



5-НТ<sub>2</sub> рецептор

5-НТ<sub>1A</sub> рецептор

**Постсинаптическая мембрана**

## Угнетение иммунного ответа при активации 5-НТ системы:

- 1. Введение серотнина в дозах 50-100 мг/кг;
- 2. Введение предшественника 5-НТР 100-200;
- 3. Блокада МАО-А и празидом;
- 4. Блокада обратного захвата 5-НТ (сертралин обратный захват уменьшается до 80%);
- 5. Активация постсинаптических 5-НТ1А-рецепторов 8-ОН-ДРАТ, 1.0 ;
- 6. Активация постсинаптических 5-НТ2А-рецепторов DOI, 1.0

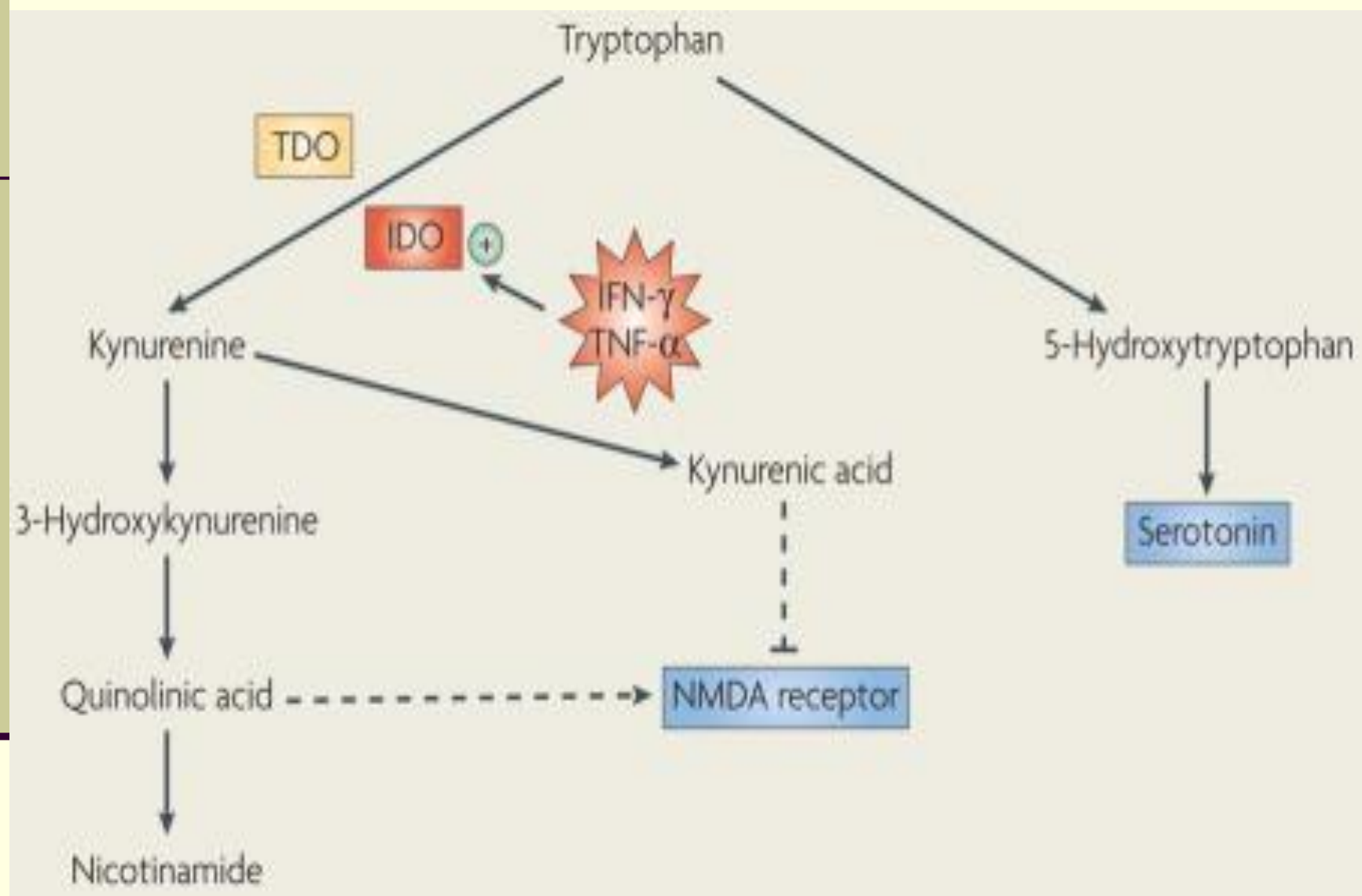
## Стимуляция иммунного ответа при снижении 5-НТ системы:

- 1. Электролитическое разрушение ядер шва среднего мозга;
- 2. Блокада фермента синтеза 5-НТ триптофагидроксилазы ПХФА 500 мг/кг;
- 3. Блокада пресинаптических 5-НТ1А-рецепторов 8-ОН-ДРАТ, 0.1 и делизидом, 0.1 ;
- 4. Блокада постсинаптических 5-НТ1А-рецепторов WAY-100635, 1.0;
- 5. Блокада постсинаптических 5-НТ2А-рецепторов ципрогептадином, 20.0 и кетансеринном 1.0
-

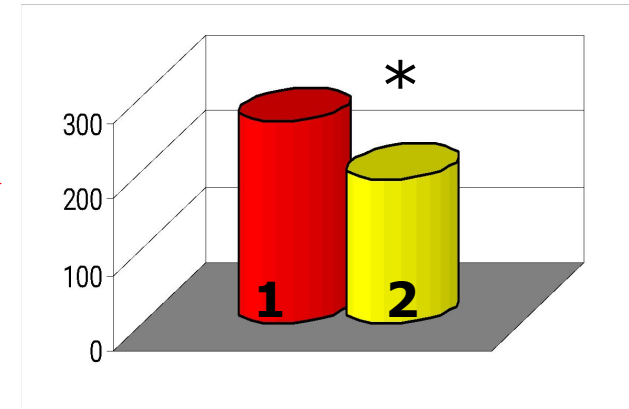
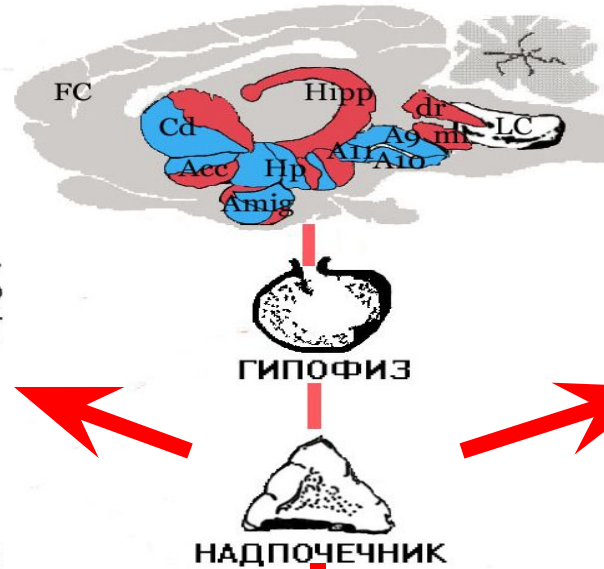
- L- триптофан
- *Триптофангидроксилаза ( блокатор ПХФА)*
- 5-окситриптофан (5-ОТФ)
  - *Декарбоксилаза*
- 5-оксиртиптамин (5-ОТ, 5-НТ – серотонин)

- ПХФА (300-500 мг/кг) через 2 суток после применения повышает уровень серотонина в мозге на 92%.

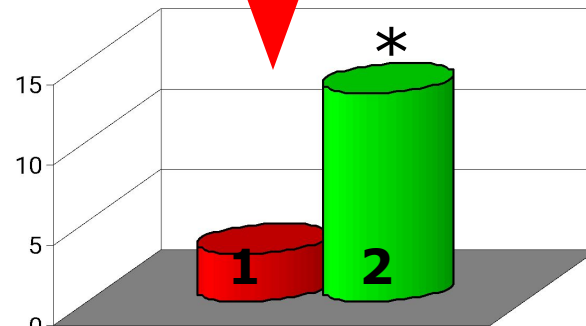
- ПХФА увеличивает иммунный ответ в 2 раза при введении за 2 дня до антигена ЭБ, но не изменяет иммунный ответ
  - при введении за сутки до иммунизации



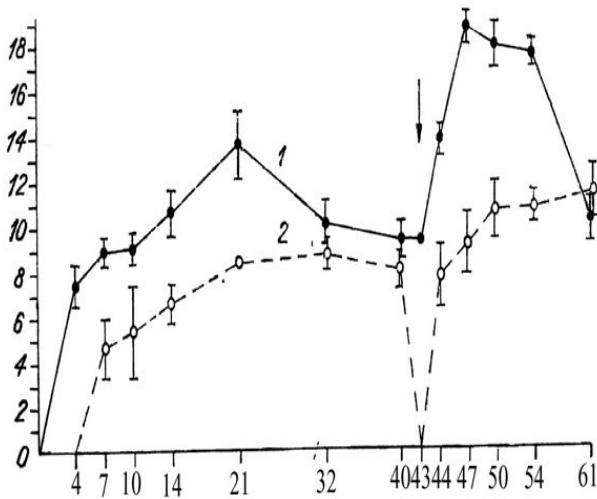
# Пути реализации изменения иммунного ответа при активации 5-НТергической системы (5-НТ, 5-НТР, sertraline, 8-ОН-ДПАТ, iprazid, DOI)



Число АОК у мышей линии С57BL/6J, получавших 8-ОН-ДПАТ (2). Контроль (1)



Нарастание CD8+ Т-лимфоцитов в костном мозге, вызванное введением сертралином (2). Контроль (1).

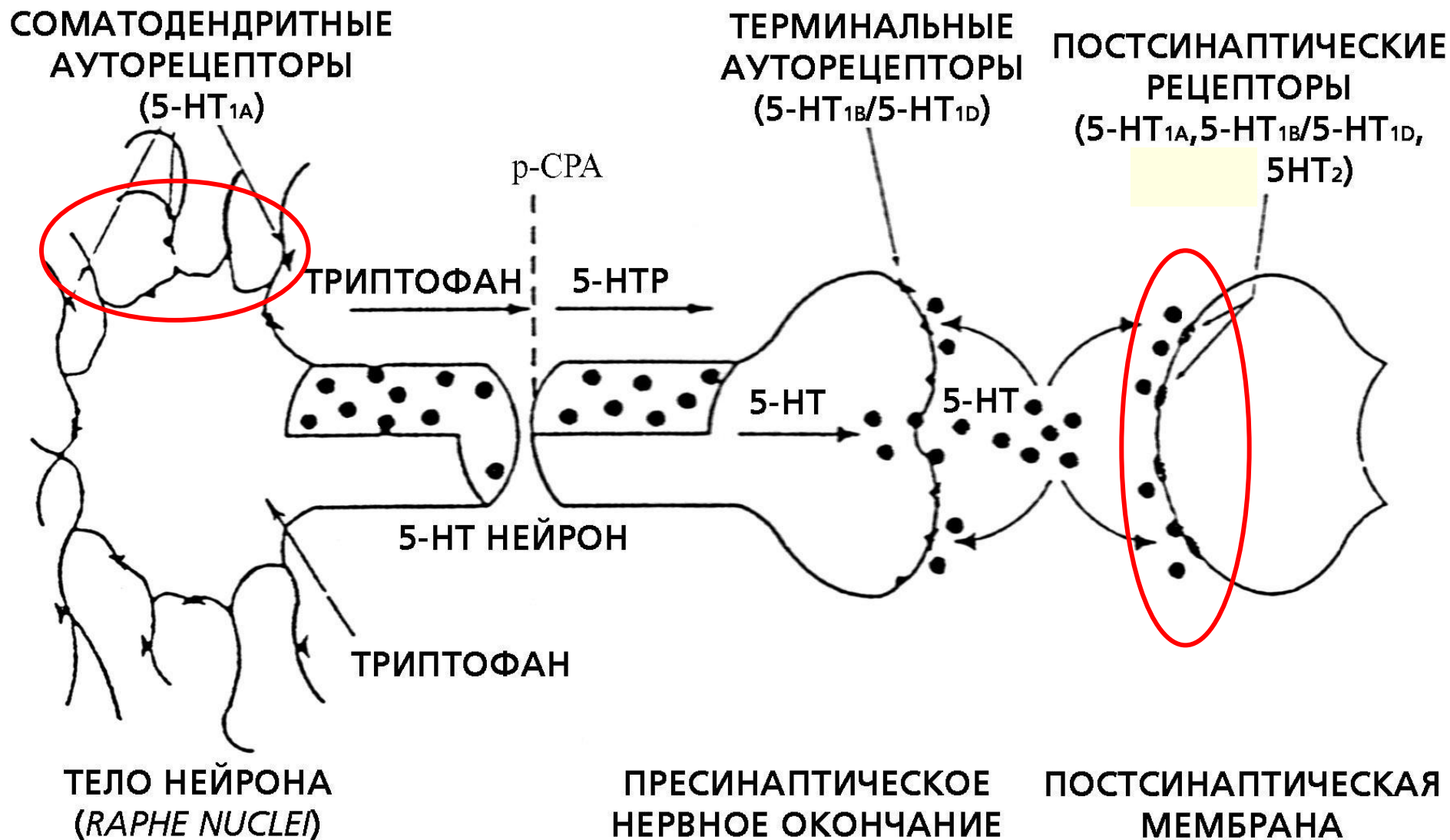


Первичный и вторичный иммунный ответ у мышей BALB/c, иммунизированных БСА (5 мг/кг), при введении 5-НТР (2). Контроль (1).

- 5-НТ включен в регуляцию ГН оси и контролирует активность КРФ нейронов в гипоталамусе и кортикотрофов, синтезирующих АКТГ, в гипофизе. 5-НТ1А и 5-НТ2А рецепторы обнаружены в паравентрикулярном ядре и различные их агонисты (8-ОН-ДАТ и DOI) вызывают повышение КРФ, АКТГ и кортикостероидов у человека и животных. Существуют многочисленные терминали, которые идут из ядер шва в гипоталамус и обнаружено синаптическое взаимодействие между 5-НТ терминалями и КРФ-содержащими нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса

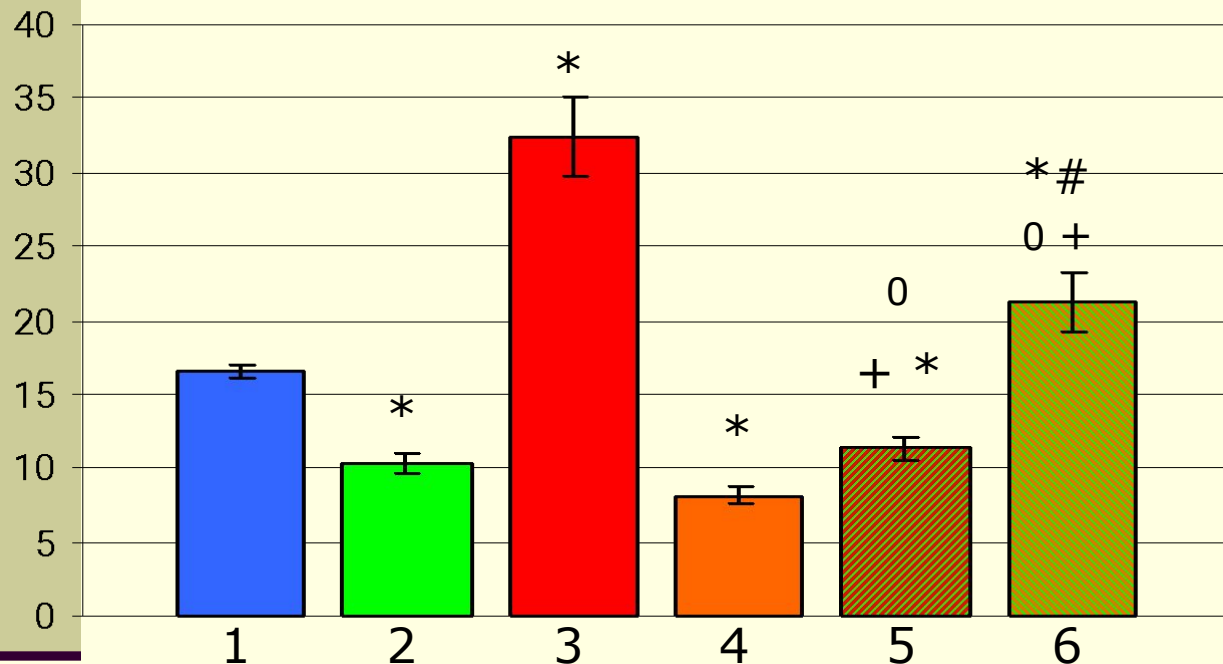


Схематическое изображение серотонинергического нейрона с обозначением возможной локализации подтипов серотониновых рецепторов



