

Синаптические нейромолекулы и их роль в патогенезе аллергического ринита

Климов А.В.¹, Калюжин О.В.², Климов В.В.¹, Найдина О.А.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

РЕЗЮМЕ

Иммунные клетки и молекулы, а также синаптические нейромолекулы играют регуляторную роль в путях коммуникации на уровне всего организма, когда возникает необходимость максимального вовлечения ресурсов для отражения инфекций и подавления опухолей. При потенциальной аллергии нейроиммунная сеть контролирует поддержание аллергенной толерантности и на системном, и на локальном уровнях.

Данный обзор фокусируется на рассмотрении разных нейромолекул и нашем понимании баланса и дисбаланса иммунной и нервной систем при аллергическом воспалении, включая аллергический ринит. Однако все еще остается нерешенным вопрос о механизмах патогенеза двух эндотипов ринита, классического аллергического ринита и локального аллергического ринита, и степени влияния на него нейроиммунной сети.

Ключевые слова: аллергический ринит, нейротрансмиттеры, нейрогормоны, нейропептиды, рецепторы для нейромолекул.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Климов А.В., Калюжин О.В., Климов В.В., Найдина О.А. Синаптические нейромолекулы и их роль в патогенезе аллергического ринита. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 143–152. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-143-152>.

Synaptic transmission molecules and their role in the pathogenesis of allergic rhinitis

Klimov A.V.¹, Kalyuzhin O.V.², Klimov V.V.¹, Naidina O.A.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

Immune cells and molecules, as well as synaptic transmission molecules play a regulatory role in the communication pathways of the entire body when it is necessary to engage all body resources in the fight against infections or tumor

cells wherever they appear. In potential allergy, the neuroimmune network controls allergen tolerance maintenance at both local and systemic levels.

The review focuses on different neurotransmitters and our understanding of a balance and imbalance between the immune system and the nervous system in allergic inflammation, including allergic rhinitis. However, the pathogenesis of the two endotypes of rhinitis (conventional allergic rhinitis and local allergic rhinitis) and the impact of the neuroimmune network on it remain unresolved.

Key words: allergic rhinitis, neurotransmitters, neurohormones, neuropeptides, receptors for neuro molecules.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Klimov A.V., Kalyuzhin O.V., Klimov V.V., Naidina O.A. Synaptic transmission molecules and their role in the pathogenesis of allergic rhinitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 143–152. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-143-152>.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с узкой специализацией дисциплин, биология и биологические науки в прошлом долгие годы развивались раздельно. В частности, иммунология была изолирована от нейробиологии. В наше время стало очевидным, что иммунная и нейроэндокринная системы влияют друг на друга. Расстройства путей коммуникации двух систем могут быть основой патологических состояний, которые когда-то рассматривались как изолированные болезни отдельных органов [1]. Участие нейромолекул в патогенезе аллергического воспаления, включая эндотипы аллергического ринита [2], сделало эту проблему очень актуальной.

ИННЕРВАЦИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Аллергические органы-мишени иннервируются по-разному и поэтому испытывают влияние разных групп нейромолекул [3] (таблица). Кожа иннервируется соматосенсорными нейронами, чьи тела находятся в тройничном и дорсальных корневых ганглиях, которые имеют проекцию в стволе головного мозга и спинном мозге. Желудочно-кишечный тракт иннервируется:

1) внешними сенсорными нейронами, идущими из дорзальных корневых ганглиев;

2) вегетативными нейронами, которые разделяются на парасимпатические (нерв вагус), чьи тела располагаются в узловом, яремном ганглиях и стволе мозга, и симпатические с локализацией тел в паравerteбральных ганглиях;

3) собственной автономной нервной системой, называемой энтеральной нервной системой, которая состоит из первичных внутренних афферентных ней-

ронов, интернейронов, миэнтерического и субмукозального сплетений. Энтерическая нервная система может принимать вегетативные сигналы, регулировать кишечное микроокружение, продукцию слизи, перистальтику и реагировать на прием пищи. По-видимому, эта система играет важную роль в поддержании аллергенной толерантности в кишечнике.

В отличие от кожи и желудочно-кишечного тракта иннервация дыхательного тракта имеет некоторые особенности. Его составные части иннервируются соматосенсорными нейронами с телами, расположенными в дорзальных торакальных корневых ганглиях, и вегетативной нервной системой через парасимпатические и симпатические волокна. Однако дыхательный тракт не имеет собственной автономной нервной системы [3], что может иметь значение для манифестации локальных форм аллергии, например астмы [4, 5], локального аллергического ринита (ЛАР) [6, 7], «двойного аллергического ринита» [8, 9] и локального аллергического конъюнктивита [10].

Нейроны всех типов продуцируют различные нейромолекулы (см. табл.), которые действуют на сами нейроны и органы и клетки-мишени, включая клетки иммунной системы [11]. Внутри нейроиммунной сети клетки иммунной системы приобретают больше функциональной пластичности. В свою очередь, все типы нейрональной активности модулируются и модифицируются клетками иммунной системы в зависимости от рецепторов, экспрессированных на клетках-мишенях [12].

НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ, НЕЙРОГОРМОНЫ И НЕЙРОПЕПТИДЫ

Принадлежность нейромолекулы к классу нейротрансмиттеров должна отвечать следующим критериям:

- 1) молекула продуцируется нейронами;
- 2) присутствует в пресинаптической мембране первого нейрона (аксона) и высвобождается в количестве, достаточном, чтобы проявить определенное действие на постсинаптическую мембрану второго нейрона в синапсе или клетку-мишень эффекторного органа;
- 3) экзогенное введение нейромолекулы напоминает эффект эндогенно синтезированного нейротрансмиттера;
- 4) существуют внутренние механизмы удаления нейротрансмиттера из сайта, где он действует [13, 14].

