

ОГЛЯД

УДК 612.76:577.1

МІСЦЕ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ В РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ ТА СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ЇХ ВЗАЄМОДІЇ



Павловський Сергій Анатолійович,
e-mail: lbolit@i.ua

Павловський С.А., Свінцицький А.С., Тараненко М.О.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. Природньо, що будь-який контакт організму з чужорідним агентом вважається стресом. Таким чином, в процесі екзогенного або ендогенного стимулювання в кінцевому рахунку відбувається активація симпатoadреналової системи, основними діючими компонентами якої є катехоламіни. Ключовим компонентом дії цих речовин є модуляція функції ядерного транскрипційного фактора і синтез прозапальних цитокінів. В даний час зростає інтерес до протизапальних властивостей $\beta 2$ -адrenomіметиків. Так, на експериментальній моделі тимуса доводиться, що симпатoadреналова система може впливати на Т-лімфоцити не тільки завдяки прямому впливу на $\beta 2$ -адренорецептори Т-лімфоцитів, а й опосередковано: через вплив на $\beta 2$ -адренорецепторну систему епітеліальних клітин тимуса, за рахунок підвищення внутрішньоклітинного вмісту ζ -АМФ. Активація симпатoadреналової системи, наприклад при гострому стресі, призводить до підвищення числа натуральних кілерів на периферії і зростання їх активності, токсичності, зниження проліферації. Результат взаємодії симпатoadреналової та імунної систем багато в чому залежить від ступеня зрілості імунної системи в момент дії на неї адренергічного агента. Функція натуральних кілерів, так само як і інших клітин імунної системи, модулюється симпатичним відділом вегетативної нервової системи, при чому ця модуляція носить суворо специфічний характер. Адренергічні рецептори натуральних кілерів дуже чуйно реагують на зміни концентрації катехоламінів крові. Так, підвищення концентрації адреналіну викликає селективне зниження щільності $\alpha 1$ - і $\beta 2$ -рецепторів, у той час як щільність $\alpha 2$ -рецепторів не змінюється. Адекватні відповіді імунної системи можливі тільки в результаті фізіологічного стресу. У той час як тривала напруга гіпофіз-гіпоталамус-наднирникової системи призводить до переключення імунних функцій, аж до розвитку аутоімунних реакцій. Все вищесказане є чіткою вказівкою на залученість вегетативної нервової системи в патогенез ревматичних захворювань.

Ключові слова: запалення, симпто-адреналова система, імунітет, глюкокортикоїди, катехоламіни.

Згідно теорії адаптації і дезадаптації, запалення є захисним фактором, відповіддю на зовнішні і внутрішні патогенні подразники (патогени, аутоімунні антигени і пошкодження), що сприяє нейтралізації, руйнуванню та елімінації пошкоджуючих агентів. Ініціація запалення може початися як з периферичних ланок вегетативної нервової системи при подразненні нейрорецепторів відповідними медіаторами (наприклад, адреналіном або ацетилхоліном) або після первинного контакту імунної

системи з чужорідним агентом, так і центральних ланок нервової системи [1]. Звідки б не йшла ініціація запалення, врешті-решт нейрогенні механізми грають важливу роль в прогресуванні запальної відповіді, модуляції його сили, направленні його переважно в гуморальну чи клітинну ланку. Крім того, нервова система, особливо її автономна частина, приймає участь в регуляції балансу між прозапальними і протизапальними механізмами, що життєво необхідно, оскільки відхилення запального про-

цесу в бік гіпо- або гіперреактивності однаково може призвести до небажаних наслідків [1,2]. Так, гіпореактивність або імунodefіцитні стани небезпечні розвитком тяжких бактеріальних або токсичних станів, в той час як надмірно активне і неконтрольоване запалення може призвести до руйнування тканин і аномальної функції органів і систем.

Шляхи впливу нейро-ендокринних, зокрема симпатичних впливів на імункомпетентні клітини в даний час загальновідомі. Вони реалізуються через систему адренергічних, опіоїдних, естрогенових, глюкокортикоїдних та інших рецепторів на поверхні імункомпетентних клітин [52, 72, 74].

У функціонуванні рецепторної системи важливе зв'язування тропної хімічної речовини з рецептором, конформаційні та біохімічні зміни рецептора і передача зовнішнього подразнення всередину клітини. Механізми передачі імпульсів в клітині різні і включають аденілатциклазний механізм [39], активація якого в кінцевому рахунку призводить до активації протеїнкінази та ініціації синтезу білків, залучених в запалення [40] і систему білків β -арестинів, які різними субінфраструктурами пов'язують рецепторні структури з ядерними [21,34,58]. Так, доводиться участь β -арестинів у взаємодії 7TMRs, до числа яких відносяться β -адренергічні рецептори, і NF- κ [58]. Суть полягає у взаємодії β -арестинів з I κ , що призводить до стабілізації цього комплексу з NF- κ та інгібіції функції останнього. Одночасно відбувається інтерналізація і десенситизація β -адренергічних рецепторів. Можливо, що PANs з їх LRRs можуть забезпечувати механізми детекції внутрішньоклітинних патогенів, які комплементують TLR систему. А оскільки пірін найтіснішим чином пов'язаний з ядерним транскрипційним фактором, який у свою чергу через систему арестинів пов'язаний з рецепторами, то стає очевидним, що β 2-арестини безпосередньо пов'язують найважливіші ланки в ланцюзі запалення: β 2-адренорецептори, ядерний транскрипційний фактор і пірін. Наявність мутацій пірину супроводжується зниженням його протизапальної активності і розгальмуванням ядерного транскрипційного фактора, а також екстерналізацією адренергічних рецепторів і підвищенням їх афінитету до синергічних агентів, що в кінцевому рахунку призводить до стану готовності давати активну запальну реакцію у відповідь на зовнішні стимули.