# Особенности иммунной реакции при активации 5-HT<sub>1A</sub> - и 5-HT<sub>2A</sub> -рецепторов

РОК на 10<sup>3</sup> клеток



- 1- контроль;
- 2- DOI 1,0 мг/кг ;
- 3 - 8-ОН-ДПАТ 0,1 мг/кг ;
- 4 - 8-ОН-ДПАТ 1,0 мг/кг ;
- 5 - DOI + 8-ОН-ДПАТ 0,1 мг/кг ;
- 6 - DOI + 8-ОН-ДПАТ 1,0 мг/кг

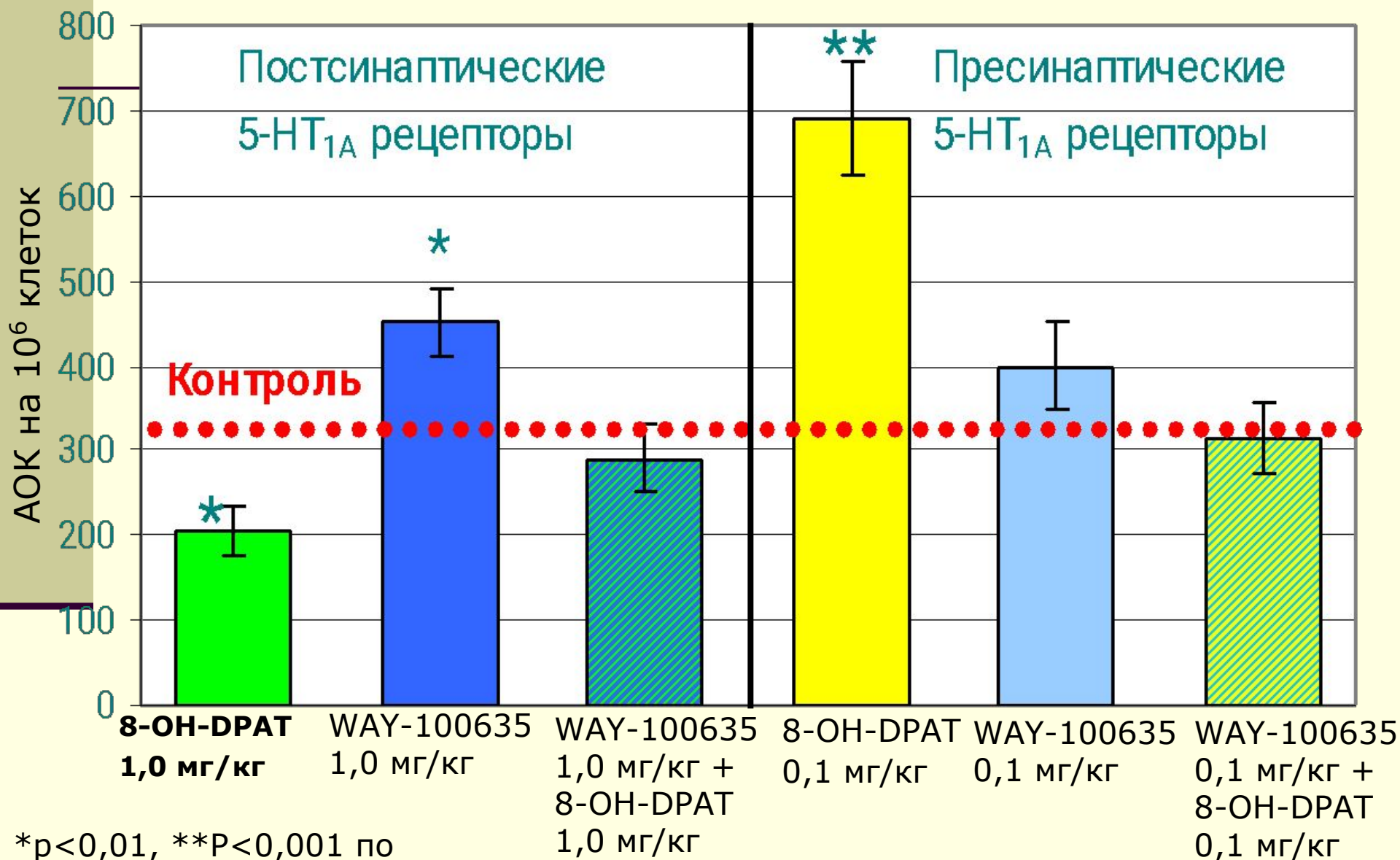
\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ , по сравнению с группой 1 (контроль)

# -  $p < 0,001$  по сравнению с группой 2

+ -  $p < 0,001$  по сравнению с группой 3

0 -  $p < 0,001$  по сравнению с группой 4

# Влияние активации и блокады пре- и постсинаптических 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов на иммунный ответ

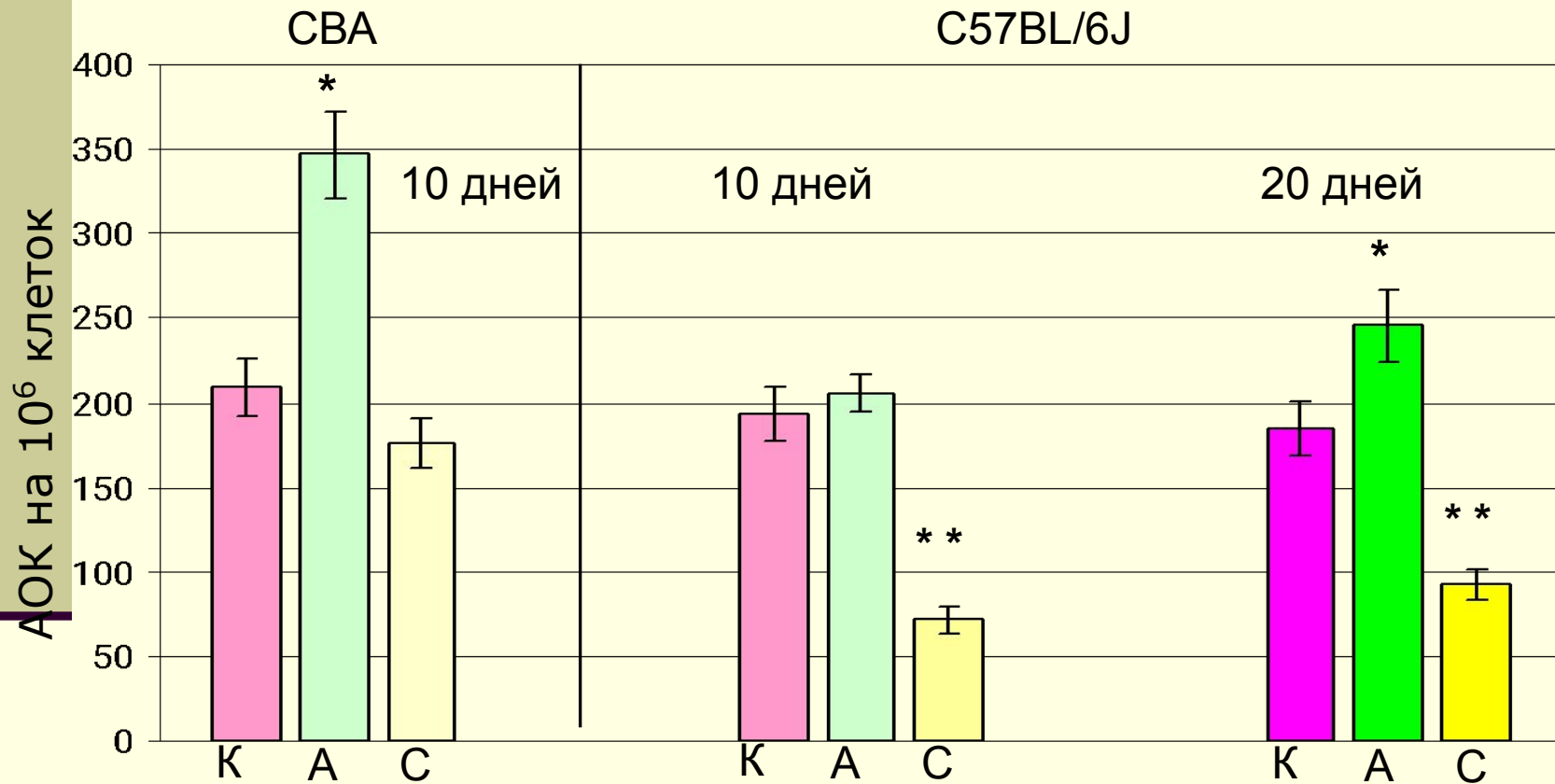


\*p<0,01, \*\*P<0,001 по сравнению с контролем

# Иммунный ответ при экспериментальном моделировании различных типов поведения, связь с активностью 5-HTергической системы

Экспериментальная модель/животные	Активность 5-HTергической системы в зависимости от поведения	Величина иммунного ответа в зависимости от поведения
Дистантный сенсорный контакт / CBA, C57BL/6j	Агрес. < субмис. (Девойно и др., 1999, 2004)	Агрес. > субмис. (Девойно и др., 1991; Альперина, Павина, 1996; Идова и др., 2000)
Резидент-Интрuder / мыши и крысы различных линий	Агрес. < субмис. (Blanchard et al., 1991-1998)	Агрес. > субмис. (Lyte et al., 1990; Fleshner et al., 1989)
Изоляция и групповое содержание / мыши различных линий	Агрес. < неагресс. (Schiller et al., 2006)	Агрес. > неагресс. (Salvin et al., 1990; Kanitz et al., 2004)
Селекция на неагрессивное и агрессивное поведение по отношению к человеку / крысы Пасюки	Агрес. < неагресс. (Попова и др., 1996, 1997)	Агрес > неагресс. (Оськина и др., 2003; Шихевич, 2004)

# Изменение иммунного ответа у мышей различных линий при психоэмоциональном напряжении (социальные конфронтации)

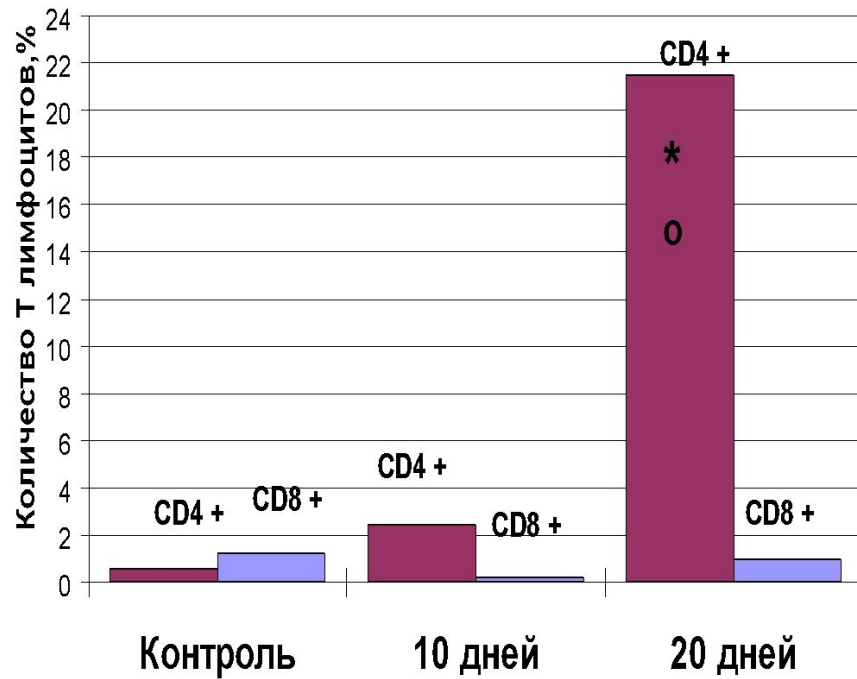


К – контроль; А- агрессивные животные; С – субмиссивные

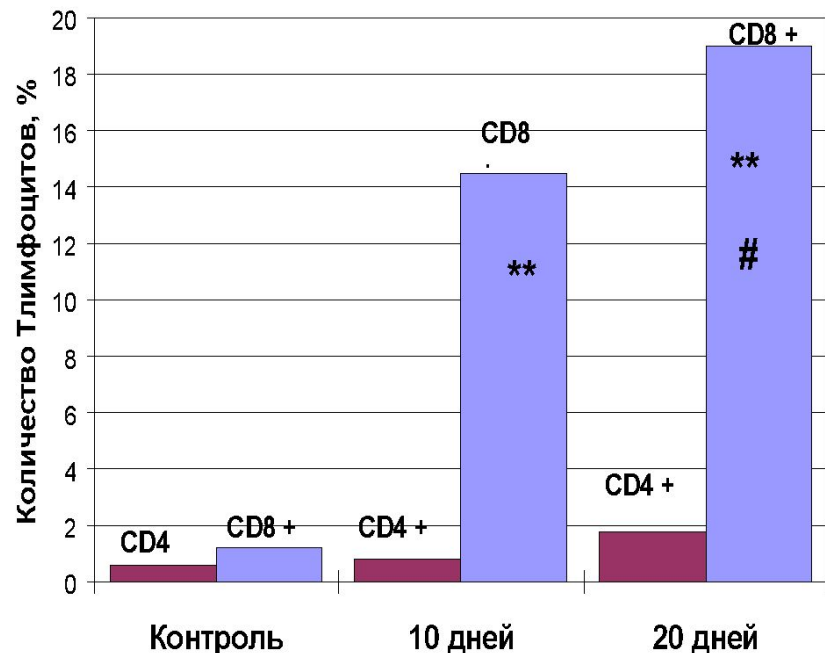
\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с контролем;

# Изменение числа CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клеток в костном мозге у агрессивных и субмиссивных неиммунизированных мышей линии C57BL/6J после 10-ти и 20-ти дневного тестирования confrontаций

## Агрессивные мыши



## Субмиссивные мыши



\* -  $P < 0,01$  \* \*  $P < 0,001$  по сравнению с контролем ;

o -  $P < 0,01$  по сравнению с агрессивными животными 10-ти дневного теста

# -  $P < 0,05$  по сравнению с субмиссивными животными 10-ти дневного теста

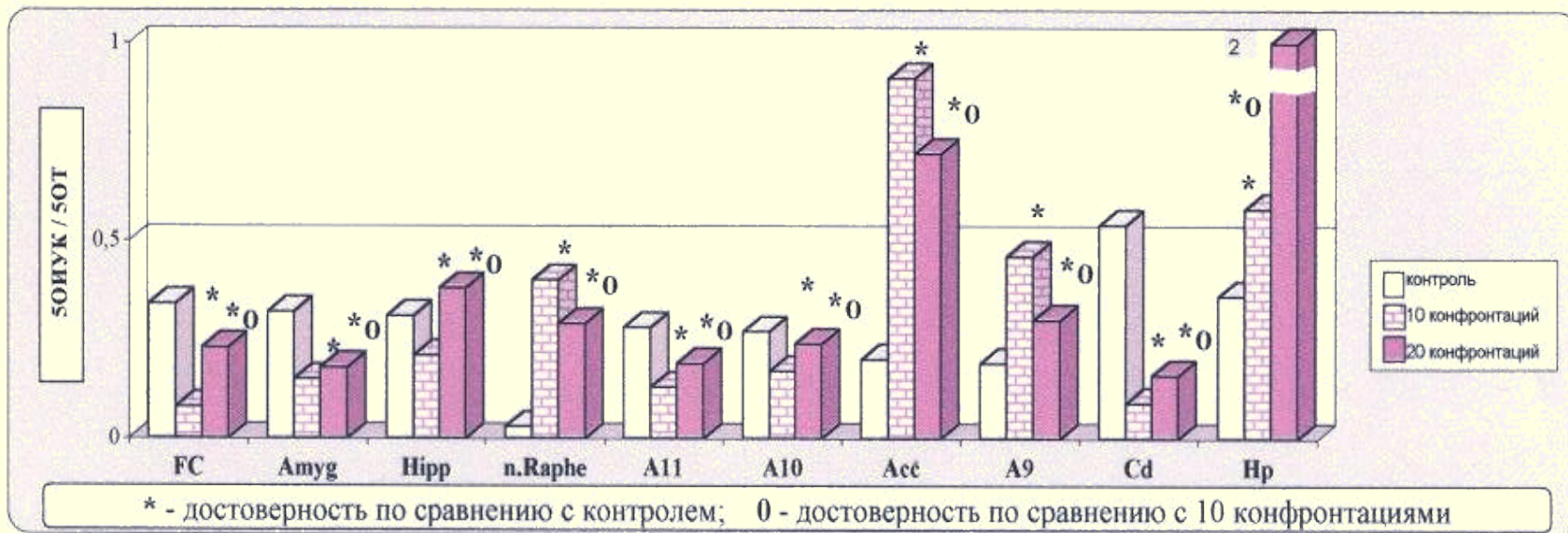
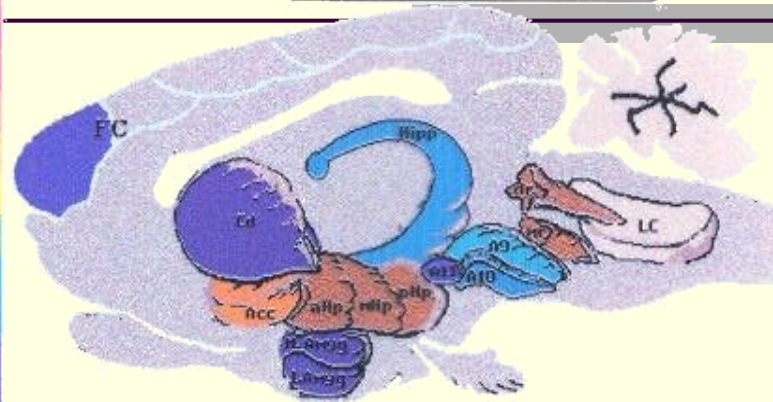
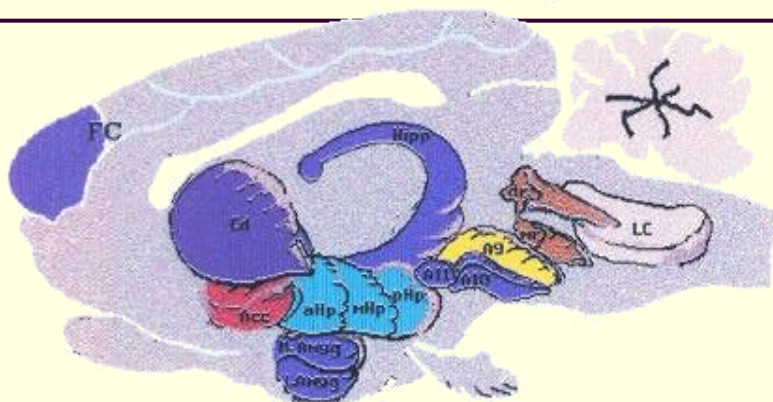