Нейротрансмиттеры упакованы в маленькие синаптические везикулы, которые могут быть обнаружены также в крови и органах-мишенях. С одной стороны, нейротрансмиттеры влияют на врожденный и адаптивный иммунитет, с другой – иммунные клетки через цитокины посылают сигналы в мозг, воздействуя на нейрональные процессы [12]. Неко-

торые из нейромолекул, включая допамин, L-глутамат, серотонин и субстанция Р, считаются критическими, исходя из их важной роли в классической нейроиммунной сети [15].

Нейроиммунная сеть тесно ассоциирована с осью «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», нервом вагус, симпатической нервной системой и вагус-селезеночным синапсом [15]. В зависимости от эффекта все нейротрансмиттеры подразделяются на возбуждающие (проиммуногенные), ингибирующие (протолерогенные) и модулирующие (иммуномодулирующие). Нарушение двусторонней связи между нервной и иммунной системами является предпосылкой для иммунопатологии [15, 16] (см. табл.).

Головной мозг также синтезирует другие нейромолекулы, которые именуются нейрохимическими веществами, нейрогормонами и нейропептидами и действуют на различные рецепторы на клетках иммунной системы, но не отвечают критериям принадлежности к нейротрансмиттерам [17–20].

Таблица

Типы синаптических нейромолекул			
Категория	Особенности	Воздействие на иммунную систему в контексте аллергического воспаления	Молекулы
Возбуждающие нейротрансмиттеры	В течение короткого времени повышают за счет потока ионов электрическую возбудимость постсинаптической мембраны, что приводит к облегчению проведения сигнала	Проиммуногенное, провоспалительное (кроме норэпинефрина)	Ацетилхолин*. Норэпинефрин*. Допамин*. L-глутамат*. Гистамин
Ингибирующие нейротрансмиттеры	В течение короткого времени снижают за счет потока ионов электрическую возбудимость постсинаптической мембраны, что приводит к замедлению проведения сигнала	Протолерогенное, противовоспалительное	Серотонин*. GABA (γ-аминомасляная кислота). Допамин*. Глицин
Модулирующие нейротрансмиттеры	Присутствуют в течение длительного времени в ликворе и влияют на активность других нейронов и клеток-мишеней	Иммуномодулирующее	Ацетилхолин. Норэпинефрин. Допамин. L-глутамат. Серотонин
Нейрогормоны	Действуют на уровне всего организма	Иммуномодулирующее	Окситоцин. Вазопрессин. Мелатонин
Нейропептиды	Являются долго действующими с медленным стартом модулирующими синаптическими нейромолекулами, упакованными в крупные гранулярные везикулы	Иммуномодулирующее	Субстанция Р. Пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP). Нейромедин U. Вазоактивный интестинальный пептид
Атипичные нейротрансмиттеры	Синтезируются «по требованию» и высвобождаются из постсинаптической мембраны	Иммуномодулирующее	Оксид азота. Моноксид углерода. Сульфид водорода. Аденозин. Эндоканнабиноиды. АТФ (аденозин трифосфат)

*Также иммуномодулирующий эффект.

В настоящее время известно только 12 низкомолекулярных нейротрансмиттеров и свыше 100 нейропептидов [11]. Во время взаимодействия между нервной и иммунной системами большинство нейромолекул используют мембранные везикулы, ионные каналы, транспортеры для перемещения в экстрацеллюлярном пространстве и приближения к клетке и парные G-белки-рецепторы для сигналинга [15].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕЙРОМОЛЕКУЛ НА КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В ответ на аллергены внешней среды (рис.), назальные эпителиоциты продуцируют алармины: интерлейкин (IL) 25, IL-33 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), которые вместе с нейромедиатором U [21] активируют врожденные лимфоидные клетки второй группы (ILC2) [22], дендритные клетки (DCs) и Т-хелперы 2-го типа (Th2). Эти цитокины являются важными регуляторами Th2-зависимого адаптивного ответа, так как стимулируют продукцию IL-13 и IL-5.

Аллергены, которые проходят через эпителиальный барьер дыхательных путей, подвергаются процессингу в дендритных клетках (DCs). DCs мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, где происходит представление аллергенных пептидов, находящихся на желобках HLA II в DCs наивным Т-клеткам. Наивные Т-клетки дифференцируются в Th2 и фолликулярные хелперные клетки (Tfh). Th2 продуцируют цитокины IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 и функционируют как эффекторные клетки аллергического воспаления. Tfh синтезируют IL-21, IL-4 и IL-13, которые способствуют переключению синтеза антител на иммуноглобулины (Ig) класса E в процессе генетических рекомбинаций в В-клетках, созревания плазматических клеток и синтеза аллерген-специфических IgE. Антитела IgE связываются с молекулами FcεRI на тучных клетках и базофилах, что приводит к их дегрануляции и развитию аллергического воспаления за счет гистамина и других медиаторов [23, 24]. Теоретически проиммуногенные нейромолекулы должны стимулировать срыв аллергической толерантности, тогда как протолерогенные ингибировать этот процесс.