Існує також чіткий взаємозв'язок між системою арестинів і аденілатциклазним комплексом. Було доведено, що ряд inverse агоністів для продукції цАМФ в змозі рекрутувати (пов'язувати) β -арестини до різних 7TMRs, зокрема β 2-адренорецепторам, V2R і рецепторам паратиреоїдного гормону, так само як і активації екстрацелюлярної кінази [58]. Останній факт пояснює роль нейроендокринних і ендокринних факторів у процесах імунomodуляції. Одним з механізмів регуляції активності ядерного транскрипційного чинника є також трансактивація інгібітора NF- κ β глюкокортикоїдами (ГК) і катехоламінами. Більше того, глюкокортикоїдні рецептори можуть безпосередньо зв'язуватися з NF- κ β, запобігаючи його трансміграції в ядро, зупиняючи тим самим з'єднання комплексу для транскрипції гена. Ц-АМФ-зв'язуючий протеїн (СВР) може служити конкуруючим білком в активації NF- κ β. Таким

самим конкурентом може бути SRC-1 (коактиватор 1 стероїдних гормонів) [54]. Тими ж авторами показано, що СВР не є посередником в ГК-опосередкованій репресії NF- κ β в конкуруючих механізмах і служить як інтегруючий фактор, що підвищує взаємодію між GR і NF- κ β. Необхідно відзначити, що механізм репресії NF- κ β, в якому ГК індукують синтез I κ β, може бути віднесений специфічним клітинам, таким як моноцити і лімфоцити. Однак, хоч функція ГК і катехоламінів в основному зводиться до їх впливу на NF- κ β, існують інші механізми протизапального впливу цих гормонів [18].

Таким чином, можна замкнути відкритий до теперішнього часу запальний трикутник, що включає адренергічні, глюкокортикоїдні рецептори, пірін, комплекс ядерного транскрипційного фактора, і зрозуміти, як стрес може індукувати запалення і чому мутації протизапального білка пірину призводять до розвитку підтримуваного і незгасаючого запалення при синдромах аутозапальних періодичних лихоманок.

Незалежно від механізмів передачі зовнішнього стимулу на імунологічну клітину і шляхи внутрішньоклітинного поширення зовнішнього сигналу [12, 39, 40, 42] в решті-решт вони завершуються включенням ядерних транскрипційних факторів у процес імунної відповіді, що призводить або до синтезу прозапальних білків, що означає ініціацію запалення, або ж до синтезу протизапальних факторів, тобто зупинки процесу запалення [12, 18, 68, 69].

На даний час особливо добре вивчені адренергічні, зокрема β -адренергічні рецептори в патогенезі ряду захворювань, особливо імунозапальних [3, 49].

Функціонування рецепторів залежить від їх нормальної анатомічної структури, щільності і афінитету до хімічних субстанцій. Мутації різних компонентів рецепторів, неадекватна або ж адекватна зміна їх щільності і афінитету в кінцевому рахунку відображаються на їх функції. У фізіологічному стані (здорові люди з нормальним артеріальним тиском) ендогенні катехоламіни і β 2-агоністи викликають двофазну регуляцію щільності: перша фаза – це демаскування рецепторів (початкове підвищення щільності і сенситизація), друга – це подальше підвищення з наступним зниженням щільності і десенситизація рецепторів [31].

Цей ефект має дозозалежний характер і залежить від часу експозиції.

Так короткі експозиції і низькі дози адреноміметиків і тривалий прийом адреноблокаторів [29,55,75,78,79] викликають підвищення щільності адренорецепторів лімфоцитів [32]. Показано, що тривалий прийом тербуталіну волонтерами викликає десенситизацію лімфоцитарних адренергічних рецепторів [75].

Однак патологічні стани характеризуються специфічною відповіддю рецепторного афінитету і щільності. Виявлено зворотну кореляцію між рівнем плазмового норадреналіну і щільністю адренорецепторів при застійній серцевій недостатності [77], мітральній [29], аортальній [25] вадах серця, при кардіоміопатіях у людей [26] і на експериментальних моделях [8,13], при есенціальній гіпертензії [16], отруєннях свинцем [17], лікуванні нітропруси-

дом натрію [42]. При всіх перерахованих станах підвищення в плазмі рівня норадреналіну супроводжується зниженням щільності адренорецепторів на лімфоцитах.

Рецептори імунокомпетентних клітин продовжують залишатися однією з ключових ланок у розвитку безлічі захворювань і становлять великий інтерес для науковців при вивченні патогенезу захворювань. В даний час існує безліч робіт, присвячених безпосередній участі β 2-рецепторів у розгортанні клінічної картини різних аутоімунних захворювань і аутоімунних періодичних лихоманок, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, системна склеродермія [34,35]. Визначення густини β 2-адренергічних рецепторів на CD19 + лімфоцитах показало, що дана група імунопатологічних захворювань характеризується зниженням щільності β 2-адренергічних рецепторів і негативною кореляцією з активністю захворювання [5,70] і негативною кореляцією зі зміною рівня цАМФ в імунокомпетентних клітинах. Більше того, рядом авторів було відзначено, що зміни рецепторної системи β 2-щільності було більш характерно для лімфоцитів у порівнянні з нейтрофілами, що, на їхню думку, свідчило про супресивний вплив катехоламінів на ОКТ3-індуковану проліферацію лімфоцитів [38].

Адренергічні рецептори беруть участь також у патогенезі таких синдромів, як синдром Рейно, який може виступити як в якості окремого симптомокомплексу, так і у складі іншого захворювання. С. Sunderkuttler and G. Riemekasten доводиться участь β -рецепторів, Rho-кіназою сигнальною системою і рядом медіаторів у формуванні судинного спазму при синдромі Рейно як складового компонента системної склеродермії [65]. А неврологічні механізми при синдромі Рейно як частина вібраційної хвороби включають дефект експресії гена вазодилататорного кальцитоніну, активацію ними α -адренергічних рецепторів і компоненти роботи центральної нервової системи [38].

Цікаві дані [41], згідно з якими β -адренергічні і GK рецептори гладком'язових волокон бронхіального дерева є не тільки активними учасниками патогенезу бронхіальної астми, але і ланкою взаємодії відповідних рецепторам хімічних речовин і самих рецепторів і, що ця взаємодія полегшує процес бронходилатації. Більше того, мутації β -рецепторів створюють підсумок для зміни ефективності бронходилататорів. Так, хворі з генотипом Gly-Gly вимагали велику дозу салметерола (5 mg / ml) в порівнянні з варіантом Arginine B16 Glycine, які практично не відповідали на салметерол. У протилежність цього не відзначалося різниці при призначенні метахоліну [43,71].