# Отношение 5-Н1АА/5-НТ у субмиссивных мышей С57ВL/6J

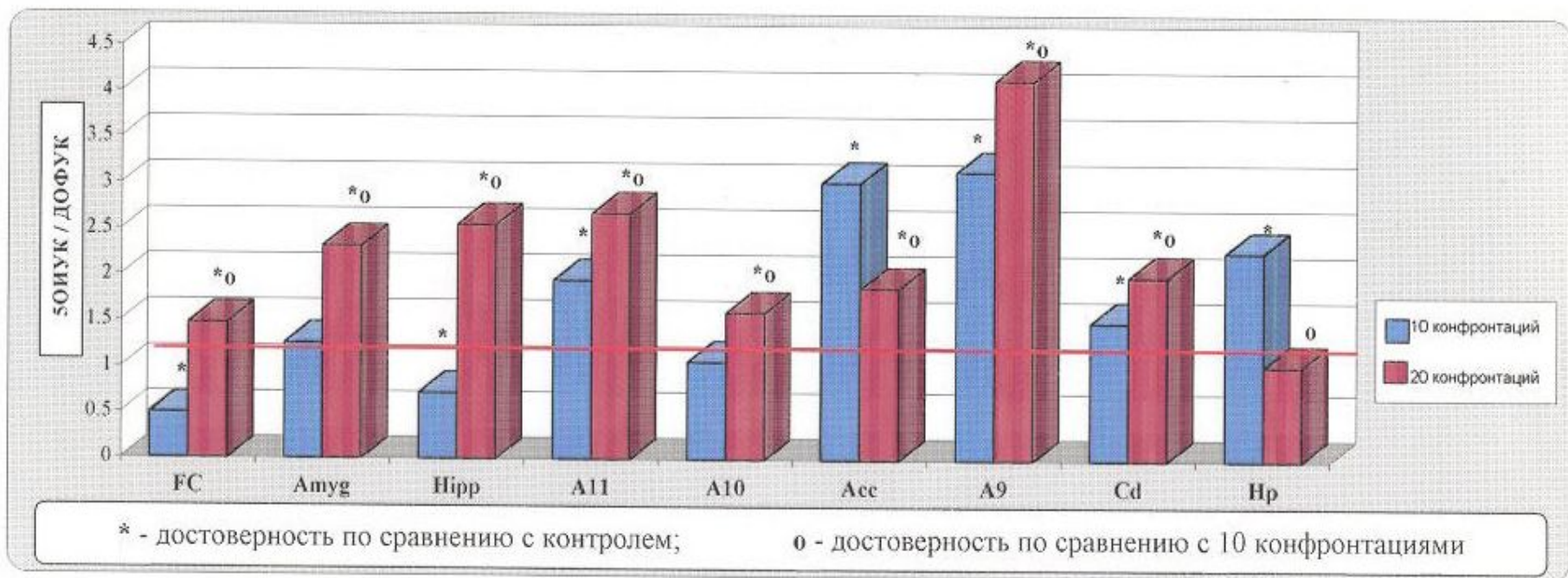
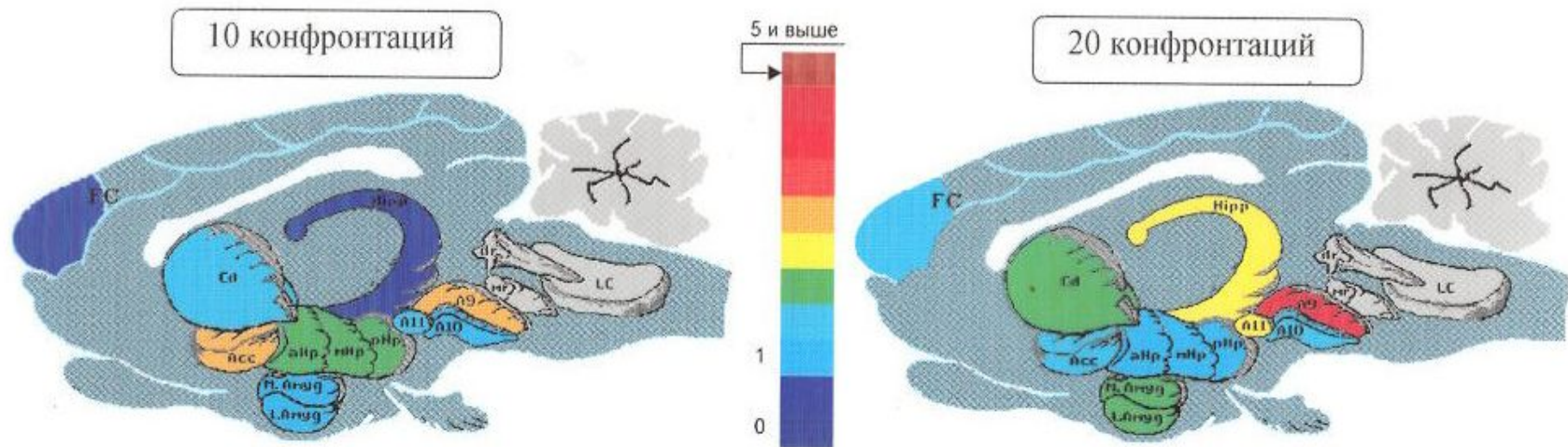
10 confrontations

в 5 раз и выше

20 confrontations

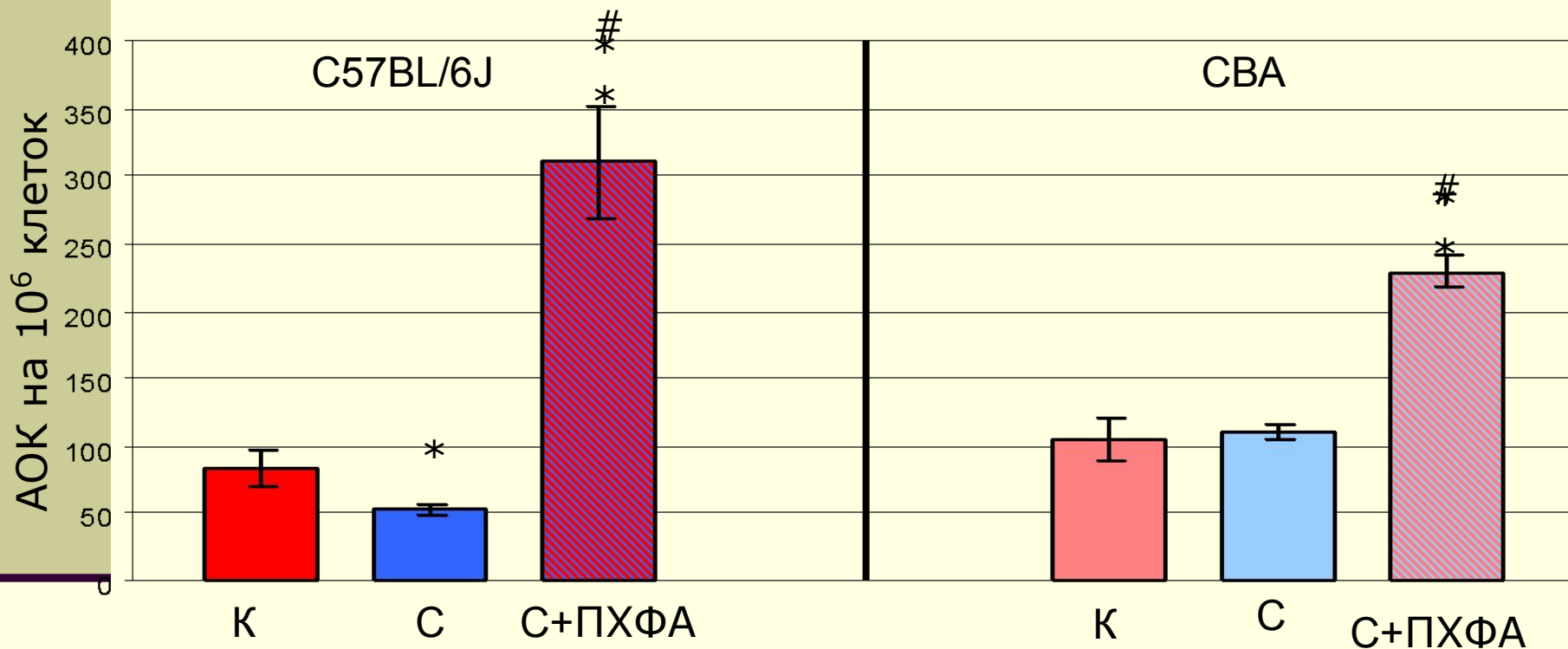


# Отношение 5-ОИУК/ДОФУК у субмиссивных мышей C57BL/6J





# Изменение иммунного ответа у мышей различных линий при психоэмоциональном напряжении (формирование субмиссивного типа поведения)



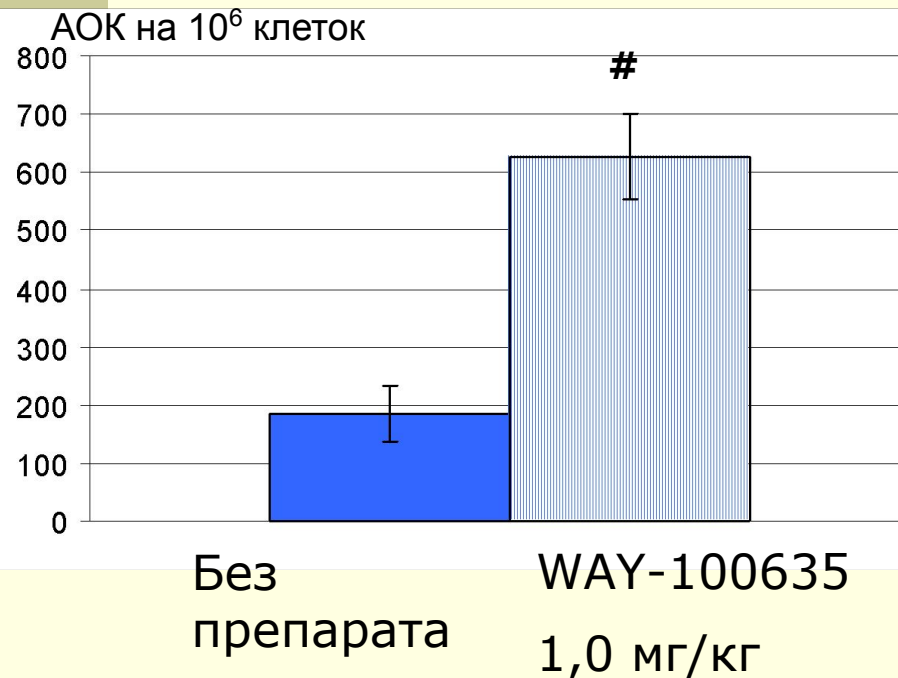
К – контроль; С – субмиссивные; С+ПХФА – субмиссивные + ПХФА 500 мг/кг

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с соответствующим контролем;

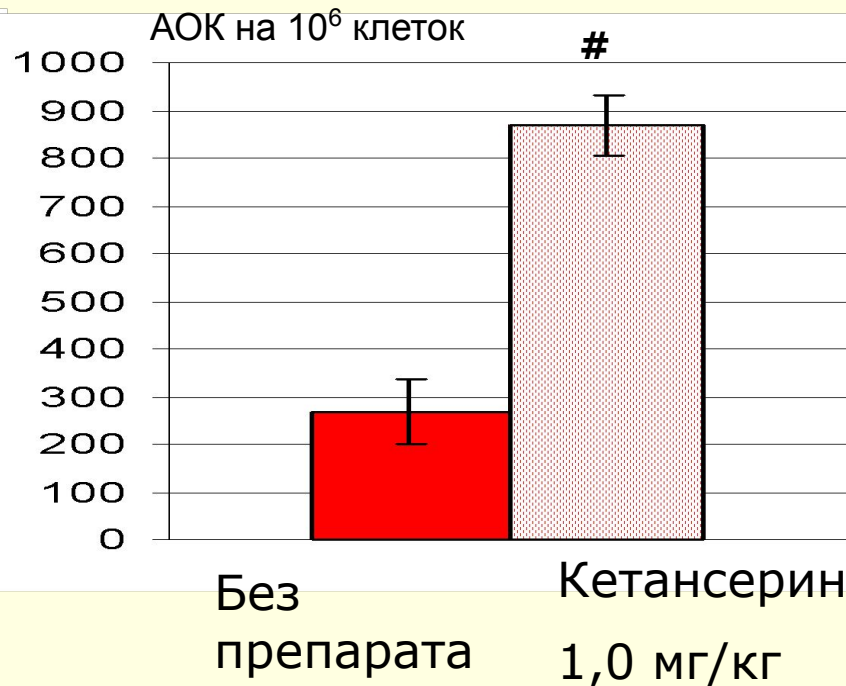
# -  $p < 0,001$  по сравнению с субмиссивными мышами

# Влияние блокады постсинаптических 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов на число АОК у мышей с субмиссивным типом поведения

## 5-HT<sub>1A</sub> рецепторы

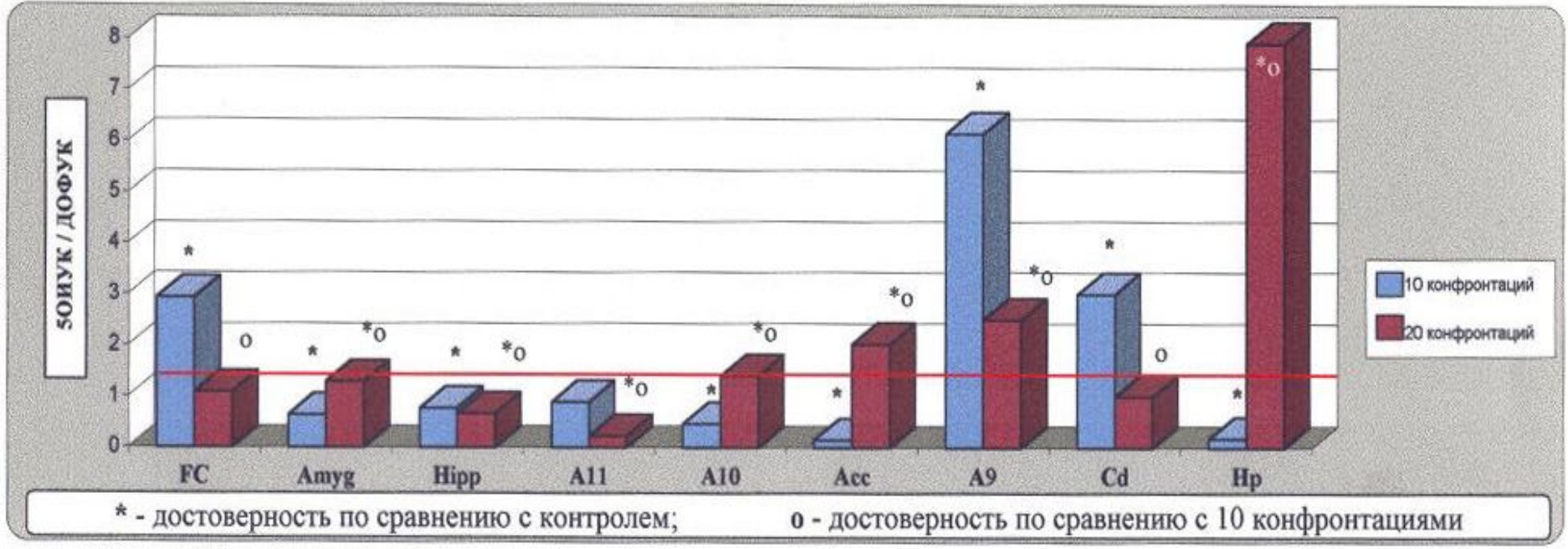
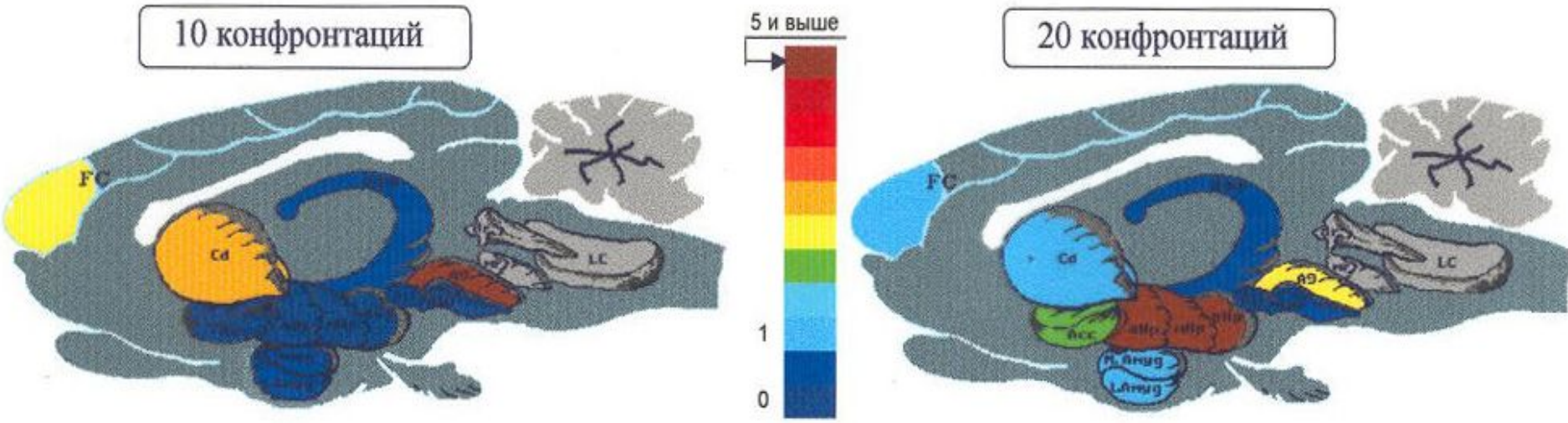