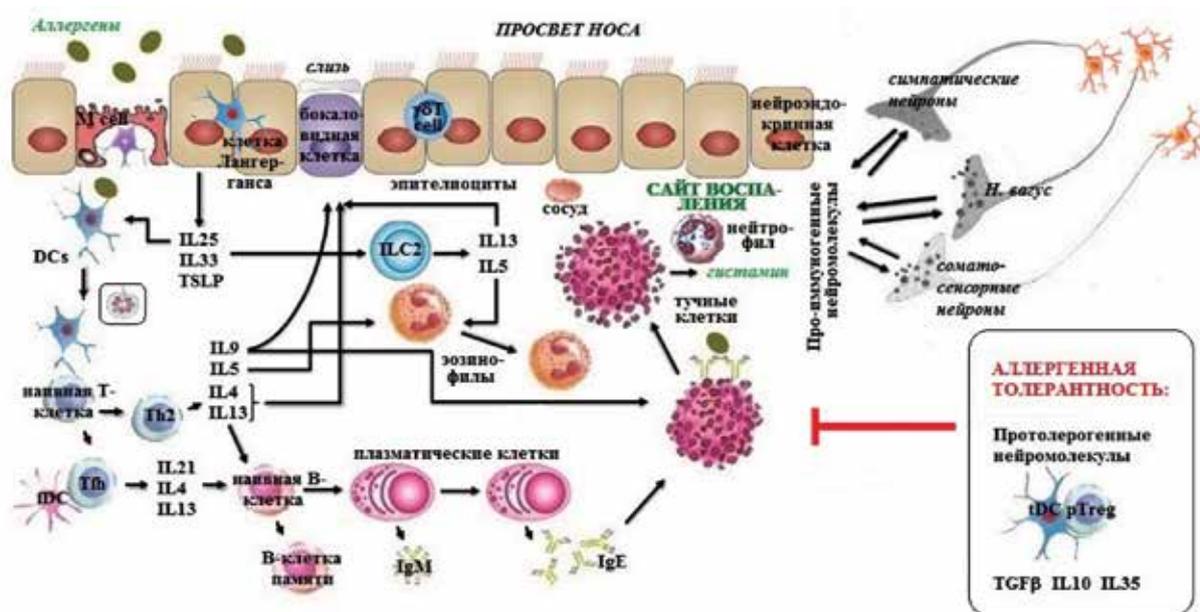


Рисунок. Срыв аллергической толерантности при аллергическом рините в контексте участия нейромолекул

Ацетилхолин

Ацетилхолин является главным нейротрансмиттером парасимпатической нервной системы, синтезируемый в нейронах из холина и ацетил-коэнзима А с помощью фермента холинацетилтрансферазы. Дефицит ацетилхолина в коре и гиппокампе головного мозга постепенно приводит к развитию болезни

Альцгеймера [25]. В норме Т-лимфоциты и моноциты могут взаимодействовать с холинергическими нервами, связанными с лимфатическими сосудами или ацетилхолином, синтезированным самими клетками иммунной системы [13]. Через мускариновые и никотиновые рецепторы ацетилхолин стимулирует дифференцировку Th2, дегрануляцию тучных клеток и базофилов. Однако он также парадоксальным

образом ингибирует пролиферацию ILC2 и стимулирует Т-регуляторные клетки (Treg). Ацетилхолин может связываться с мускариновыми рецепторами (M1AChR, M2AChR) и никотиновым рецептором ($\alpha 7nAChR$) на мерцательном эпителии, приводя к секреции слизи [3, 12].

В целом снижение ацетилхолина в органах-мишенях приводит к торможению аллергического воспаления [26]. Секретция нейропептида нейромедина U в холинергических нейронах запускает пролиферацию ILC2 и синтез Th2-цитокинов, включая IL-5 и IL-13 [27]. Отдельные хемосенсорные клетки носовой полости могут использовать холинергическую нейротрансмиссию для индукции «нейрогенного» воспаления [28].

Норэпинефрин

Норэпинефрин (норадреналин), стресс-мобилизующий симпатический нейротрансмиттер, катехоламин, продуцируется нейронами головного мозга, особенно в области моста, в симпатических ганглиях около спинного мозга и мозговом веществе надпочечников [13, 24]. Адренорецепторы экспрессируются на Т- и В-клетках, макрофагах и НК-клетках. Этот нейротрансмиттер оказывает воздействие на иммунную систему модулирующим образом. Норэпинефрин главным образом проявляет противовоспалительные эффекты за счет взаимодействия с адренорецепторами на лимфоцитах и макрофагах, ингибируя синтез фактора некроза опухоли альфа (TNF α), IL-1 β и интерферон гамма и миграцию лимфоцитов из лимфатических узлов на сайты воспаления. Норэпинефрин, связываясь с β_2 -адренорецептором на Th2, супрессирует активацию Т-клеток [3].

Кроме того, норэпинефрин стимулирует продукцию IL-10 [13], лимитирует ILC2-Th2-зависимое воспаление и ингибирует активирующее действие нейромедина U на ILC2 [29]. Однако он может снижать активность Treg. Интересно, что норэпинефрин может стимулировать воспаление в раннюю фазу и угнетать в позднюю [30].

Допамин

Допамин – критический нейротрансмиттер, катехоламин, связанный с эмоциями, чувством удовольствия, «системой поощрения», азартом. Снижение допамина в черной субстанции головного мозга провоцирует постепенное развитие болезни Паркинсона, а его избыток в лобных долях может быть предпосылкой психотических эпизодов при шизофрении [25]. Допамин синтезируется в мозге из L-тирозина ферментом тирозингидролазой. Он обнаружен в Treg, макрофагах, гранулоцитах, Т- и В-клетках, функционирует с использованием D₁–D₅ рецепторов.