На даний час в літературі з'являються дані про залучення β 1-адренергічних механізмів у розвиток запального процесу при гломерулонефритах через активацію системи ренін – ангіотензин [59]. Дуже важлива участь адренорецепторів у формуванні протиінфекційного, і, зокрема, протипаразитарного імунітету.

Є факти щодо впливу симпатoadреналових механізмів на формування імунної відповіді за рахунок підвищення продукції IgG і синтезу PGE2 і TXB2 при трипаносомозі [36], а також щодо участі епітеліальних TLRs в розпізна-

ванні коменсалів і патогенних мікробів в кишечнику [33]. Описано приклади участі Toll-like в регуляції циркуляції, метаболізму, ниркових і печінкових нейрон-ендокринних функцій [11], формуванні імунітету проти бактеріальних ендотоксинів [9], активації дендритних клітин і формуванні протигрибкового імунітету [15]. Більше того, Toll-like рецептори по-різному регулюють активацію Т-хелперів-1 (Th-1) і Т-хелперів-2 (Th-2) відповідей, відіграють велику роль у патогенезі аутоімунних захворювань і створюють різні умови для відповіді організму на стандартні протоколи лікування [22]. Згідно з даними [27], стимуляція TLR, до числа яких відносяться β 2-рецептори, може індукувати аутоімунні процеси. У той же час наводяться протилежні факти. Так, спостерігалися десенситизація і зниження щільності β 2-адренорецепторів при СЧВ і ревматоїдному артриті, які негативно корелювали з титром антинуклеарних антитіл і тяжкістю захворювання [42].

У модуляції імунітету протягом захворювання та лікування має значення присутність в крові інших синергічних або антагоністичних рецепторів хімічних компонентів. Так, вживання алкоголю залишає свій специфічний ефект на концентрації плазматичних катехоламінів і щільності β 2-рецепторів. Описується підвищення щільності рецепторів у відповідь на підвищення норадреналіну і зниження адреналіну в крові [79].

При вивченні впливу неселективних та селективних β -агоністів і антагоністів (β 1 і β 2) на акумуляцію матричної РНК для IL-3 і інтерферону- γ і гранулоцит-макрофаг-колоніестимулюючого фактора (ГМКСФ), було показано, що процес накопичення матричної РНК для перерахованих цитокінів пригнічується, і це інгібування здійснюється виключно через β -адренорецептори [14]. В даний час на експериментальній моделі тимуса доводиться, що симпатoadреналова система може впливати на Т-лімфоцити не тільки завдяки прямому впливу на β 2-адренорецептори Т-лімфоцитів, а й опосередковано: через вплив на β 2-адренорецепторну систему епітеліальних клітин тимуса, за рахунок підвищення внутрішньоклітинного вмісту цАМФ [50].

β 2-адренергічні рецептори роблять свій вплив не тільки при безпосередньому впливі на імунокомпетентні клітини самого організму, але і на потомство, якщо вони приймалися під час вагітності. Так, в експериментальних роботах, виконаних на мишах лінії С3Н, показано, що у вагітних самок салбутамол залишає свій слід на становлення імунної системи потомства, не впливаючи при цьому на імунітет материнського організму. Причому характер цих змін залежить від віку потомства [44,46,47].

Результат взаємодії симпатoadреналової та імунної систем залежить також від ступеня зрілості імунної системи в момент дії на нього адренергічного агента. Низкою робіт показано, що тривале лікування пропранололом новонароджених щурів викликає різномірний профіль змін Т-клітин та їх субпопуляцій у недоношеного і доношеного потомства [51]. Під впливом β 2-агоніста салбутамолу у хворих на atopічну астму мало місце зниження хемотаксису Т-лімфоцитів [40]. β 2-агоністи потенціювали зниження хемотаксису Т-лімфоцитів, викликане теофіліном, неселективними інгібіторами фосфодіестерази.

Даний ефект пов'язується зі зниженням рівня ц-АМФ. Було встановлено, що у хворих atopічною астмою, тривало лікованих агоністом салметеролом (6 тижнів), препарат не впливав ні на число Т-клітин, ні на їх функціональну активність, що авторами пов'язується не з ентральним, а інгалаційним шляхом введення препарату в організм [59].

Є цілком достовірні дані, що вказують на участь β 2-стимуляторів у синтезі імуноглобуліну Е. Так, β 2-агоністи салбутамол і фенотерол потенціювали ІЛ-4 індуквану секрецію імуноглобуліну Е плазматичними клітинами. Причому це підвищення пояснюється не прямим, а опосередкованим впливом адренергічних агентів на В-клітини [20]. β 2-адренергічні агенти надають модулюючий вплив не тільки на адаптивну імунну відповідь, а й на ланки неспецифічного імунітету. Так, β 2-селективний стимулятор салбутамол викликав інгібування секреції ІЛ-12 людськими моноцитами [64]. Однак додавання в культуру антигенстимулюючих людських моноцитів викликало пригнічення проліферації останніх, що, на думку авторів, було асоційовано з пригніченням вивільнення цитокіну ГМКСФ моноцитами і придушенням експресії молекул HLA-DR на поверхні клітин [21, 57].

Ліганд-зв'язуючим методом доведено, що натуральні кілери також експресують на своїй поверхні адренергічні рецептори. Вони представлені α 1-, α 2-, β 2-рецепторами, але не β 1- підтипами [45], це підтверджує, що функція натуральних кілерів, так само як і інших клітин імунної системи, модулюється симпатичним відділом вегетативної нервової системи, при чому ця модуляція носить суворо специфічний характер. Адренергічні рецептори натуральних кілерів дуже чуйно реагують на зміни концентрації катехоламінів крові. Так, підвищення концентрації адреналіну викликає селективне зниження щільності α 1- і β 2-рецепторів, у той час як щільність α 2-рецепторів не змінюється [45].