## 5-HT<sub>2A</sub> рецепторы

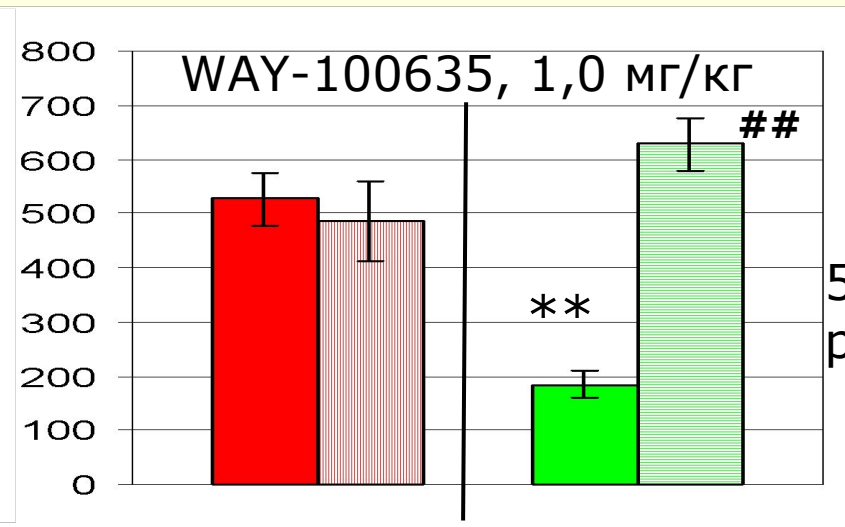
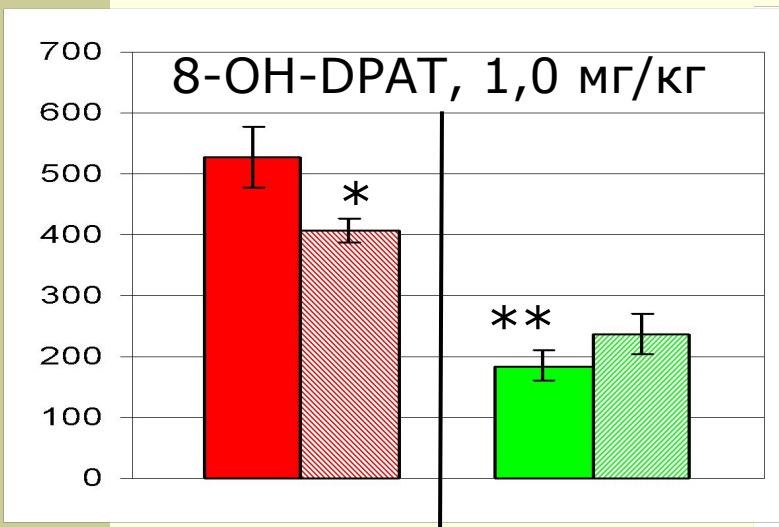


#-p < 0,001 по сравнению с субмиссивными мышами без введения препарата

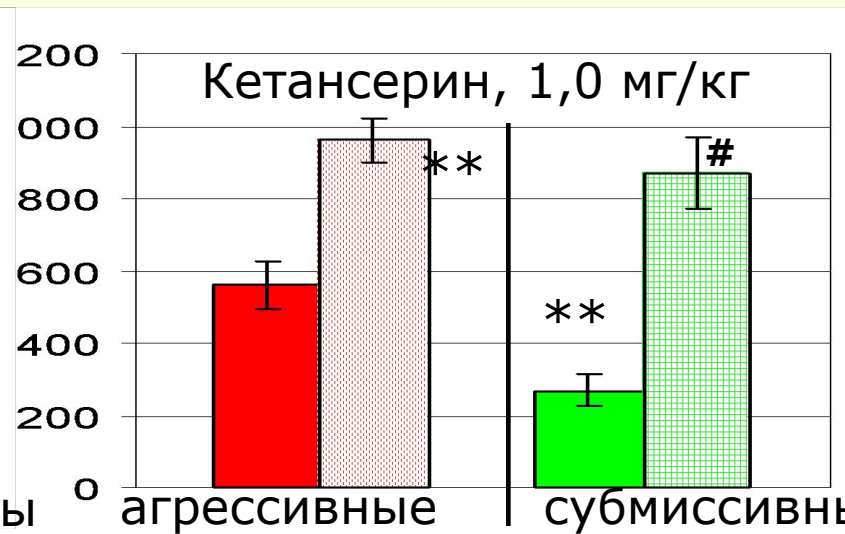
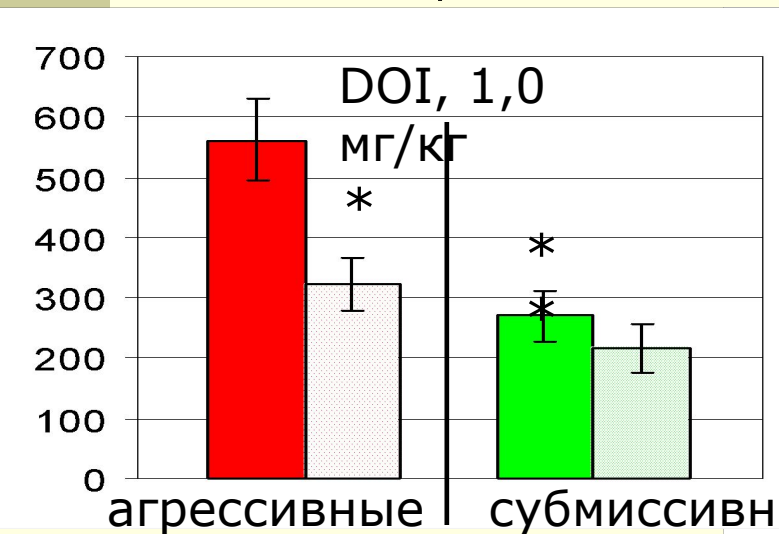
# Отношение 5-ОИУК/ДОФУК у агрессивных мышей C57BL/6J



# Влияние активации и блокады постсинаптических 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов на число АОК у мышей с оппозитными формами поведения



5-HT<sub>1A</sub> рецепторы

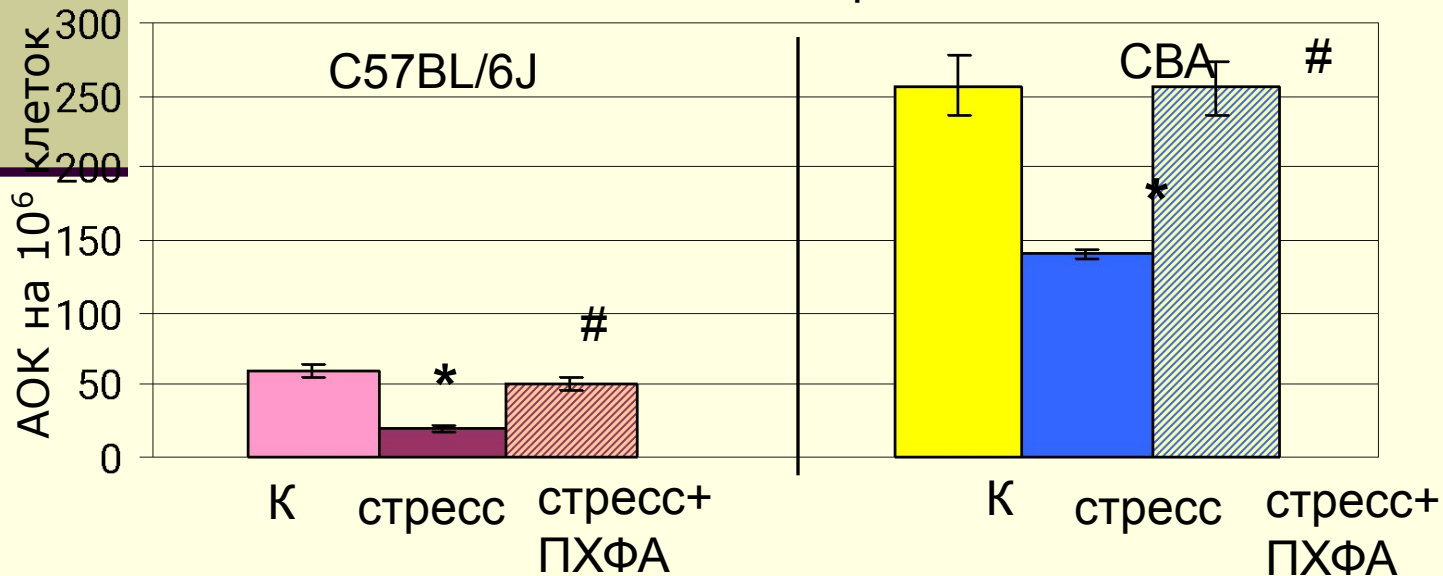
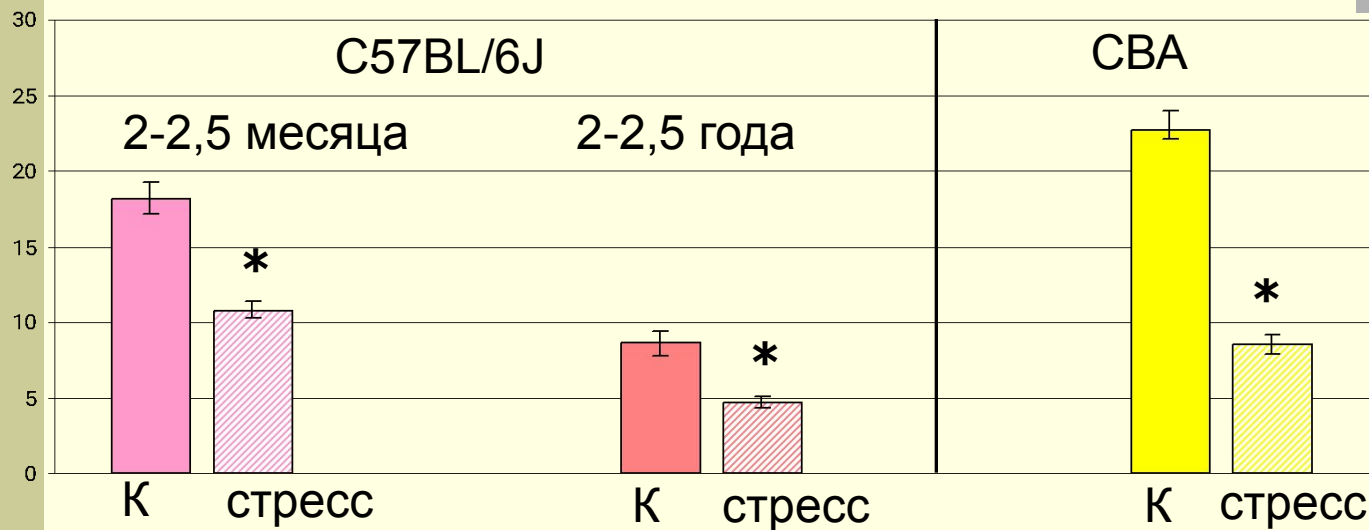


5-HT<sub>2A</sub> рецепторы

\*-p < 0,05, \*\*-p < 0,001 по сравнению с агрессивными мышами без введения препарата;  
 #-p < 0,01, ##-p < 0,001 по сравнению с субмиссивными мышами без введения препарата



# Изменение иммунного ответа у мышей различных линий при психоэмоциональном напряжении (иммобилизационный стресс)



\* -  $p < 0,001$  по сравнению с контролем;  
 # -  $p < 0,001$  по сравнению со стрессированными животными

Костный мозг – центральный орган иммунитета, источник стволовых клеток - всех элементов иммунной системы – лимфоцитарного и моноцитарно-макрофагального ряда, основное место дифференцировки В лимфоцитов.

Клетки костного мозга вырабатывают группу регуляторных пептидов - миелопептидов, обладающих иммунорегуляторной (повышают антителообразование), дифференцировочной (вливают на стволовую клетки и ранние предшественники лимфоцитов) нейротропной активностью (вливают на болевую чувствительность, эффект налоксонзависимый)

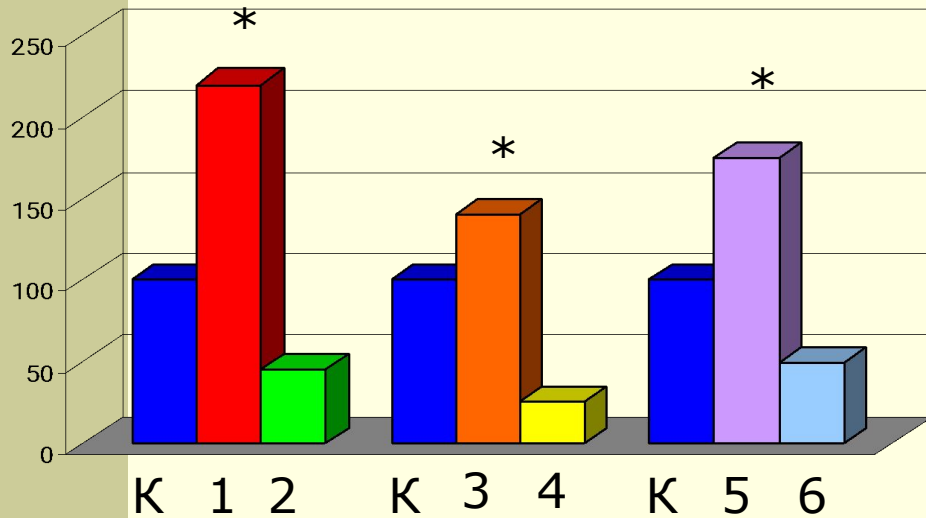
Серамиил –иммуномодулятор с  
противобактериальным действием на основе  
миелопида (МП) 3;

Бивален иммуномодулятор с  
противоопухолевым действием на основе  
миелопида (МП) 2;



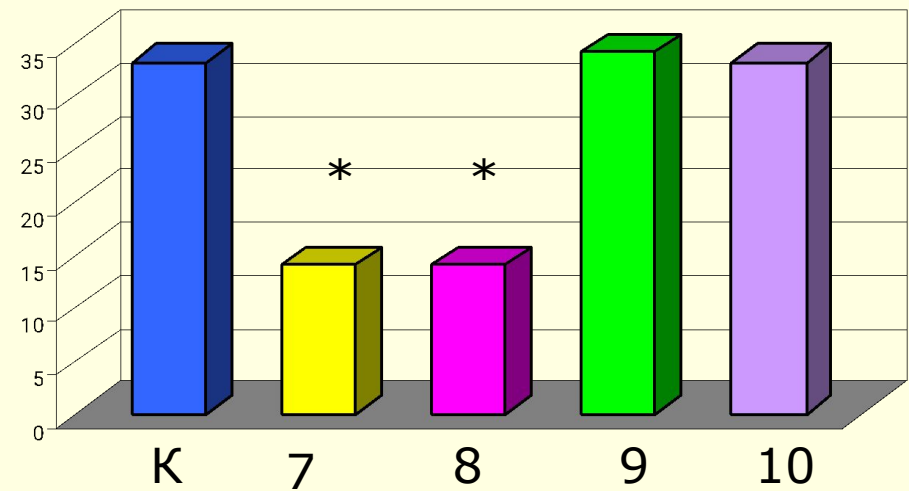
# Роль взаимодействия серотонин- и дофаминергической систем в иммуномодуляции