В частности, допамин стимулирует дифференцировку Th2 посредством связывания с D₄ [15]. Активация D₁ на DCs активирует поляризацию в направлении Th2 и Th17, но сигналинг через этот рецептор, экспрессированный на Treg, ведет к торможению выше упомянутого эффекта.

Связь допамина и CD4⁺ Т-клеток обеспечивает механизм, функционирующий в раннем возрасте в контексте повышенной склонности к Th2-зависимому аллергическому воспалению у детей [31]. Во время В-клеточно-опосредованных адаптивных ответов активность допамина в головном мозге значительно повышается. Однако прямые эффекты допамина на клетки иммунной системы противоречивы, так как они могут носить иммуносупрессивный характер. Сигналинг через D₄ является супрессивным в отношении лимфоцитов, что объясняется ингибированием каскада тирозинкиназ и экспрессии транскрипционных факторов. Активация через D₁ и D₅ на Treg снижает их протолерогенный потенциал. Более того, допамин, который высвобождается из Т-клеток, может повышать продукцию сверхокисных кислородных радикалов, приводя к оксидативному стрессу и апоптозу периферических лимфоцитов. При Т-клеточно-опосредованных ответах допамин одновременно проявляет стимуляцию продукции наивными Т-клетками, TNF и IL-10 [13, 24].

L-глутамат

L-глутамат, критический нейротрансмиттер, синтезируется из глутамата в головном мозге с помощью глутаминазы, а также из α -кетоглутаровой кислоты в цикле лимонной кислоты [15]. L-глутамат влияет на способность к обучению и запоминанию, функционируя через две группы рецепторов: метаботропные (mGluRs) и ионотропные (iGluRs). В мозге этот нейротрансмиттер может оказывать нейротоксический эффект при рассеянном склерозе и боковом амиотрофическом склерозе [25]. По отношению к иммунной системе L-глутамат предотвращает апоптоз активированных Т-клеток, облегчает TCR-сигналинг и стимулирует дифференцировку Th1. Однако в некоторых случаях L-глутамат может оказывать иммуносупрессивные свойства и способствовать разрешению хронического воспаления [15].

Серотонин

Серотонин (5-гидроокситриптамин, 5-НТ) – критический нейротрансмиттер, синтезируемый из L-триптофана в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта, эпителиальных нейроэндокринных клетках и нейронах центральной нервной системы. Серотонин активно захватывается тромбоцитами, базофилами и тучными клетками. С одной

стороны, серотонин в головном мозге ответствен за настроение, чувство удовольствия, сон, аппетит. Серотонин, вероятно, играет существенную роль в психо-поведенческих проявлениях депрессии, тревоги, обсессивно-компульсивном расстройстве, импульсивном расстройстве личности, аутическом спектре, дефиците внимания и гиперактивности [25].

С другой стороны, серотонин преимущественно проявляет иммуносупрессивные эффекты, хотя в редких случаях – иммуностимулирующие [32, 33]. Серотонин функционирует через 5-HT₁-5-HT₇ рецепторы как протолерогенный нейротрансмиттер, ингибирующий продукцию провоспалительных цитокинов TNF α и IL-12 и отменяющий поляризацию в направлении Th1 и Th17 при иммунопатологии. Серотонин также ингибирует синтез CXCL10, созревание провоспалительных DCs и стимулирует дифференцировку толерогенных tDCs и синтез IL-10 [34]. Во время В-клеточно-опосредованных адаптивных ответов активность серотонина в головном мозге значительно снижается. Только через 5-HT_{2B} рецептор серотонин проявляет проиммуногенный эффект в контексте поляризации Th1 и Th17 [35].

GABA

GABA – γ -аминомасляная кислота – главный тормозной нейротрансмиттер центральной нервной системы, проявляющий противотревожные свойства. Снижение GABA в головном мозге может быть предпосылкой эпилептической атаки [13]. GABA синтезируется в нейронах головного и спинного мозга, эпителиальных нейроэндокринных и других клетках во многих органах, включая дыхательный тракт, из L-глутамата с помощью глутаматдекарбоксилазы. Имеется два основных рецептора GABA: GABA_A и GABA_B, которые опосредуют активность этого нейротрансмиттера [36–38]. В настоящее время GABAергические механизмы продемонстрированы в разных частях тела, включая синтез эпителиальных нейроэндокринных клеток [12]. По отношению к иммунной системе GABA проявляет противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты, ингибируя дифференцировку Th1 и Th17. Однако интересно, что содержание GABA в головном мозге при воспалительном процессе повышается.

Окситоцин

Окситоцин – нейрогормон задней доли гипофиза, опосредующий устойчивость к стрессу, хорошее самочувствие, чувство любви, общительность, рост, регенерацию, деторождение [39]. Он синтезируется как неактивный белок-предшественник, кодируемый геном *OXT*, проходит через серию метаболических гидролитических трансформаций и высвобождается

в кровоток. Окситоцин поддерживает гомеостаз, защитные реакции, аллергическую толерантность, действуя через окситоциновые рецепторы. Кроме того, окситоцин тормозит воспаление, аутоиммунные процессы и стресс-ассоциированные расстройства [40].

Мелатонин

Мелатонин, нейрогормон шишковидного тела (эпифиза), имеющий многочисленные разнообразные эффекты. Он оказывает противострессовое действие, является регулятором циркадных ритмов, нормализует содержание в крови глюкозы и холестерина. По отношению к иммунной системе мелатонин показывает проиммуногенный и противораковый эффекты. При астме он проявляет провоспалительное действие, усиливая бронхоспазм [41]. Однако мелатонин деактивирует инфламмасому NLRP3 [42] и лимитирует оксидативный стресс.