Показано, що через ті ж β 2-адренергічні рецептори симпатoadреналова система регулює ряд функцій натуральних кілерів, зокрема їх адгезію до ендотеліальних клітин, цитотоксичність і циркуляцію. Так, у системі *in vitro*, стимуляція β 2-адренергічних рецепторів призводить до зменшення адгезії натуральних кілерів до ендотеліальних клітин з подальшим їх викидом в периферичний русло. Ефект пов'язаний з придушенням інтегринів ряду β 2 (CD18), у той час як рівень інших молекул адгезії, таких як CD11b, селективів не змінюється [6, 62]. Активіація симпатoadреналової системи, наприклад при гострому стресі, призводить до підвищення числа натуральних кілерів на периферії і підвищенню їх активності, токсичності, зниженню проліферації. Ефект блокувався пропранололом, лабетололом і альпрозоламом [4, 7]. Крім цього, встановлено в даний час тісна кореляція між характеристиками β 2-адренергічних рецепторів лімфоцитів периферичної крові і β 2-адренергічних рецепторів ряду органів (легені, серце) дозволяє використовувати β 2-адренорецепторну систему лімфоцитів в якості моделі для вивчення як самого захворювання, так і моніторингу дії препаратів, що застосовуються для його лікування [3, 49, 83].

Більше того, успіхи з вивчення молекулярних механізмів β 2-адреналових та імунних взаємодій розширили

наше уявлення щодо механізмів терапевтичного ефекту агоністів β 2-адренорецепторів. Так, в даний час зростає інтерес до протизапальних властивостей β 2-адреноміметиків [49, 67, 80].

Експериментальні дані, що свідчать про вплив β 2-агоністів на становлення імунної системи плода, і, на наш погляд, диктують необхідність більш обережного призначення їх у період вагітності. Відмінності у впливі β 2-адренергічних засобів на імунний статус при оральному та інгалаційному шляхах їх введення роблять доцільним дослідження їх впливу на місцевий імунітет. При вивченні ролі модулювання β 2-рецепторів на реактивність

CD4, CD8 і синовіальних лімфоцитів виявилося зниження їх щільності на лімфоцитах нормальних донорів. Була досліджена ОКТ-3 індуквана Т-клітинна активність. Зазначалося, що β 2-рецептори на лімфоцитах синовіальної рідини були знижені в порівнянні з їх кількістю на периферичних лімфоцитах. Була виявлена кореляція між подальшим зниженням щільності β 2-рецепторів на CD8 периферичної крові та активацією захворювання. Чітко вказувався взаємозв'язок між титром dsDNA і щільністю рецепторів у вигляді зниження щільності [42]. Відзначався також взаємозв'язок між десенситизацією лімфоцитарних β 2-рецепторів при ревматоїдному артриті і системному червоному вовчаку з гостротою процесу. Так, виявляється кореляція між щільністю рецепторів і титром антитіл до двоспиральної ДНК. Все вищесказане є чіткою вказівкою на залученість вегетативної нервової системи в патогенез ревматичних захворювань [42]. По суті запалення розгортається також за участю хемотаксичних процесів із залученням ряду імунокомпетентних клітин, зокрема нейтрофілів. Так, показано участь β -рецепторів і арестинів у процесах активації хемотаксису, зміні залучення поліморфноядерних нейтрофілів в запальний процес [58].

Отже, в нейроімунномодуляції β 2-адренергічні рецептори відіграють велику роль, а реалізація їх функцій здійснюється за рахунок їх стимуляції адренергічними агентами і синергічності ГК в їх функції, котрі звільняються у відповідь на антигенну стимуляцію в гіпоталамо-гіпофізарному відділі ЦНС. Природно, що будь-який контакт організму з чужорідним агентом вважається стресом [1]. Таким чином, в процесі екзогенного або ендогенного стимулювання в кінцевому рахунку відбувається активація симпатoadреналової системи, основними дійовими компонентами якої є ЦК та катехоламіни. Ключовим компонентом дії цих речовин є модуляція функції ядерного транскрипційного фактора і синтез прозапальних цитокінів [12, 18, 57, 63, 68]. У літературі існують поодинокі дослідження, присвячені впливу катехоламінів і ГК на інші клітини крові: нейтрофіли, еозинофіли, моноцити. Зокрема, наявні в літературі дані щодо модуляції еозинофілів адренергічними агентами нечисленні. Показано, що прокатерол і KF (19514) викликають інгібування виживаності еозинофілів, процесів їх дегрануляції та експресії CD11b, викликані тромбоцит-активуючим фактором. Ефект препарату пов'язується з підвищенням рівня ц-АМФ [56]. Більше того, було доведено, що обробка периферичних лейкоцитів крові (PBLs)

катехоламінами *in vitro* призводить до супресії синтезу IL-12 і підвищення продукції IL-10. Це може викликати зрушення в фенотипі CD4+ T-хелперів з Th-1 профілю на Th-2 і переключення клітинно-опосередкованих функцій на гуморальний тип [29].

Залучення симпатoadреналової системи в процеси імунomodуляції є компонентом фізіологічного стресу, який розвивається в організмі у відповідь на вплив зовнішніх і внутрішніх подразників. Адекватні відповіді імунної системи можливі тільки в результаті фізіологічного стресу. У той час як тривала напруга гіпофіз-гіпоталамус-наднирникової системи призводить до переключення імунних функцій, аж до розвитку аутоімунних реакцій. Так, дослідження [53] виявили у студентів під час екзаменаційного періоду стрес-індукований зсув у цитокиновому балансі в сторону Th-2 профілю: відзначалися знижений синтез Th-1-опосередкованих цитокінів, включаючи INF γ , і підвищена продукція Th-2 цитокінів, що призводило до дисрегуляції клітинно-опосередкованої імунної відповіді [37]. Більше того, існують дані, що вказують на включення гуморального типу імунної відповіді у відповідь на імунізацію гепатитом В на тлі стресового впливу [35]. Іншими дослідженнями доведено, що хронічний стрес у людей, які доглядають за подружньою парою з хворобою Альцгеймера, призводить до погіршення продукції антитіл у відповідь на протигрипозну вакцинацію [48]. Волонтери, яким інокулювали 5 різних штамів респіраторних вірусів, показали дозозалежні взаємини між стресом і клінічними симптомами поствакцинального періоду, спостережуваними після стресу [19]. Показано також, що стрес не тільки пригнічує відповідь на вакцинацію, а й сприяє загостренню вірусних та бактеріальних інфекцій, погіршує загоєння ран, впливає на патогенез аутоімунних захворювань [61]. Аналіз вищеприказаних літературних даних свідчить про те, що β 2-адренорецептори лімфоцитів, їх селективні фармакологічні агенти володіють багатогранним впливом на клітини імунної системи, модулюючи їх проліферацію, диференціацію і ефекторні функції. Можливо, що деякі з цих ефектів можуть бути вторинними по відношенню до дії лімфокінів або інших регуляторних молекул. Таким чином, можна зробити висновок, що фізіологічний стрес надає специфічний імуностимулюючий вплив, в той час як дистрес інгібує міграцію нейтрофілів, макрофагів, антиген-презентуючих клітин, натуральних кілерів, Т- і В-лімфоцитів, пригнічує продукцію протизапальних цитокінів та хемокінів, а також продукцію тих цитокінів, які необхідні для генерування набутого імунітету і ушкоджує ефекторні функції макрофагів, натуральних кілерів, лімфоцитів. Дані, отримані від досліджень на людських і тваринних моделях, показують наскільки вразливою є регуляція систем, залучених в підтримку здоров'я. Однак не тільки глюкокортикоїди, але і катехоламіни беруть участь у модуляції імунної системи, включаючи проліферацію клітин, цитокінів, антитілотворення та міграцію клітин.