РОК, %



Предотвращение галоперидолом иммуностимуляции, полученной при снижении активности 5-Нтергической системы

РОК на 1000 клеток

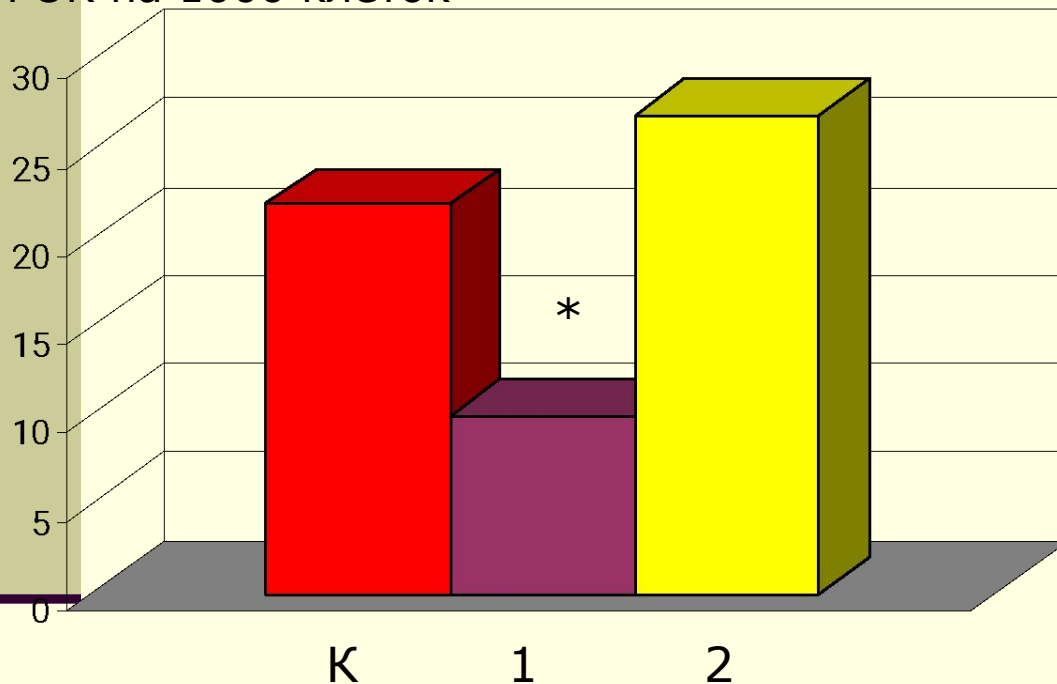


Предотвращение ципрагептадином иммуносупрессии, вызванной разрушением ядер А9 (9) и хвостатого ядра (10)

К – контроль, 1–разрушение ядер шва, 2–разрушение ядер шва+галоперидол, 3–ПХФА 500 мг/кг, 4–ПХФА+галоперидол, 5–ципрагептадин 20 мг/кг, 6–ципрагептадин+галоперидол, 7–разрушение ядер А9, 8–разрушение хвостатого ядра

# Предотвращение блокадой 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов иммуносупрессии, вызванной антагонистом ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бичукуллином

РОК на 1000 клеток



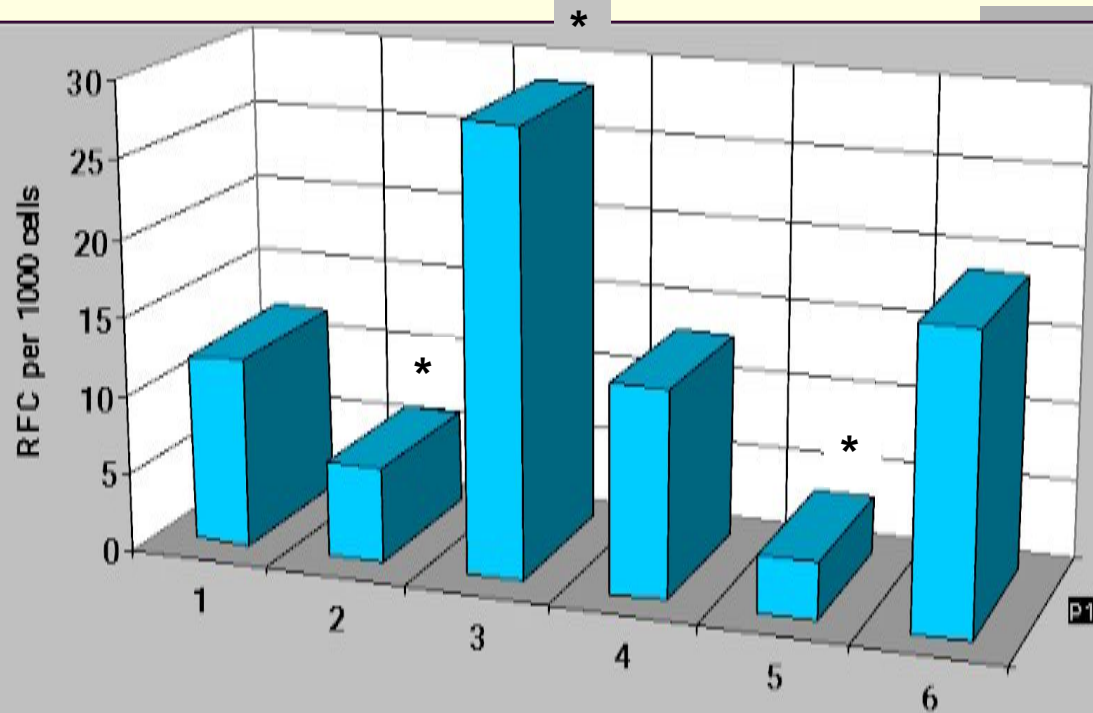
К – контроль

1 – бичукуллин 1 мг/кг

2 – ципрагептадин 20 мг/кг + бичукуллин

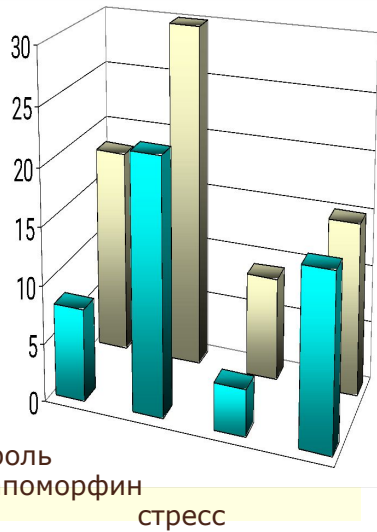
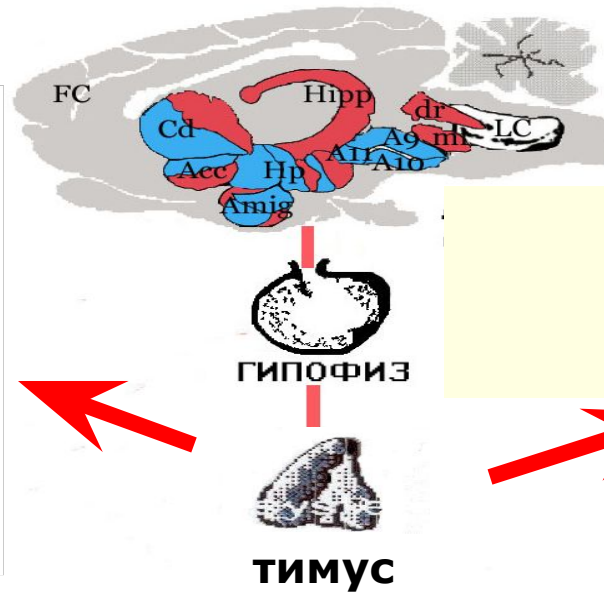
\* - -  $p < 0,01$ , по сравнению с контролем

# ЦИПРОГЕПТАДИН ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИММУНОИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ DSLET И РИМОРФИНА У МЫШЕЙ СВА



- 1 - КОНТРОЛЬ 2 - DSLET (100 МКГ/КГ) ЗА 30 МИН ДО ИММУНИЗАЦИИ  
3 - ЦИПРОГЕПТАДИН (БЛОКАТОР С2 СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ) (30 МГ/КГ) ВВОДИЛИ ЗА 30 МИН ДО ИММУНИЗАЦИИ ЭБ (5 x 10<sup>8</sup>)  
4 - ЦИПРОГЕПТАДИН + DSLET  
5 - РИМОРФИН (100 МКГ/КГ) ВВОДИЛИ ЗА 30 МИН ДО ИММУНИЗАЦИИ  
6 - ЦИПРОГЕПТАДИН + РИМОРФИН  
\* P < 0.001 по сравнению с контролем

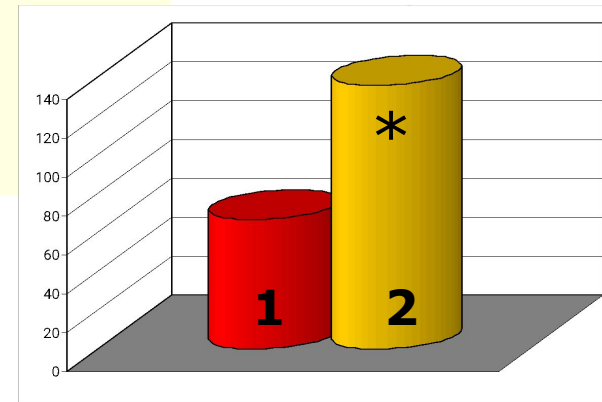
# Пути реализации изменения иммунного ответа при активации ДАергической системы (L-ДОФА, мидантан, бупропион, апоморфин, квинпирол, SKF-38393)



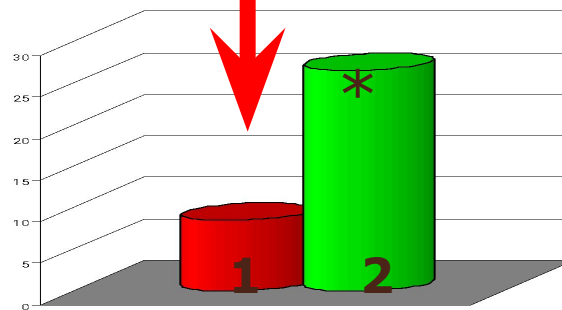
контроль  
апоморфин

стресс  
стресс+  
апоморфин

Активация ДАергической системы у старых стрессированных мышей C57BL/6J увеличивает иммунную реакцию до уровня иммунного ответа у нестрессированных молодых животных



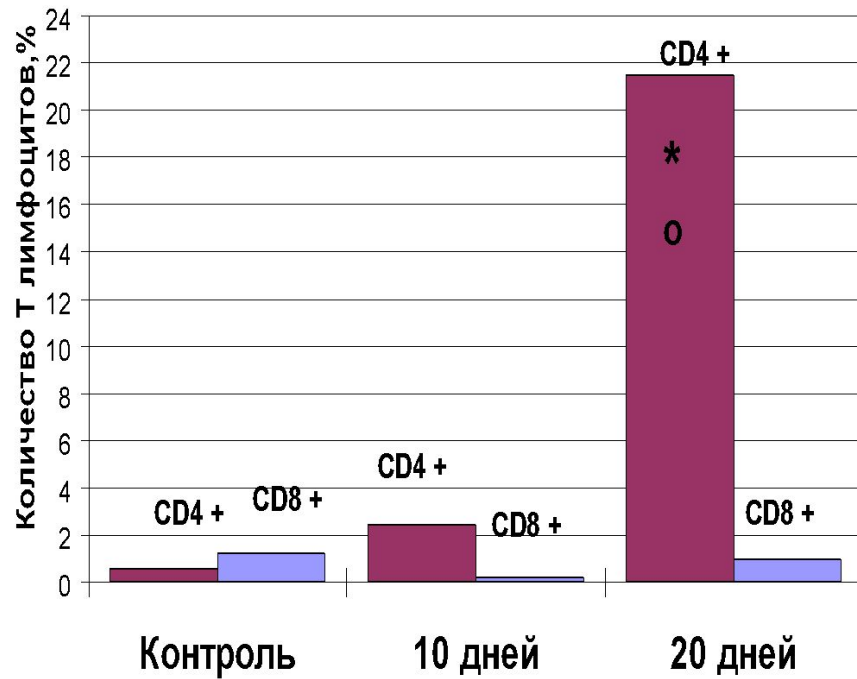
Число АОК у крыс линии Вистар, получавших квинпирол (2). Контроль (1)



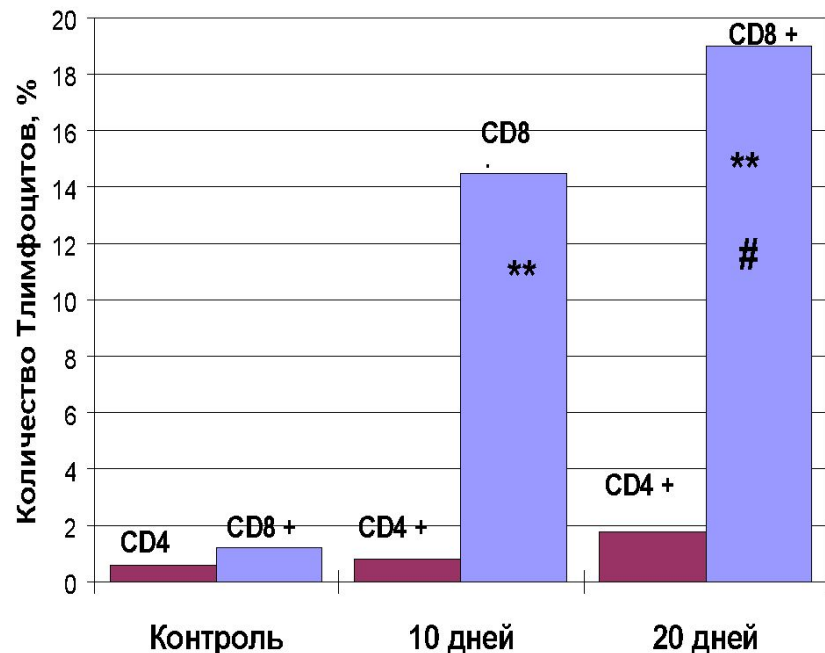
Нарастание CD4+ Т-лимфоцитов в костном мозге, вызванное введением бупропиона (2). Контроль (1).