Субстанция P

Субстанция P, критический нейропептид нейроиммунной сети, высвобождается из терминальных окончаний специфических соматосенсорных нервов в головном мозге, регулируя эмоции, а также в большинстве периферических регионов нервной системы. Этот нейропептид синтезируется во многих клетках иммунной системы [13, 15, 43]. Субстанция P проявляет свою биологическую активность через нейрокининовые рецепторы, которые обнаружены в тесной ассоциации с клетками, содержащими серотонин и норэпинефрин. Субстанция P усиливает Th1- или Th17-опосредованные адаптивные ответы, секрецию Т-клетками и макрофагами провоспалительных цитокинов и продукцию плазматическими клетками иммуноглобулинов. Однако CD8+Т-клетки и NK-клетки показывают сниженную активность в присутствии субстанции P [15].

Пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP)

Пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP), существует в двух изоформах, α и β [13], кодируемых отдельными генами и синтезируемый благодаря альтернативному сплайсингу. α -CGRP высвобождается из сенсорных нейронов головного и спинного мозга и тройничного ганглия. По контрасту с α -CGRP, β -CGRP главным образом продуцируется клетками иммунной системы и эпителиальными нейроэндокринными клетками.

Рецепторы CGRP присутствуют во всех участках тела, предполагая, что этот нейропептид модулирует широкий спектр физиологических функций и патологических реакций, включая «нейрогенное» воспа-

ление. CGRP ответствен за передачу боли (мигрень), снижение аппетита, ускорение сердечного ритма. CGRP также ингибирует активацию ILC2 [44] и дифференцировку Th2 [45]. Можно констатировать, что CGRP играет роль противовоспалительного медиатора, ответственного за профилактику тканевых повреждений во время аллергического и других типов воспаления.

НЕЙРОИММУНОРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ

Показано, что аллергический ринит, индуцированный тревожным расстройством, у человека может быть сопоставлен с Th2-опосредованной моделью аллергического ринита у грызунов, у которых наблюдалось нарушенное социальное поведение [46]. В другом исследовании продемонстрирован иммуносупрессивный эффект триптофана, предшественника серотонина. Повышенный уровень триптофана в сыворотке найден у пациентов с сезонным ринитом вне сезона поллинозиса, при этом в период сезона цветения указанных изменений найдено не было. Кроме того, была показана связь повышенных концентраций триптофана с неэффективностью аллерген-специфической иммунотерапии [47].

Исторически подробно исследованная ГАВА-ергическая система присутствует не только в головном мозге, но и в эпителии дыхательного тракта, играя протолерогенную роль. В эксперименте протолерогенный нейротрансмиттер ГАВА ингибирует повышенную продукцию слизи и синтез IL-13 у мышей с респираторными аллергическими реакциями, вызванными овальбумином [48]. Известно, что проиммуногенный нейротрансмиттер L-глутамат является предшественником ГАВА. Интересно, что концентрация L-глутамата в назальной слизи у пациентов с аллергическим ринитом существенно выше, тогда как содержание ГАВА соответствует контрольному уровню [49].

В пилотном проекте [50] пациенты с аллергическим ринитом были исследованы с помощью испытательного социального стрессового теста (TSST), следовавшего за проведением кожных аллергопроб. Оценка TSST-респондентов была проведена с измерением концентрации кортизола в слюне, шкалы тревоги и определения норэпинефрина и окситоцина в крови. Базовые концентрации, не зависящие от TSST, оказались достоверно выше у пациентов с аллергическим ринитом. Это свидетельствовало о том, что эти пациенты являются менее резистентными к стрессу. В другом исследовании тучные клетки и макрофаги в слизи носа экспрессировали рецепторы к окситоцину при его повышенной концентра-

ции в крови, что могло отражать наличие локальных ответов, связывающих нейрональные эмоции и воспаление [51]. К сожалению, подобные клинические исследования в отдельных группах с классическим аллергическим ринитом и ЛАР у людей и в эксперименте пока не проведены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопление знаний о синаптических нейромоллекулах способствовало появлению концепции, что нейрональный сигналинг может приводить к «нейрогенному» воспалению [52]. Стало понятно, что нейрональная регуляция иммунитета играет важную роль в контексте аллергического воспаления [3]. Тучные клетки, принимающие участие в воспалении, находятся в тесном контакте с нервами назальной слизистой [53]. Эозинофилы, другой ключевой клеточный эффектор аллергических реакций, были также обнаружены в непосредственной близости с холинергическими нервами в носу при аллергическом рините [54]. Аллергическое воспаление в респираторном тракте вовлекает комплекс нейронов и иммунных клеток, которые могут играть критическую роль в прогрессировании болезни, а нервная система может быть новым субъектом для этого процесса [3].

Нейроны секретируют медиаторы, включая нейротрансмиттеры и нейропептиды, которые действуют на родственные рецепторы на клетках, вовлеченных в воспаление, стимулируя или регулируя иммунную систему. Эти двусторонние нейроиммунные взаимодействия проявляются достаточно рано и значительно влияют на начало и развитие аллергического воспаления. В целом молекулярные механизмы феномена «нейрогенного» воспаления полностью не исследованы. В присутствии назального аллергического воспаления нейрональная функция может быть хронически активированной в зависимости от стимуляции ноцицептивных сенсорных нервов и нейротрофинов типа фактора роста нервов (NGF) [55].