Показано також, що опіоїдні рецептори можуть знижувати цитотоксичність натуральних кілерів. Нейропептиди, субстанція Р також в змозі впливати на продукцію IL-6 еозинофілами [73,77,78]. Якби не були механізми ней-

роімунomodуляції, потрібно пам'ятати, що неліковане вчасно захворювання або синдром (наприклад, дистрес) призводять в кінцевому рахунку до зміни рецепторної чутливості імункомпетентних клітин до хімічних агентів, спотворення їх проліферативних і функціональних властивостей, що може змінити напрямок основного захворювання в абсолютно нове русло і змінити його клінічну симптоматику, призвести до формування супутніх основному захворюванню патологій і ускладнень, а також розвитку атипової відповіді організму як на подальше подразнення антигенами, так і на лікарську терапію [66]. З іншого боку, різні речовини можуть мати синергічний (ГК і катехоламіни) і антагоністичний вплив на щільність і афінітет рецепторів, що також впливає на перебіг захворювання і процес одужання [30, 31, 66, 67, 72].

Імунomodулюючий вплив різних нейроендокринних факторів враховується також при комбінованій терапії різних захворювань поєднанням етіопатогенетичних і нейротропних засобів. Так, вважається виправданим поєднання стандартного лікування хронічного гастродуоденіту антибіотиками, H2-блокаторами, антацидними і нейролептичними препаратами.

Проведено дослідження з комбінуванням колхіцинової терапії та психотерапії при ПБ [80-82].

Таким чином:

- Нейроендокринні механізми відіграють важливу роль у нейроімунomodуляції.
- Тривала стимуляція нейроендокринних рецепторів змінює перебіг захворювання, сприяє розвитку супутньої основному захворюванню патології.
- При лікуванні необхідно враховувати не тільки загальний нейроімунomodулюючий вплив призначуваних адренергічних засобів, але і їх синергізм і антагонізм впливу інших ліків на адренорецептори при їх комбінуванні з адренергічними засобами.

Конфлікт інтересів не заявляється.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ader R. On the teaching of psychoneuroimmunology [editorial]. *Brain. Behav. Immun.*, 1996; Dec; 10(4): 315-23.
2. Ader R; Cohen N; Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*, 1995; Jan 14;345(8942): 99-103.
3. Astvatzatryan V.A., Ktzyan L.A., Petrosyan R.A. T-lymphocyte adrenoceptor susceptibility to salbutamol and the level of peripheral T-lymphocytes in children with FMF. *Familial Mediterranean Fever. Second International conference. 3-7 May, 2000, Anthalya, Turkey*, p. 78.
4. Bachen E.A., Manuck S.B., Cohen S. et al. Adrenergic blockade ameliorates cellular immune responses to mental stress in humans. *Psychosom. Med.*, 1995; Jul – Aug; 57(4): 366 -72.
5. Baerwald C.G., Laufenberg M., Specht T. et al. Impaired sympathetic influence on the immune response in patients with rheumatoid arthritis due to lymphocyte subset-specific modulation of β 2-adrenergic receptors. *Br. J. Rheumatol.*, 1997 Dec; 36(12): 1262-9.
6. Benschop R.J., Schedlowski M., Wienecke H. et al. Adrenergic control of natural killer cell circulation and adhesion. *Brain. Behav. Immun.*, 1997; Dec; 11(4): 321-32.