# Изменение числа CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клеток в костном мозге у агрессивных и субмиссивных неиммунизированных мышей линии C57BL/6J после 10-ти и 20-ти дневного тестирования confrontаций

## Агрессивные мыши



## Субмиссивные мыши

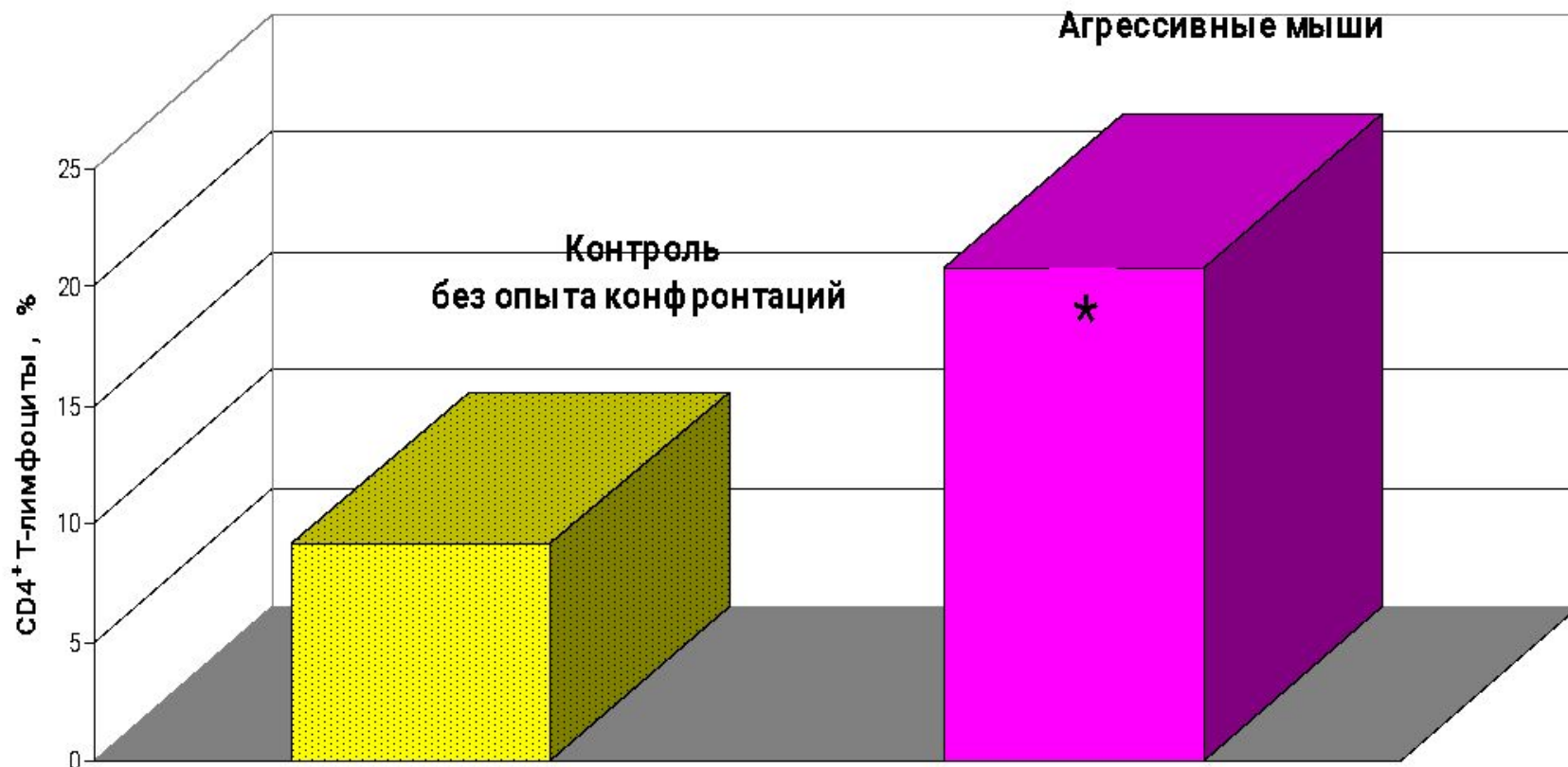


\* -  $P < 0,01$  \* \*  $P < 0,001$  по сравнению с контролем ;

o -  $P < 0,01$  по сравнению с агрессивными животными 10-ти дневного теста

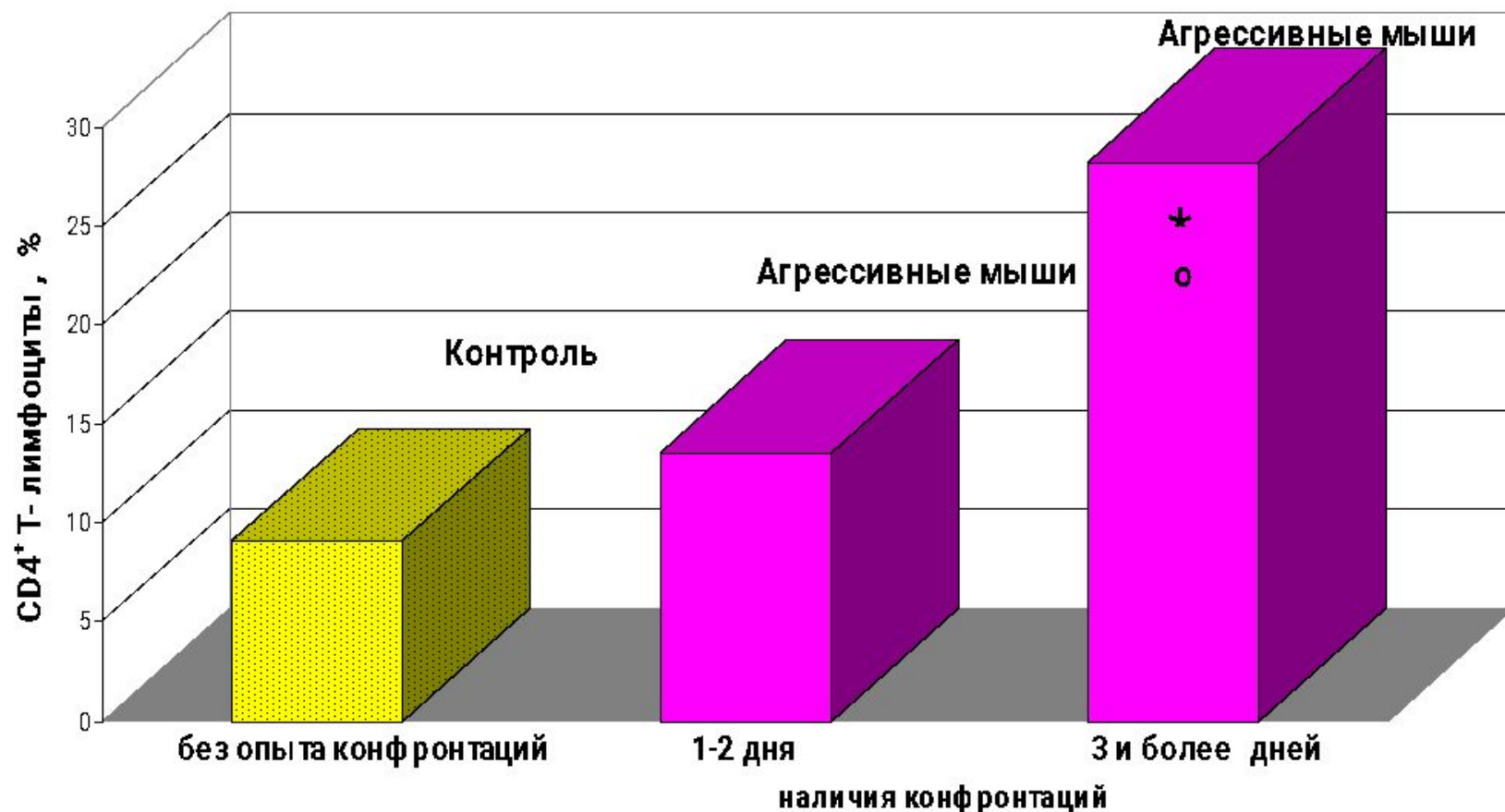
# -  $P < 0,05$  по сравнению с субмиссивными животными 10-ти дневного теста

Нарастание количества CD4<sup>+</sup> Т-хелперов (%) у агрессивных мышей линии СВА, иммунизированных ЭБ (5x10<sup>8</sup>) при 10-ти дневном тестировании confrontаций



\* P < 0,001 по сравнению с контролем

Изменение количества CD4+ Т хелперов (%) у агрессивных мышей линии СВА, иммунизированных ЭБ ( $5 \times 10^8$ ) в зависимости от числа confrontаций при их 10-ти дневном тестировании

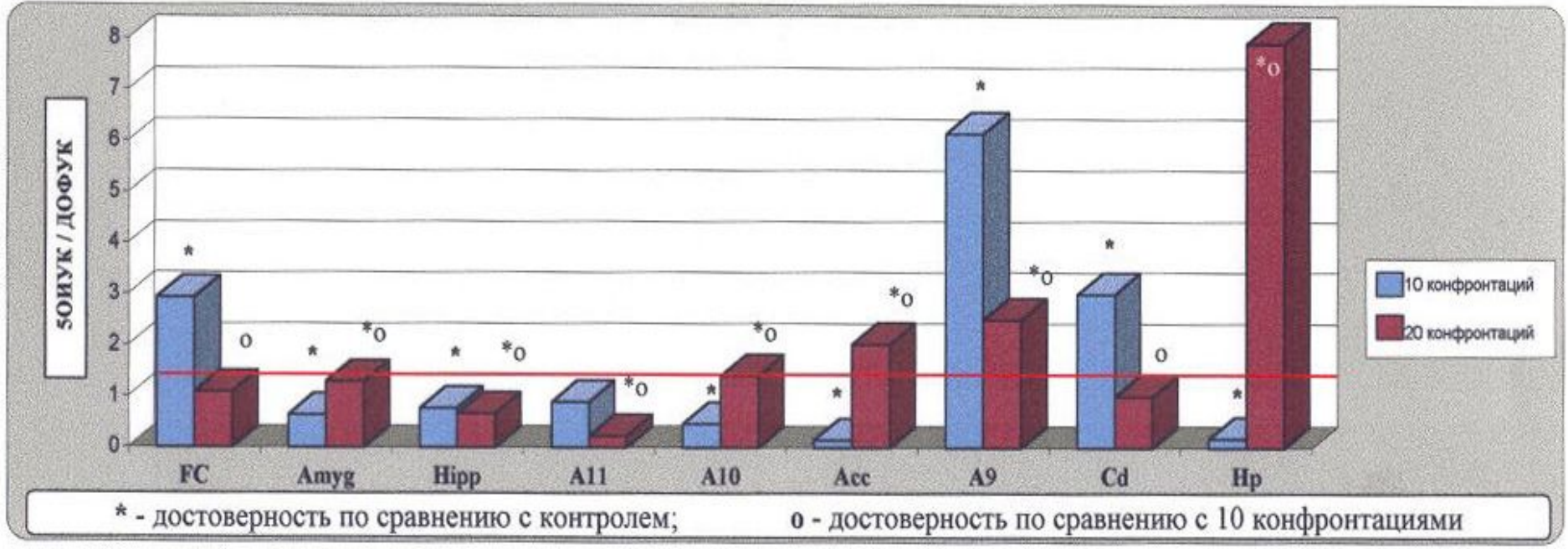
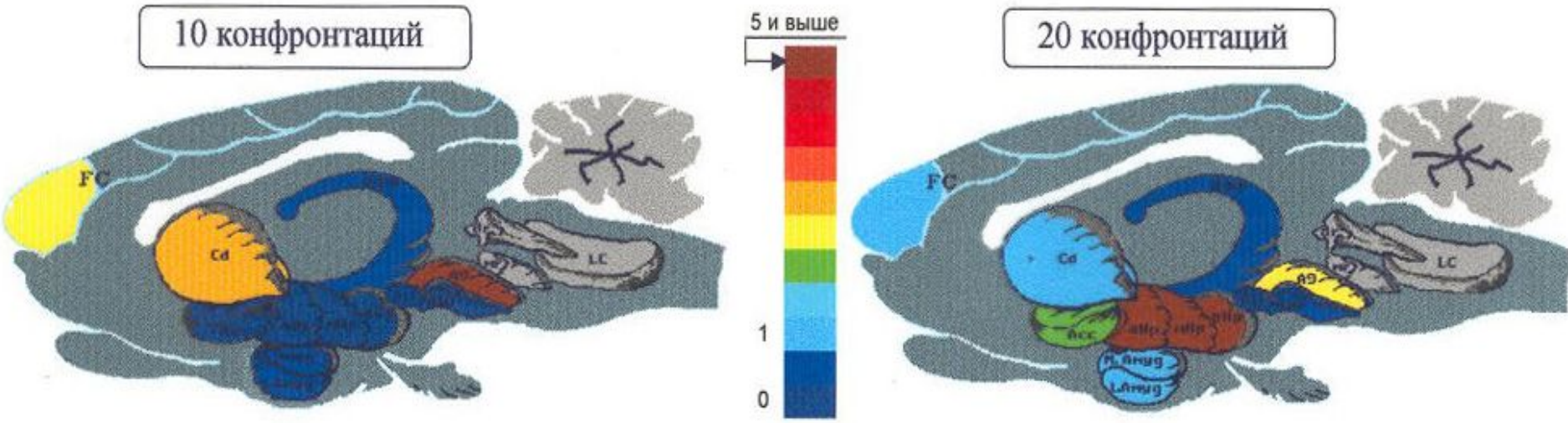


\*  $P < 0,001$  по сравнению с контролем

o  $P < 0,001$  по сравнению с агрессивными животными с 1-2 днями confrontаций в течение их 10-ти дневного тестирования

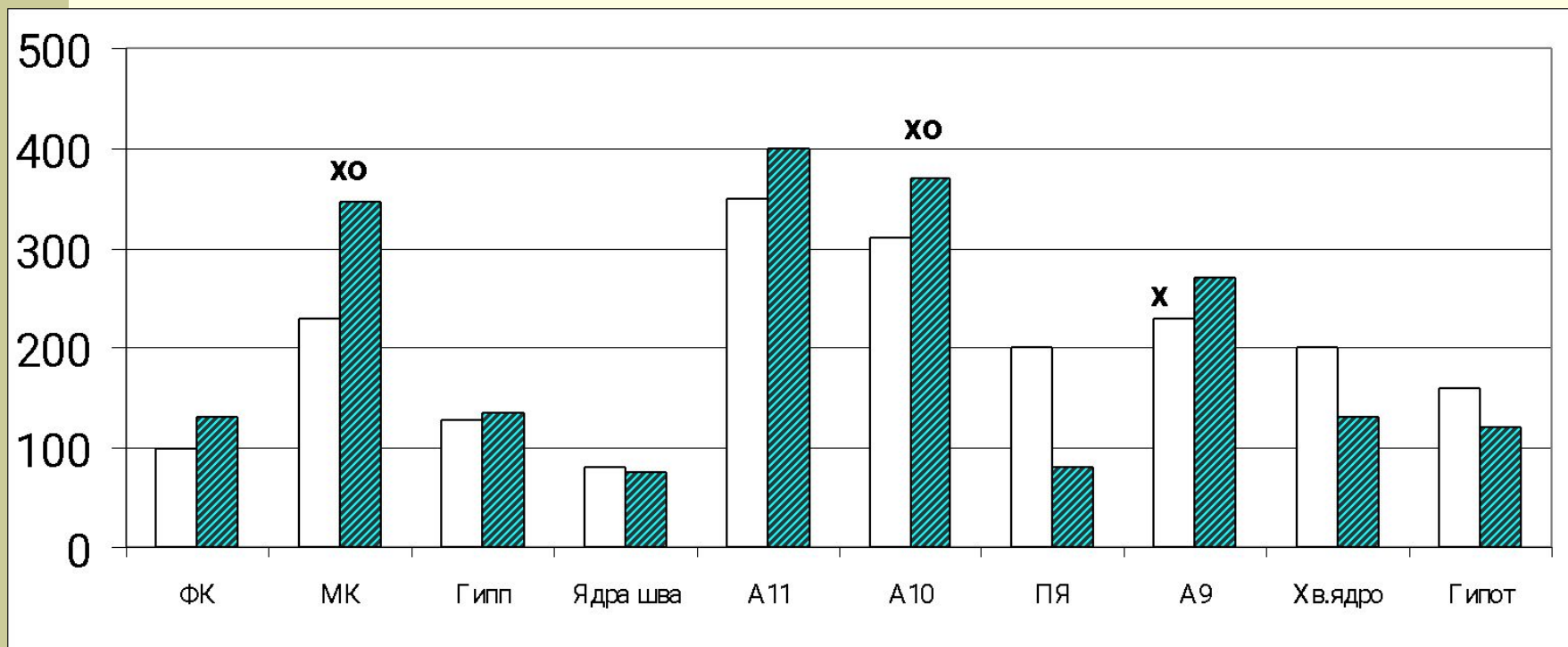


# Отношение 5-ОИУК/ДОФУК у агрессивных мышей C57BL/6J



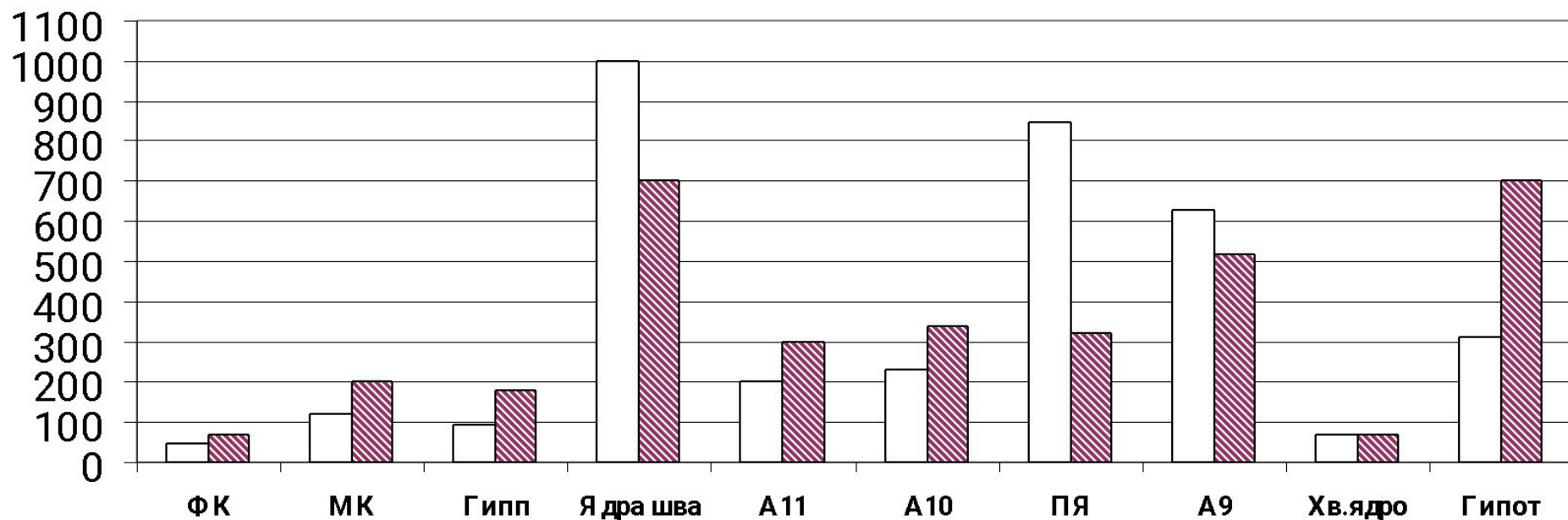


# СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ МОЗГА У СУБМИССИВНЫХ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6J НА 10-й И 20-й ДНИ ТЕСТИРОВАНИЯ КОНФРОНТАЦИЙ