В контексте аллергического воспаления при аллергическом рините, связанного с нейроиммунной сетью, мы рассмотрели нейромоллекулы с преобладающим проиммуногенным эффектом (ацетилхолин, допамин, L-глутамат, мелатонин, субстанция P) и проявляющие потенциальное протолерогенное действие (серотонин, ГАВА, норэпинефрин, окситоцин, CGRP). На локальном (назальном) уровне аллергенная толерантность главным образом ассоциирована с особенностями иннервации носа и набором соответствующих нейротрансмиттеров [3, 13]. Когда поддержание системной аллергенной толерантности

сохраняется, но в носу наблюдается дисбаланс нейротрансмиттеров, вегетативная нервная система может быть ответственной за автономный срыв аллергической толерантности, что приводит к ЛАР.

Мы предложили гипотезу, которая еще должна быть подтверждена, что автономный срыв толерантности в носу может быть обусловлен дисбалансом проиммуногенных и протолерогенных нейротрансмиттеров с более низким уровнем последних [56]. Парадигма нейротрансмиттерного дисбаланса представляется весьма вероятным объяснением патогенеза ЛАР у лиц с предрасположенностью к атопии, но требует дальнейшего исследования и обсуждения.

ЛИТЕРАТУРА

- Dantzer R. Neuroimmune interactions: From the brain to the immune system and vice versa. *Physiol. Rev.* 2018; 98: 477–504. DOI: 10.1152/physrev.00039.2016.
- Klimov A.V., Isaev P.Yu., Klimov V.V., Sviridova V.S. Endotypes of allergic rhinitis and asthma accompanying food allergy. *Bull. Sib. Med.* 2019; 18 (2): 287–289. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-287-289.
- Voisin T., Bouvier A., Chiu I.V. Neuro-immune interactions in allergic diseases: Novel targets for therapeutics. *Int. Immunol.* 2017; 29 (6): 247–261. DOI: 10.1093/intimm/dxx040.
- Campo P., Eguíluz-Gracia I., Plaza-Serón M., Salas M., Rodríguez M.J., Pérez-Sánchez N., González M., Molina A., Mayorga C., Torres M.J., Rondón C. Bronchial asthma triggered by house dust mites in patients with local allergic rhinitis. *Allergy.* 2019; 74 (8): 1502–1510. DOI: 10.1111/all.13775.
- Kılıç E., Kutlu A., Hastalıkları G. et al. Does local allergy (entopy) exists in asthma? *J. Clin. Anal. Med.* 2016. Letters to editors from 01.02.2016. DOI: 10.4328/JCAM.3272.
- Campo P., Eguíluz-Gracia I., Bogas G., Salas M., Plaza Seron C., Perez N., Mayorga C., Torres M.J., Shamji M.H., Rondón C. Local allergic rhinitis: implications for management. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49 (1): 6–16. DOI: 10.1111/cea.13192.
- Klimov A.V., Kalyuzhin O.V., Klimov V.V., Sviridova V.S. Allergic rhinitis and the phenomenon of entopy. *Bull. Sib. Med.* 2020; 3: 137–143. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-137-143.
- Eguíluz-Gracia I., Fernandez-Santamaria R., Testera-Montes A., Ariza A., Campo P., Prieto A., Pérez-Sánchez N., Salas M., Mayorga C., Rondón C. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 2020; 1: 1689–1698. DOI: 10.1111/all.14206.
- Maoz-Segal R., Machnes-Maayan D., Veksler-Offengenden I., Frizinsky S., Hajyahia S., Agmon-Levin N. Local allergic rhinitis: An old story but a new entity. In: Gendeh B.S., Turkalj M. (eds.) Rhinosinusitis. London: IntechOpen, 2019: 1–9. DOI: 10.5772/intechopen.86212.
- Yamana Y., Fukuda K., Ko R., Uchio E. Local allergic conjunctivitis: A phenotype of allergic conjunctivitis. *Int. Ophthalmol.* 2019; 39: 2539–2544. DOI: 10.1007/s10792-019-01101-z.
- Cuevas J. Neurotransmitters and their life cycle. 2019. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.11318-2.
- Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (4): 1475–1482. DOI: 10.1172/JCI124609.
- Kerage D., Sloan E.K., Mattarollo S.R., McCombe P.A. Interaction of neurotransmitters and neurochemicals with lymphocytes. *J. Neuroimmunology.* 2019; 332: 99–111. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.04.006.
- Hampel L., Lau T. Neurobiological principles: neurotransmitters. In: Riederer P., Laux G., Mulsant B., Le W., Nagatsu T. (ed.) *NeuroPsychopharmacotherapy*. Cham: Springer, 2020: 1–21. DOI: 10.1007/978-3-319-56015-1_365-1.
- Hodo T.W., de Aquino M.T.P., Shimamoto A., Shanker A. Critical neurotransmitters in the neuroimmune network. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1869. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01869.
- Wilkinson M., Brown R.E. Chapter 5 – Neurotransmitters. In: Wilkinson M., Brown R.E. (ed.) *An introduction to neuroendocrinology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2015: 78–119. DOI: 10.1017/CBO9781139045803.006.
- Meriney S.D., Fanselow E.E. Chapter 20 - Gaseous neurotransmitters. In: Meriney S.D., Fanselow E.E. (ed.) *Synaptic Transmission*. Cambridge: Academic Press, 2019: 435–447. DOI: 10.1016/B978-0-12-815320-8.00020-X.
- Elphick M.R., Mirabeau O., Larhammar D. Evolution of neuropeptide signalling systems. *J. Exp. Biol.* 2018; 221 (3): 1–27. DOI: 10.1242/jeb.151092.
- Silva-Vilches C., Ring S., Mahnke K. ATP and its metabolite adenosine as regulators of dendritic cell activity. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2581. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02581.
- Fogaça M.V., Lisboa S.F., Aguilar D.C., Moreira F.A., Gomes F.V., Casarotto P.C., Guimaraes F.S. Fine-tuning of defensive behaviors in the dorsal periaqueductal gray by atypical neurotransmitters. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2011; 45 (4): 357–365. DOI: 10.1590/S0100-879X2012007500029.
- Ren X., Dong F., Zhuang Y., Wang Y., Ma W. Effect of neuropeptide U on allergic airway inflammation in an asthma model (Review). *Exp. Ther. Med.* 2020; 19 (2): 809–816. DOI: 10.3892/etm.2019.8283.
- Pasha M.A., Patel G., Hopp R., Yang Q. Role of innate lymphoid cells in allergic diseases. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40: 138–145. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4217.
- Schoos A.-M.M., Bullens D., Chawes B.L., De Vlieger L., DunnGalvin A., Epstein M.M., Johan Garssen J., Hilger C., Knipping K., Kuehn A., Mijakoski D., Munblit D., Nekliudov N.A., Ozdemir C., Patient K., Peroni D., Stoleski S., Stylianou E., Turkalj M., Verhoeckx K., Mihaela Zidarn M., van de Veen W. Immunological outcomes of allergen-specific immunotherapy in food allergy. *Front. Immunol.* 2020; 11: 568598. DOI: 10.3389/fimmu.2020.568598.
- Klimov V.V. From basic to clinical immunology. Cham: Springer Nature, 2019: 378. DOI: 10.1007/978-3-030-03323-1.
- Choudhury A., Sahu T., Ramanujam P.L., Banerjee A.K., Chakraborty I., Kumar A.R., Arora N. Neurochemicals, behaviours and psychiatric perspectives of neurological diseases. *Neuropsychiatry (London)*. 2018; 8 (1): 395–424. DOI: 10.4172/Neuropsychiatry.1000361.
- Bosmans G., Bassi G.S., Florens M., Gonzalez-Dominguez E., Matteoli G., Boeckxstaens G.E. Cholinergic modulation