7. Benschop R.J., Jacobs R., Sommer B. et al. Modulation of the immunologic response to acute stress in humans by β – blockade or benzodiazepines. *FASEB J.*, 1996; Mar;10(4):517-2468.
8. Bergamasco Re G., L., Badino P. et al. Canine dilated cardiomyopathy: lymphocyte and cardiac β 1- and β -adrenoceptor concentrations in normal and affected great danes. *Vet. J.*, 1999; Sep;158(2):120-7.
9. Beutler, B. Innate immune responses to microbial poisons: discovery and function of the Toll-like receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2003. 43: 609-28.
10. Beutler, B. and Rietschel E. T., Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, 3(2): 169-76.
11. Beutler, B. Science review: key inflammatory and stress pathways in critical illness – the central role of the Toll-like receptors. *Crit. Care*, 2003, 7(1): 39-46.
12. Bhati A.C., Aggarwal B.B. Nuclear factor- κ B and cancer: its role in prevention and therapy. *Biochem. Pharmacol.*, 2002, Sep. 64(5-6): 883-8.
13. Borgarelli M., Badino P., Bergamasco L. et al. Lymphocyte beta – adrenoceptor downregulation in great danes with occult dilated cardiomyopathy (DCM) and with DCM and heart failure. *Vet. J.* 1999; Sep;158(2):128-34.
14. Borger P., Hoekstra Y., Esselink M.T. et al. β -adrenoceptor-mediated inhibition of IFN-gamma, IL-3, and GM-CSF mRNA accumulation in activated human T lymphocytes is solely mediated by the beta2-adrenoceptor subtype. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1998; Sep; 19(3):400-7.
15. Buentke, E. and Scheynius A. Dendritic cells and fungi. *Apmis*, 2003; 111(7-8): 789-96.
16. Calls J., Cases A., Lario S., et al. β -adrenergic receptor density and function in left ventricular hypertrophy in young essential hypertensives. *J. Hum. Hypertens.*, 2000; Jan;14(1):17-21.
17. Chang H.R., Chen S.S., Chen T. J. et al. Lymphocyte β 2-adrenergic receptors and plasma catecholamine levels in lead-exposed workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1996; Jul; 139(1):1 – 5.
18. Chaya Venkatole. The NF- κ B pathway in immune response and cancer. *CLL Topics*, online publications, 6 August, 2003.
19. Cyhen S. et al. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, p.606-612.
20. Coqueret O., Lagente V. Effets des composés β 2-adrenergiques sur la production d'IgE. *Allerg. Медицинская наука Армении HAH PA № 3 2010 15 Immunol. (Paris)*, 1995; Dec; 27(10): 358-62.
21. Coqueret O., Reiter Eric and Lefkowitz Robert J. GRKs and β -arrestins roles in receptor silencing, trafficking and signaling. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, May 2006, Vol.17, 4, p.341-350.
22. Dabbagh, K. and D. B. Lewis. Toll-like receptors and T-helper-1/T-helper-2 responses. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2003, 16(3):199-204.
23. Demarquay D., Lagente V. Role of cyclic AMP in the modulation of IgE production by the β 2-adrenoceptor agonist, fenoterol. *Eur. Respir. J.*, 1996; Feb; 9(2):220-5.
24. Dzimir N., Moorji A. Beta adrenoceptor density in patients with left – sided valvular regurgitation. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1996; 10(6): 547-53.
25. Dzimir N., Moorji A. Relationship between alterations in lymphocyte and myocardial betaadrenoceptor density in patients with left heart valvular disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1996; Jun-Jul; 23(6-7): 498- 502.
26. Dzimir N., Moorji A., Kumar M. et al. Comparison of the effect of left ventricular volume and pressure overload on beta – adrenoceptor density in left heart valvular disease. *Int. J. Cardiol.*, 1996; Feb;53(2):109-16.
27. Ehlers Marc and Jeffrey V. Ravetch. Opposing effects of Toll-like receptor stimulation induce autoimmunity or tolerance. *Trends in Immunology*, 1 February 2007, Vol. 28, 2, p.74-79.
28. Elenkov I. et al. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc. Assoc. Am. Physicians*, 1996, 12, p.297-307.
29. Fabris B., De-Biasi F., Fischetti. et al. Activity and number of lymphocyte β 2-adrenergic receptors after protracted treatment with mepindolol sulfate of patients with essential arterial hypertension . *J. Clin. Med.*, 1990; Vol. 71, 11, p.639-644.
30. FitzGerald G.A., Robertson D., Wood A.J. Biphasic regulation of β 2-adrenoceptor density by epinephrine and norepinephrine infusion in man. *Clin. Pharmacology Ther.*, 1982; Vol.31, P.225.
31. Fugner A. Inhibition of antigen – induced histamine release by β -adrenergic stimulants in vivo. *Int. Archs. Allergy, appl. Immunology*, 1977, 54, p.78-87.
32. Gao H. et al. Identification of beta-arrestins2 as a G protein-coupled receptor-stimulated regulator of NF- κ B pathway. *Mol. Cell.*, 2004, 14, p.303-317.
33. Gewirtz A. T. Intestinal epithelial toll-like receptors: to protect and serve? *Curr. Pharm.*, Dec.2003, 9(1): 1-5.
34. Glaser R. et al. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom. Med.*, 1992, 54, p.22-29.
35. Glaser R. et al. Evidence for a shift in the Th-1 and Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2001, 56, M477-M482.
36. Gorelik G., Genaro A. M., Sterin-Borda L. et al. Antibodies bind and activate β adrenergic and cholinergic lymphocyte receptors in Chagas' disease. *Clinical immunol. and immunopathol.*, 1990; 55(2): 221-36.
37. Heesen M. Dietrich G.V., Boldt J. et al. β 2 – adrenoceptor density of human lymphocytes after nitroprusside-induced hypotension. *Anesth. Analg.*, 1995 ; Dec; 81(6): 1250-4.
38. Herrick A.L. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*, 2005 May;44(5):587-96. Epub 2005 Mar 1.
39. Hidi R., Timmermans S., Liu E. et al. Phosphodiesterase and cyclic adenosine monophosphate-dependent inhibition of T-lymphocyte chemotaxis. *Eur. Respir. J.*, 2000; Feb; 15(2): 342-9.
40. Holen E., Elsayed S. Effects of β 2-adrenoceptor agonists on T-cell subpopulations. *APMIS*, 1998; Sep;106(9): 849-57
41. Howard Peter H., Knox Alan J., Amrani Yassine et al. Synthetic responses in airway smooth muscle. *Revue. Journal of allergy and clinical immunology*. ISSN 0091-6749 CODEN JACIBY.
42. Jetschmann J.U., Benschop R.J., Jacobs R. et al. Expression and in-vivo modulation of β - and β -adrenoceptors on human natural killer (CD16+) cells. *J. Neuroimmunol.*, 1997; Apr;74(1-2):159-64.
43. John Gever. *Med. Page Today*. β 2-receptor variants don't affect LABA response in Asthma. Published: November 20, 2009.
44. Kaminski P., Skopinska-Rozewska E., Wasik M. et al. Granulocyte chemiluminescence activity; 16 *Медицинская наука Армении HAH PA № 3 2010 antibody production and percentage of CD4(+) and CD8(+) lymphocytes in peripheral blood of offspring of salbutamol – treated pregnant C3H mice. Pharmacol. Res.*, 2000; Jan;41(1):89-94.
45. Kaminski P., Skopinska – Rozewska E., Wasik M. et al. Thymus and lymph node cell CD4(+) and CD8(+) marker expression and their angiogenic activity of offspring of salbutamol-treated pregnant C3H mice. *Pharmacol. Res.*, 2000; Jan;41(1): 95-9.
46. Kaminsky P., Skopinska R.E., Bany J. et al. The effect of salbutamol treatment on the cellular immunity of the offspring of pregnant mice: spleen cell activity. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1998; 24(2):77-83.
47. Kiecolt-Glaser J.K. et al. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, p.3043-3047.
48. Kozlik – Feldmann R. von Berg A., Berdel D. et al. Long-term effects of formoterol and salbutamol on bronchial hyperreactivity and beta – adrenoceptor density on lymphocytes in children with bronchial asthma. *Eur. J. Med. Res.*, 1996; Jul. 25;1(10):465-50.
49. Kurz B., Feindt J., von Gaudecker B. et al. β -adrenoceptor-mediated effects in rat cultured thymic epithelial cells. *Br. J. Pharmacol.*, 1997; Apr;120(8):1401-8.
50. Lepsavic G., Plecas B., Kosce D. Differential effects of chronic propranolol treatment on the phenotypic profile of thymocytes from immature and adult rats. *Immunopharmacology*, 2000; Jan;46(1):79- 87.
51. Lyons P.D. Blalock J.E. The kinetics of ACTH expression in rat leukocyte subpopulations. *J. Neuroimmunol.*, 1995; Dec. 31;63(2): 103-12.