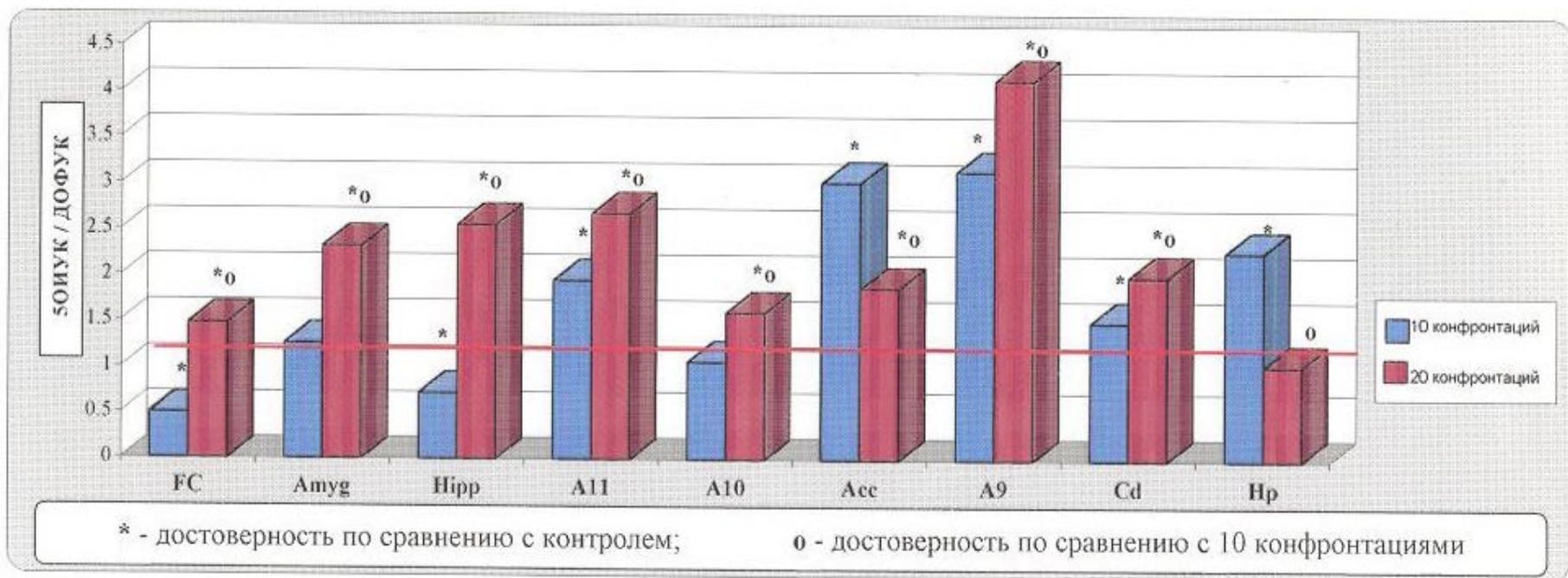
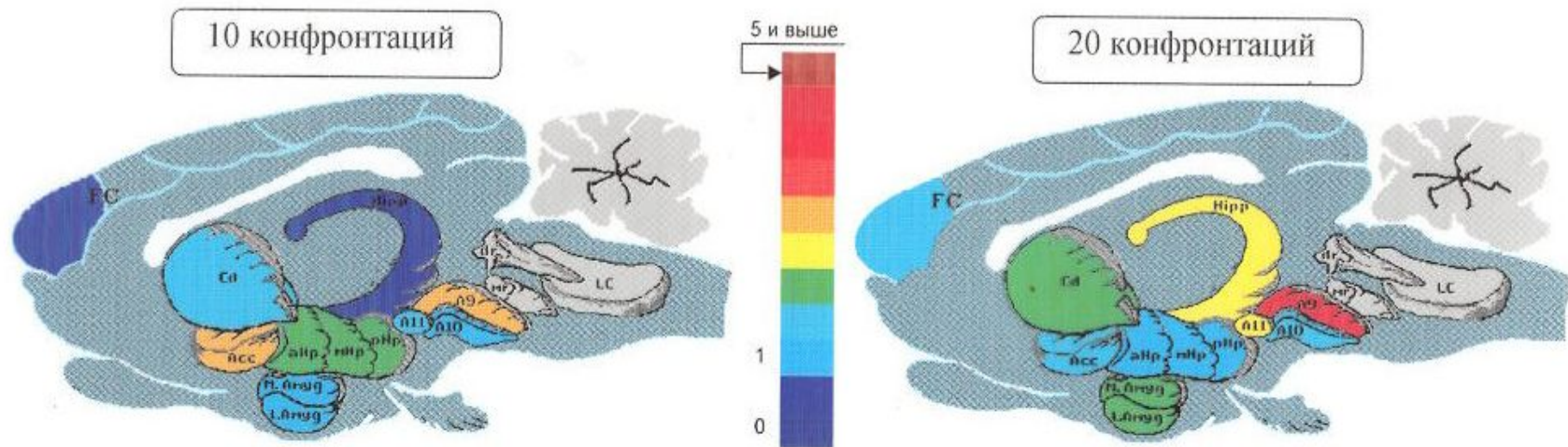
Светлые столбики - 10 дневное, темные столбики - 20 дневное тестирование confrontаций. За 100% принято содержание серотонина в контроле (интактные животные). ФК - фронтальная кора, МК - миндалевидный комплекс, Гипп - гиппокамп, ПЯ - прилежащее ядро, Хв. ядро - хвостатое ядро, Гипот - гипоталамус, А11, А10, А9 - дофаминергические ядра. x  $P < 0,001$  по сравнению с контролем; o  $P < 0,001$  между группами мышей с 10-ти и 20-ти дневным тестированием confrontаций

# СОДЕРЖАНИЕ 5-ОКСИИНДОЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ (5-НІАА) (% К КОНТРОЛЮ) В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ МОЗГА У СУБМИССИВНЫХ МЫШЕЙ ЛИНИИ С57ВL/6J НА 10-й И 20-й ДНИ ТЕСТИРОВАНИЯ КОНФРОНТАЦИЙ

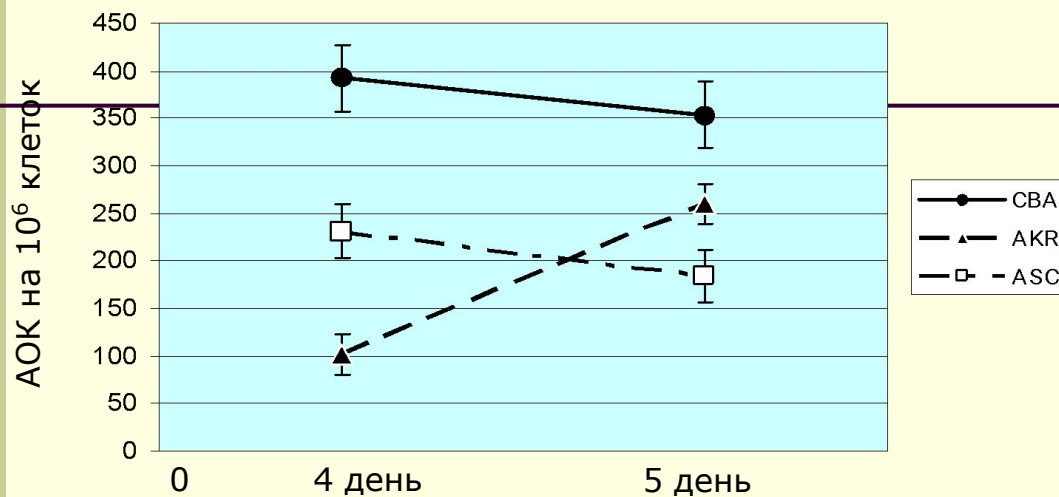


За 100 % принято содержание 5-НІАА у контрольных (интактных) животных . Остальные обозначения те же, что и на предыдущем слайде

# Отношение 5-ОИУК/ДОФУК у субмиссивных мышей C57BL/6J

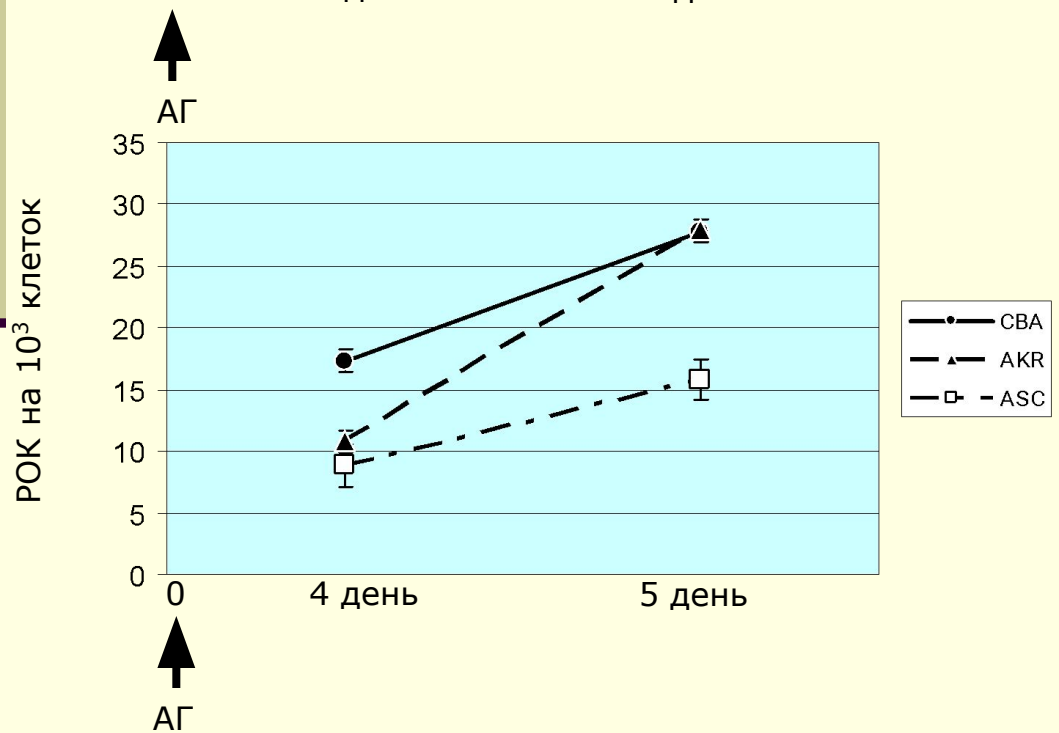


# ИММУННЫЙ ОТВЕТ У МЫШЕЙ ЛИНИИ ASC С НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫМ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

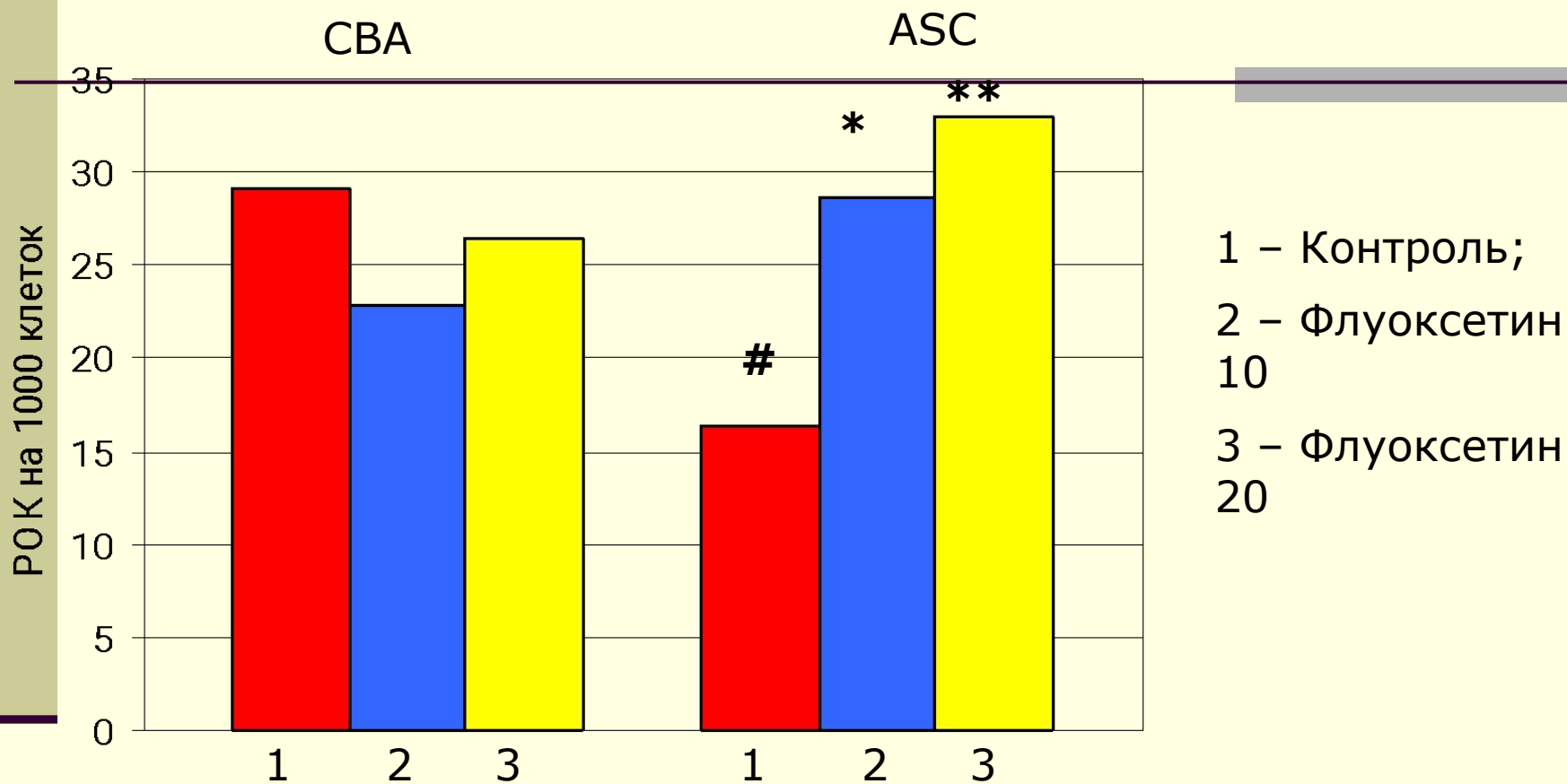


АГ – антиген – эритроциты барана ( $5 \times 10^8$ )

\* -  $p < 0,01$  по сравнению с мышами линии CBA  
# -  $p < 0,05$  по сравнению с мышами линии AKR