- of type 2 immune responses. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1873. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01873.
27. Chen C.-S., Barnoud C., Scheiermann C. Peripheral neurotransmitters in the immune system. *Curr. Opin. Physiol.* 2021; 19: 73–79. DOI: 10.1016/j.cophys.2020.09.009.
 28. Saunders C.J., Christensen M., Finger T.E., Tizzano M. Cholinergic neurotransmission links solitary chemosensory cells to nasal inflammation. *PNAS.* 2014; 111 (16): 6075–6080. DOI: 10.1073/pnas.1402251111.
 29. Moriyama S., Brestoff J.R., Flamar A.L., Moeller J.B., Klose C.S.N., Rankin L.C., Yudanin N.A., Monticelli L.A., Putzel G.G., Rodewald H.-R., Artis D. Beta2-adrenergic receptor-mediated negative regulation of group 2 innate lymphoid cell responses. *Science.* 2018; 359: 1056–1061. DOI: 10.1126/science.aan4829.
 30. Pongratz G., Straub R.H. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res. Ther.* 2014; 16 (6): 504–510. URL: <http://arthritis-research.com/content/16/6/504>
 31. Wang W., Cohen J.A., Wallrapp A., Trieu K.G., Barrios J., Shao F., Krishnamoorthy N., Kuchroo V.K., Jones M.R., Fine A., Bai Y., Ai X. Age-related dopaminergic innervation augments T helper 2-type allergic inflammation in the post-natal lung. *Immunity.* 2019; 51: 1102–1118. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.10.002.
 32. Herr N., Bode C., Duerschmied D. The effects of serotonin in immune cells. *Front. Cardiovasc. Med.* 2017; 4: 48. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00048.
 33. Shajib M.S., Khan W.I. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta. Physiol. (Oxford).* 2015; 213: 561–574.
 34. Švajger U., Rožman P. Induction of tolerogenic dendritic cells by endogenous biomolecules: An Update. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2482. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02482.
 35. Szabo A., Gogolak P., Konec G., Foldvari Z., Pazmandi K., Miltner M., Poliska S., Bacsi A., Djurovic S., Rajnavolgyi E. Immunomodulatory capacity of the serotonin receptor 5-HT2B in a subset of human dendritic cells. *Sci. Rep.* 2018; 8: 1765. DOI: 10.1038/s41598-018-20173-y.
 36. Barragan A., Weidner J.M., Jin Z., Korpi E.R., Birnir B. GABAergic signalling in the immune system. *Acta. Physiol. (Oxford).* 2015; 213 (4): 819–827. DOI: 10.1111/apha.12467.
 37. Jin Z., Mendu S.K., Birnir B. GABA is an effective immunomodulatory molecule. *Amino Acids.* 2013; 45 (1): 87–94. DOI: 10.1007/s00726-011-1193-7.
 38. Dionisio L., De Rosa M.J., Bouzat C., Esandi M.D.C. An intrinsic GABAergic system in human lymphocytes. *Neuropharmacology.* 2011; 60 (2-3): 513–519. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.11.007.
 39. Moberg K.U., Handlin L., Kendall-Tackett K., Petersson M. Oxytocin is a principal hormone that exerts part of its effects by active fragments. *Medical Hypotheses.* 2019; 133: 1–9. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.109394.
 40. Li T., Wang P., Wang S.C., Wang Y.-F. Approaches mediating oxytocin regulation of the immune system. *Front. Immunol.* 2017; 7: 693. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00693.
 41. Marseglia L., D'Angelo G., Manti S., Salpietro C., Arrigo T., Barberi I., Reiter R.J., Gitto E. Melatonin and atopy: Role in atopic dermatitis and asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (8): 13482–13493. DOI: 10.3390/ijms150813482.
 42. Hardeland R. Melatonin and inflammation – Story of a double-edged blade. *J. Pineal. Res.* 2018; 65 (4): e12525. DOI: 10.1111/jpi.12525.
 43. Mashaghi A., Marmalidou A., Tehrani M., Grace P.T., Pot-houlakis C., Dana R. Neuropeptide substance P and the immune response. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016; 73 (22): 4249–4264. DOI: 10.1007/s00018-016-2293-z.
 44. Wallrapp A., Burkett P.R., Riesenfeld S.J., Kim S.J., Christian E., Abdulnour R.E., Thakore P.I., Schnell A., Lambden C., Herbst R., Khan P., Tsujikawa K., Ramnik J., Xavier R.J., Chiu I.M., Levy B.D., Regev A., Kuchroo V.K. Calcitonin gene-related peptide negatively regulates alarmin-driven type 2 innate lymphoid cell responses. *Immunity.* 2019; 51: 709–723. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.09.005.
 45. Nagashima H., Mahlakoiv T., Shih H.Y., Davis F.P., Meylan F., Huang Y., Harrison O.J., Yao C., Mikami Y., Urban Jr. J.F., Caron K.M., Belkaid Y., Kanno Y., Artis D., O'Shea J.J. Neuropeptide CGRP limits group 2 INNATE LYMPHOID CELL responses and constrains type 2 inflammation. *Immunity.* 2019; 51: 682–695. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.009.
 46. Tonelli L.H., Katz M., Kovacsics C.E., Gould T.D., Joppy B., Hoshino A., Hoffman G., Komarow H., Postolache T.T. Allergic rhinitis induces anxiety-like behavior and altered social interaction in rodents. *Brain Behav. Immun.* 2009; 23 (6): 784–793. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.02.017.
 47. Gostner J.M., Becker K., Kofler H., Strasser B., Fuchs D. Tryptophan metabolism in allergic disorders. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 2016; 169: 203–215. DOI: 10.1159/000445500.
 48. Xiang Y.-Y., Wang S., Liu M., Hirota J.A., Li J., Ju W., Fan Y., Kelly M.M., Ye B., Orser B., O'Byrne P.M., Inman M.D., Yang X., Lu W.-Y. A GABAergic system in airway epithelium is essential for mucus overproduction in asthma. *Nature Med.* 2007; 3 (7): 862–867. DOI: 10.1038/nm1604.
 49. Lee H.-S., Goh E.-K., Wang S.-G., Chon K.-M., Kim H.-K., Roh H.-J. Detection of amino acids in human nasal mucosa using microdialysis technique: Increased glutamate in allergic rhinitis. *Asian Pac. J. Allergy.* 2006; 23 (4): 213–219. URL: <https://www.researchgate.net/publication/7206172>
 50. Gotovina J., Pranger C.L., Jensen A.N., Palme R., Larenas-Linnemann D., Singh J., Mösges R., Felnhöfer A., Glenk L.-M., Jensen-Jarolim E. Elevated oxytocin and noradrenaline indicate higher stress levels in allergic rhinitis patients: Implications for the skin prick diagnosis in a pilot study. *PLoS One.* 2018; 13 (5): e0196879. DOI: 10.1371/journal.pone.0196879.
 51. Szeto A., Nation D.A., Mendez A.J., Dominguez-Bendala J., Brooks L.G., Schneiderman N., Philip M., McCabe P.M. Oxytocin attenuates NADPH-dependent superoxide activity and IL-6 secretion in macrophages and vascular cells. *Am. J. Physiol. Endoc. M.* 2008; 295 (6): e1495–1501. DOI: 10.1152/ajpendo.90718.2008.
 52. Carlton S.M. Nociceptive primary afferents: they have a mind of their own. *J. Physiol.* 2014; 592 (16): 3403–3411. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.269654.