52. Marshall G.D.Jr. et al. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav. Immunol.*, 1998, 12, p.297-307.
53. McKay L.I. and Cidlowski J.A. CBP (CREB binding protein) integrates Nf-KB (nuclear factor- κ B) and glucocorticoid receptor physical interactions and antagonism. *Mol. Endocrinol.*, 2000, 14, p.1222-1234.
54. Middeke M., Reder S., Holzgreve H. Regulation of the β - adrenoceptor cAMP – system during dynamic exercise in patients with primary hypertension after β – blockade. *Blood, Press.*, 1994: Vol.3, 3, p. 189-192.
55. Mohede I.C., Van Ark I., Brons F.M. et al. Salmeterol inhibits interferon-gamma and interleukin-4 production by human peripheral blood mononuclear cells. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1996; Mar; 18(3):193- 201.
56. O'Connor William, Harton Jr. Jonathan, Xinsheng Zhu et al. Cutting Edge: CLAS11/Cryopyrin/PYPAF1/NALP3/CATERPILLER1.1 is an inducible inflammatory mediator with Nf- κ B suppressive properties. *The Journal of Immunology*, 2003, 171: 6329-6333.
57. Oddera S., Silvestri M., Scarso L. et al. Salmeterol inhibits the allergen – induced mononuclear cell proliferation and downregulates GM – CSF release and HLA-DR expression by monocytes. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 1997;10(1):43-9.
58. Roberts J.A., Bradding P., Britten K.M, et al. The long – acting β 2-agonist salmeterol xinafoate: effects on airway inflammation in asthma. *Eur. Respir. J.*, 1999; Aug; 14(2): 275-82.
59. Roland Veelken, Eva-Maria Vogel, Karl Hilgers Kerstin Amann et al. Autonomic Renal Denervation Ameliorates Experimental Glomerulonephritis. Published online ahead of print. Publication data available at www.jasn.org.
60. Rowczenio Derota M., Lachman Hellen J., Bybee Alison et al. How stress influences the immune response. *Trends in Immunology*, August 2003, Vol.24, 8, p.444-448.
61. Sanders V.M. The role of adrenoceptor – mediated signals in the modulation of lymphocytes function. *Adv. neuroimmunol.*, (5–3): 283-98.
62. Schedlowski M., Hosch W., Oberbeck R. et al. Catecholamines modulate human NK cell circulation and function via spleen – independent beta 2 – adrenergic mechanisms. *J. Immunol.*, 1996; Jan. 1;156(1):93-9.
63. Sheridan J.F., Dobbs C., Brown D., and Zwilling B. Psychoneuroimmunology: stress effects on pathogenesis during infection. *Clin. Microbiology Rev.*, 1994, April; 7(2): 200-212.
64. Stefano Guandalini Essential Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, Chicago, San-Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, 2004, p.252. Медицинская наука Армении НАН РА № 3 2010 17
65. Sunderkutt C. and Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2006 45(Supplement 3):iii33-iii35; doi:10.1093/rheumatology/ke1280.
66. Tan K.S., Grove A., Cargill R.I. et al. B.J. Effects of inhaled fluticasone propionate and oral prednisolone on lymphocyte beta2-adrenoceptor function in asthmatic patients. *Chest*, 1996; Feb; 109(2):343-7.
67. Tan K.S., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Concomitant administration of low – dose prednisolone protects against in vivo β 2-adrenoceptor subsensitivity induced by regular formoterol. *Chest*, 1998; Jan; 113(1):34-41.
68. Tegeger J., Niederberger E., Isral E. et al. Inhibition of NF- κ B and AP-1 activation by R- and S- flurbiprofen. *FASEB, J.*, 2001, Jan; 15(1)2-4.
69. Van Tits L.J.H., Michel M.C., Grosse – Wilde H. et al. Catecholamines increase lymphocytes β 2-adrenergic receptors via β 2 –adrenergic. spleen- dependent process. *Am. J. Physiol.*, 1990; 258, p. 191-202.
70. Wahle M, Kolker S, Krause A. et al. Impaired catecholaminergic signalling of B lymphocytes in patients with chronic rheumatic diseases. *Ann. Rheum Dis.*, 2001 May; 60(5): 505–510.
71. Wechsler M, et al. Effect of β 2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting β 2-agonist in asthma (LARGE trial): A genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*, 2009; 374: 1754-64.
72. Weigent D.A. Blalock J.E. Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system. *Chem. Immunology*, 1997: 69:1-30.
73. Weigent D.A., Blalock J.E. Associations between the neuroendocrine and immune systems. *J. Leu. Biol.*, 1995: Aug; 58(2): 137-50.
74. Werner C., Poller U., Brodde O.E. Chronic terbutaline treatment desensitizes beta-adrenergic inhibition of lymphocyte activation in healthy volunteers. *J. Auton. Pharmacol.*, 1997; Aug; 17(4): 237-42.
75. Wu J.R., Chang H.R., Chen S.S., Huang T.Y. Circulating noradrenaline and β -adrenergic receptors in children with congestive heart failure. *Acta Paediatr.*, 1996; Aug; 85(8): 923-733.
76. Wu W.R., Zheng J.W., Li F.Y. et al. Involvement of mu – opioid receptors and α -adrenoceptors in the immunomodulatory effects of dihydroetorphine. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998; Jul 17; 353(1):79-85.
77. Yamada S., Ohkura T., Uchida S. et al. A sustained increase in beta-adrenoceptors during longterm therapy with metoprolol and bisoprolol in patients with heart failure from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Life Sci.*, 1996; 58(20): 1737-44.
78. Yoshikawa T., Handa S., Anzai T. et al. Early reduction of neurohumoral factors plays a key role in mediating the efficacy of β -blocker therapy for congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 1996 Feb; 131(2): 329-36.
79. Yoshimura T., Nagao T., Nakao T. et al. Modulation of Th1 – and Th2 – like cytokine production from mitogen – stimulated human peripheral blood mononuclear cells by phosphodiesterase inhibitors. *Gen. Pharmacol.*, 1998; Feb; 30(2): 175-80.
80. Аствацатрян В.А., Кцоян Л.А., Петросян Р.А., Клиническое параллели нейро-иммунных взаимоотношений при периодической болезни у детей. Тезисы XI научно-практической конференции детских врачей г. Еревана, 17-18 октября 1995. - С. 34.
81. Геворкян Э.М. Неврологические аспекты ПБ. Автореф. дис... докт. мед. наук, Ереван, 1973.
82. Нерсисян А.А., Даниелян К.Г. Периодическая болезнь с явлениями психической соматизации. // Независимый психиатрический журнал. - 2007, № 1. - С. 34-36.
83. Чазов Е. И., Парфенова Е.В., Красникова Т.Л. и др. Периферические адренорецепторы при артериальной гипертензии. - *Терапевтический архив*. - 1999. № 11. - С.71-76.