# Влияние хронического введения флуоксетина на иммунный ответ у мышей линий CBA и ASC

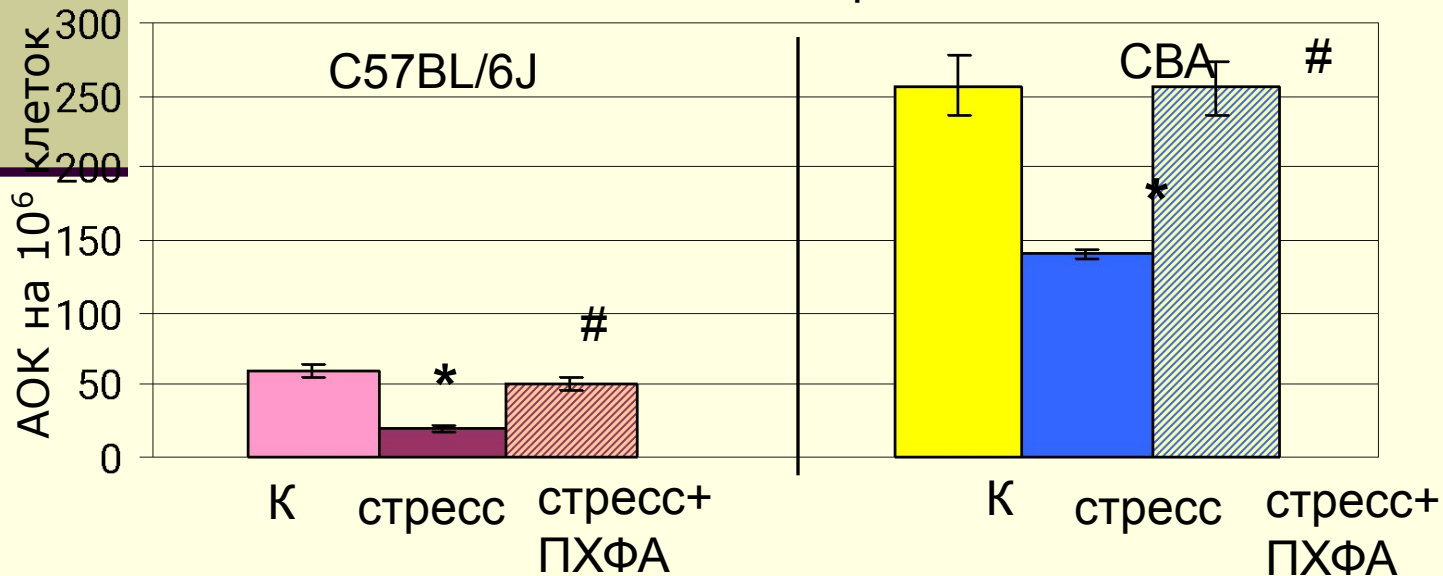
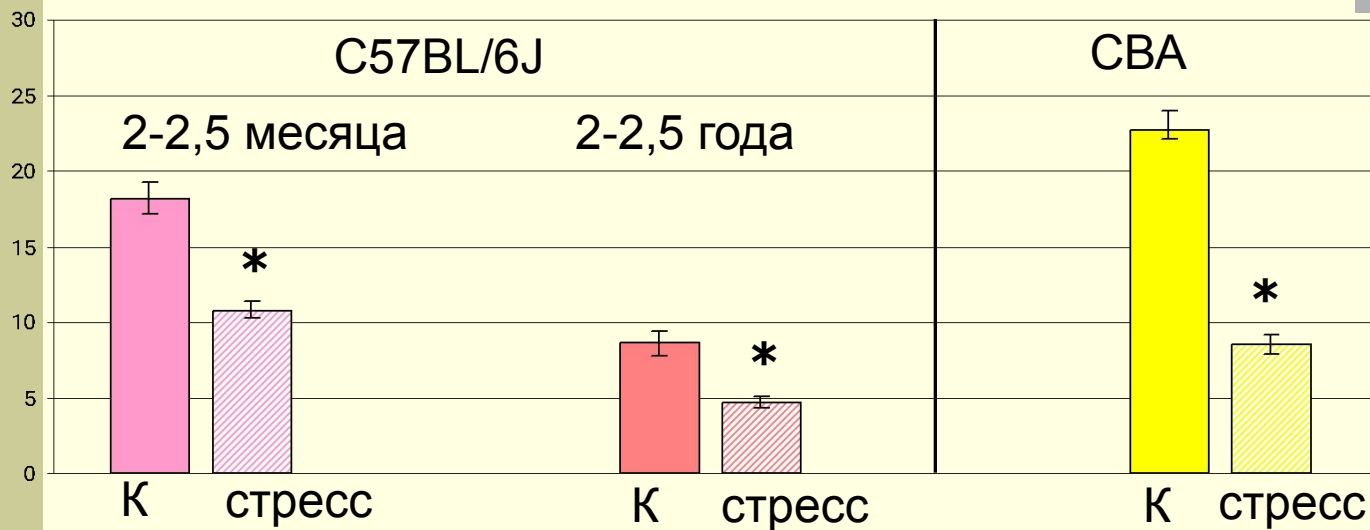


\* -  $p < 0,01$ ; \*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с группой ASC контроль;

# -  $p < 0,001$  по сравнению с группой CBA контроль

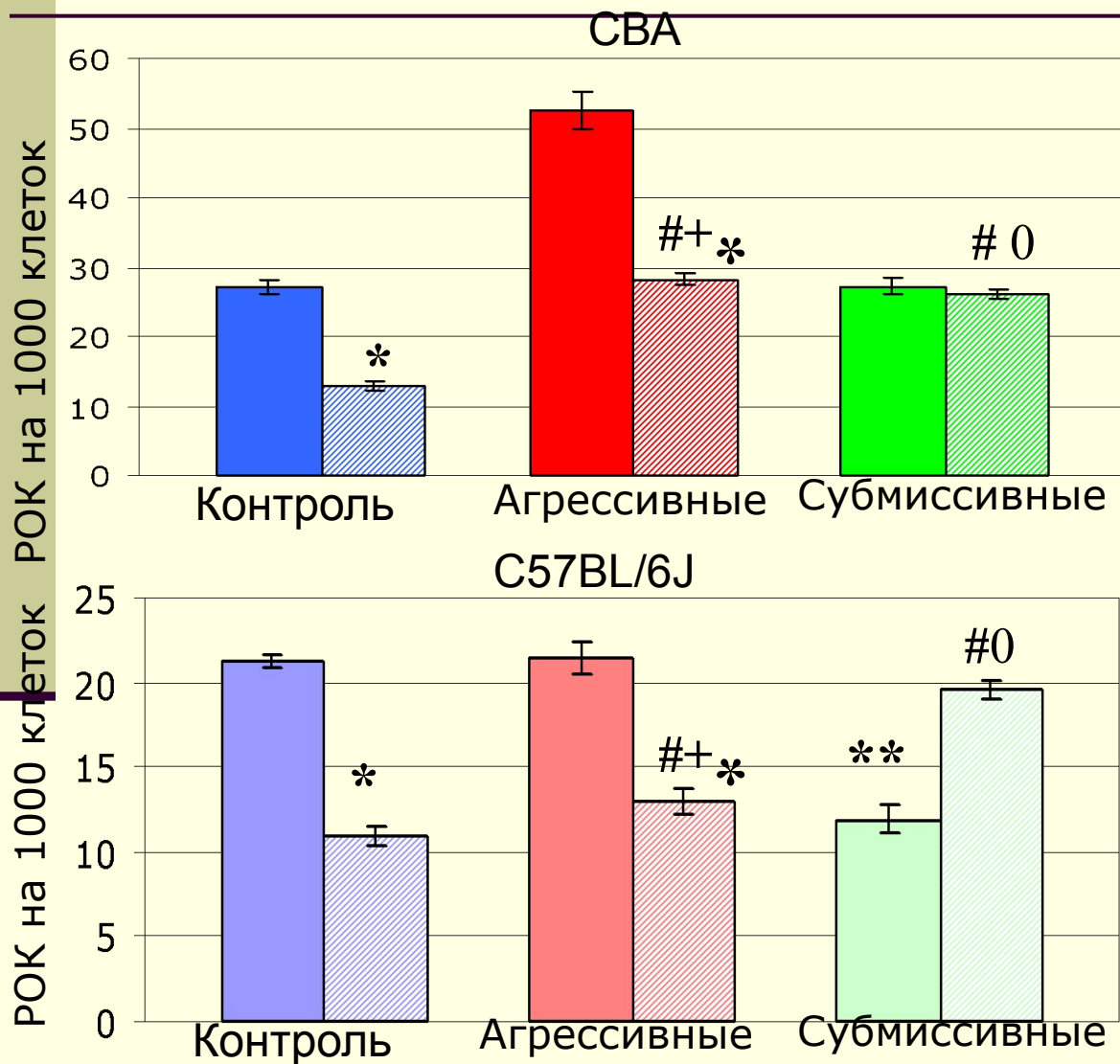


# Изменение иммунного ответа у мышей различных линий при психоэмоциональном напряжении (иммобилизационный стресс)



\* -  $p < 0,001$  по сравнению с контролем;  
 # -  $p < 0,001$  по сравнению со стрессированными животными

# Влияние иммобилизационного стресса на иммунный ответ мышей со сформированными оппозитными типами поведения



штриховка -  
стрессированные мыши

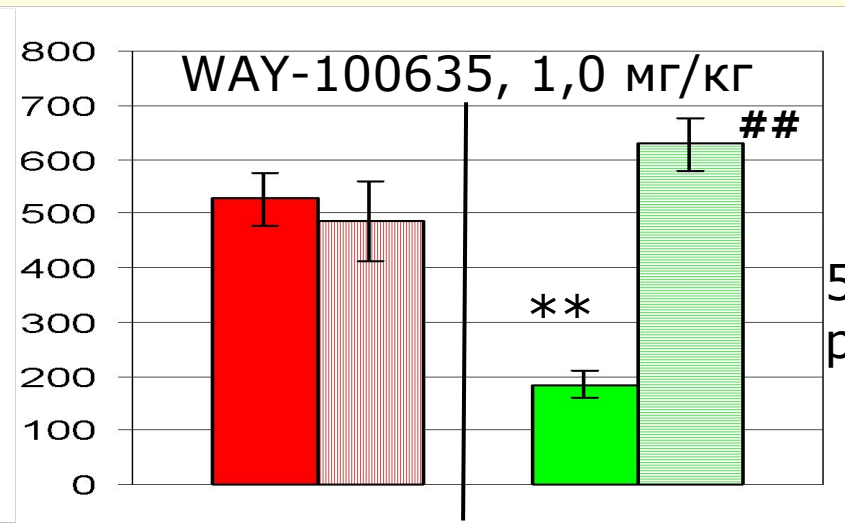
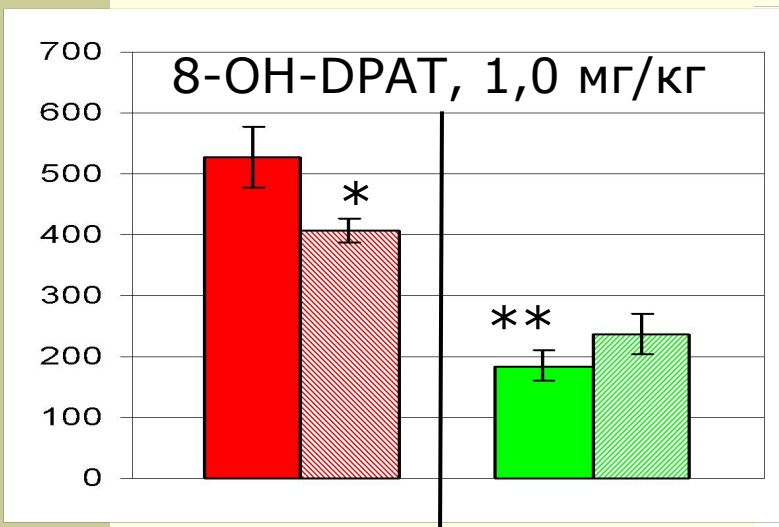
\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с контрольными мышами без стрессирующего воздействия;

+ -  $p < 0,001$  по сравнению с агрессивными мышами без стрессирующего воздействия;

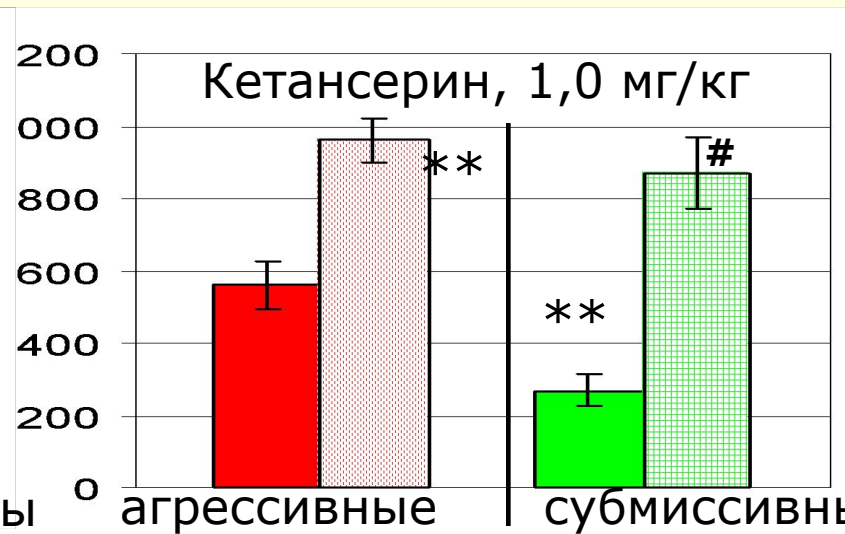
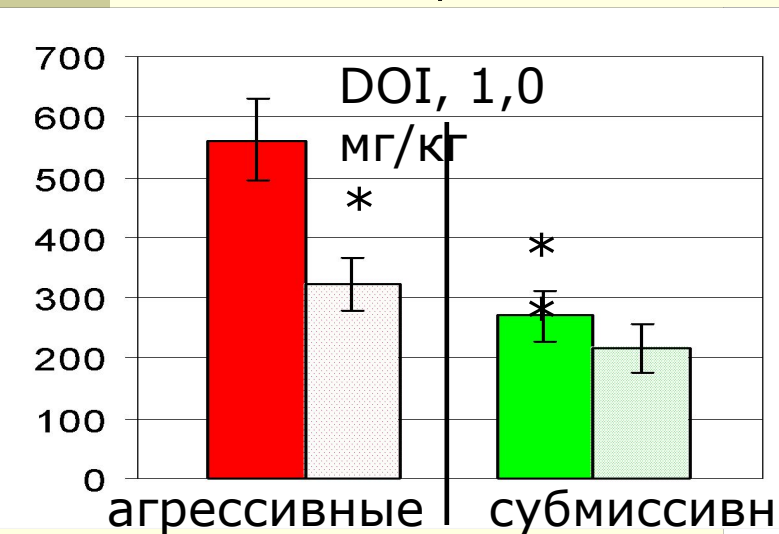
0 -  $p < 0,001$  по сравнению с субмиссивными мышами без стрессирующего воздействия;

# -  $p < 0,001$  по сравнению с контрольными животными, подвергавшимся воздействию стресса

# Влияние активации и блокады постсинаптических 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов на число АОК у мышей с оппозитными формами поведения



5-HT<sub>1A</sub> рецепторы

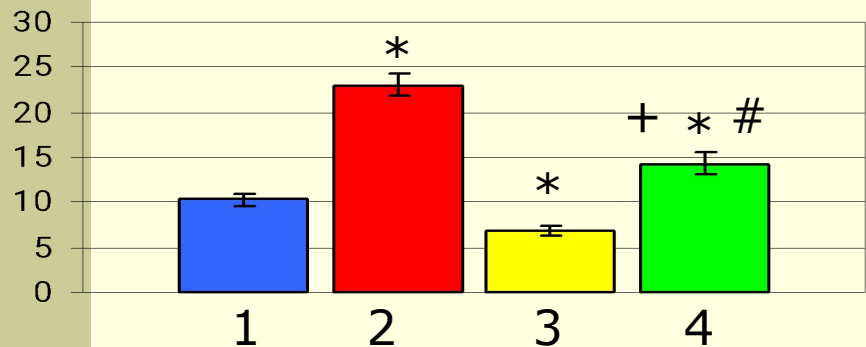


5-HT<sub>2A</sub> рецепторы

\*-p < 0,05, \*\*-p < 0,001 по сравнению с агрессивными мышами без введения препарата;  
 #-p < 0,01, ##-p < 0,001 по сравнению с субмиссивными мышами без введения препарата

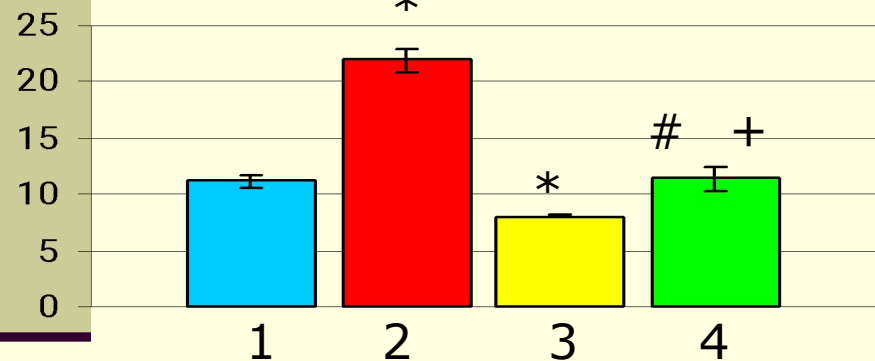


# Характер иммунного ответа у мышей с оппозитными формами поведения при активации постсинаптических 5-HT<sub>1A</sub> - и блокаде 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов

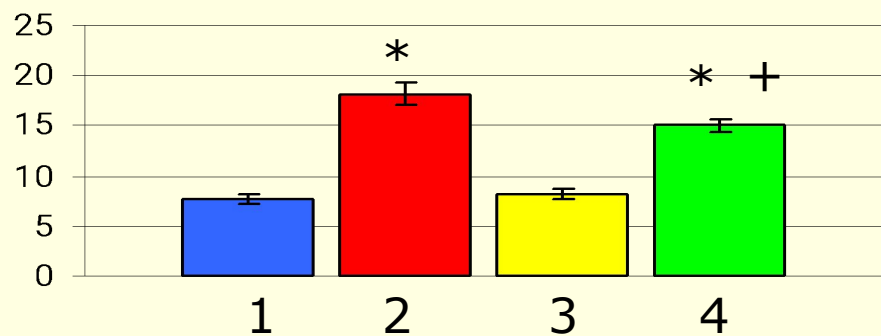


Без опыта  
побед и  
поражений

- 1 – введение растворителя,
- 2 – кетансерин 1,0 мг/кг
- 3 – 8-ОН-ДПАТ 1,0 мг/кг
- 4 – кетансерин+ 8-ОН-ДПАТ



Агрессивные



Субмиссивные

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ , по сравнению с группой 1  
# -  $p < 0,001$  по сравнению с группой 2  
+ -  $p < 0,001$  по сравнению с группой 3