53. Le D.D., Schmit D., Heck S., Omlor A.J., Sester M., Herr C., Schick B., Daubeuf F., Fährndrich S., Bals R., Frossard N., Al Kadah B., Dinh Q.T. Increase of mast cell-nerve association and neuropeptide receptor expression on mast cells in perennial allergic rhinitis. *Neuroimmunomodulation*. 2016; 23: 261–270. DOI: 10.1159/000453068.
54. Thornton M.A., Akasheh N., Walsh M.T., Moloney M., Sheahan P.O., Smyth C.M., Walsh R.M., Morgan R.M., Curran D.R., Walsh M.T., Gleich G.J., Costello R.W. Eosinophil recruitment to nasal nerves after allergen challenge in allergic rhinitis. *Clin. Immunol.* 2013; 147: 50–57. DOI: 10.1016/j.clim.2013.02.008.
55. Sarin S., Undem B., Sanico A., Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (5): 999–1014. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.09.013.
56. Klimov V.V., Klimov A.V. Autonomous breakdown of the allergen tolerance in the nose. *Authorea*. 2020. June 13. DOI: 0.22541/au.159204964.43963580.

Сведения об авторах

Климов Андрей Владимирович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра оториноларингологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2776-5834.

Калюжин Олег Витальевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Сеченовский университет, г. Москва. ORCID 0000-0003-3628-2436.

Климов Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6673-7556.

Найдина Оксана Анатольевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1407-2086.

(✉) **Климов Владимир Васильевич**, e-mail: klimov@mail.tomsknet.ru

Поступила в редакцию 10.02.2021

Подписана в печать 25.05.2021