МЕСТО СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПРО МЕХАНИЗМЫ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Павловский С.А., Свинцицкий А.С., Тараненко Н.А.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Резюме. Естественно, что любой контакт организма с чужеродным агентом считается стрессом. Таким образом, в процессе экзогенного или эндогенного стимулирования в конечном счете происходит активация симпатoadреналовой системы, основными действующими компонентами которой являются катехоламины. Ключевым компонентом действия этих веществ является модуляция функции ядерного транскрипционного фактора и синтез провоспалительных цитокинов. В настоящее время растет интерес к противовоспалительным свойствам β 2-адреномиметиков. Так, на экспериментальной модели тимуса доказывалось, что симпатoadреналовая система может влиять на Т-лимфоциты не только благодаря прямому воздействию на β 2-адренорецепторы Т-лимфоцитов, но и опосредованно: через влияние на β 2-адренорецепторную систему эпителиальных клеток тимуса, за счет повышения внутриклеточного содержимого ц-АМФ. Активация симпатoadреналовой системы, например при остром стрессе, приводит к увеличению числа натуральных киллеров на периферии и роста их активности, токсичности, снижению пролиферации. Результат взаимодействия симпатoadреналовой и иммунной систем во многом зависит от степени зрелости иммунной системы в момент воздействия на нее адренергического агента. Функция натуральных киллеров, так же как и других клеток иммунной системы, модулируется симпатическим отделом вегетативной нервной системы, причем эта модуляция носит строго специфический характер. Адренорецепторы натуральных киллеров очень чутко реагируют на изменения концентрации катехоламинов крови. Так, повышение концентрации адреналина вызывает селективное снижение плотности α 1- и β 2-рецепторов, в то время как плотность α 2-рецепторов не меняется. Адекватные ответы иммунной системы возможны только в результате физиологического стресса. В то время как длительное напряжение гипоталамус-гипоталамус-надпочечниковой системы приводит к искажению иммунных функций, вплоть до развития аутоиммунных реакций. Все вышесказанное является четким указанием на вовлеченность вегетативной нервной системы в патогенез ревматических заболеваний.

Ключевые слова: воспаление, симпатoadреналовая система, иммунитет, глюкокортикоиды, катехоламины.

SYMPATHOADRENAL PLACE IN DEVELOPMENT OF IGNITION AND MODERN UNDERSTANDING OF THE MECHANISM OF THEIR INTERACTION

S. Pavlovsky, A. Svintsitskyi, M. Taranenko

*Bogomolets National Medical University,
Kiev, Ukraine*

Summary. Naturally, any contact with a foreign agent of the body considers as a stress. Thus, in the process of exogenous or endogenous stimulation ultimately the activation sympathoadrenal system, components whose main players are catecholamines. A key component of these substances is modulated nuclear transcription factor function and the synthesis of proinflammatory cytokines. Currently, the growing interest in anti-inflammatory properties β 2-agonists [49,67,80]. Thus, the experimental model thymus proved that sympathoadrenal system may affect T cells not only through direct effects on β 2-adrenergic receptors of T lymphocytes, but also indirectly, through its impact on β 2-adrenoreceptor cell system thymic epithelial cells, by raising intracellular c-AMP. Activate sympathoadrenal system, such as acute stress, leads to an increase in the number of natural killer cells in the periphery and the growth of their activity, toxicity, decreased proliferation. Result sympathoadrenal interactions and immune systems largely depends on the maturity of the immune system at the time the action it adrenergic agent. The function of natural killer cells, as well as other cells of the immune system is modulated by the sympathetic division of the autonomic nervous system, with this modulation is strictly specific. Adrenergic receptors, natural killer cells are very sensitive to changes in blood concentrations of catecholamines. Thus, increasing the concentration of adrenaline causes selective reduction in density and α 1- β 2-receptors, while receptors density α 2 unchanged. Adequate response of the immune system are possible only as a result of physiological stress. While the continued tension hypothalamus-pituitary-adrenal system leads to distortion of immune functions, until the development of autoimmune reactions. All this is a clear indication of the involvement of the autonomic nervous system in the pathogenesis of rheumatic diseases.

Key words: inflammation, sympathoadrenal system, immunity, glucocorticoids, catecholamines.