

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ЛИМФОЦИТОВ

Г. И. Нежинская, Н. А. Лосев, Н. С. Сапронов¹

В обзоре обсуждается роль ацетилхолина в клетках, не относящихся к нервной ткани, в частности, лимфоцитах, и возможность реализации ацетилхолинзависимой стимуляции лимфоцитов в периферических лимфоидных органах (селезенка, лимфатические узлы), иннервируемых преимущественно адренергическими волокнами. Показано, что иммуотропные эффекты холинергических средств опосредуются через центральную и автономную (вегетативную) нервную систему, которая напрямую связывает центральную нервную систему с висцеральными органами, и могут быть связаны с их влиянием на холинергическую систему лимфоцитов, что может быть использовано в терапии и профилактике ряда заболеваний.

Ключевые слова: ненейрональный ацетилхолин, автономная иннервация, лимфоциты, холинергические средства

Ненейрональная холинергическая система

Ацетилхолин (ACh) – один из уникальных нейромедиаторов, имеющий широкую распространенность среди клеток, не относящихся к нервной ткани. Термины «универсальный цитотрансмиттер», «нейрональный ацетилхолин» и «нервная холинергическая система» введены с целью подчеркнуть присутствие ACh в клетках, изначально независимых от нервной ткани [35]. Топография экспрессии холинорецепторов (AChR) в общих чертах совпадает с локализацией ненейронального ACh: эпителиальные клетки (дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, эпидермиса), клетки эндотелия, плаценты, а также циркулирующие клетки крови. Молекулярные механизмы действия ненейронального ACh на клетку связаны с активацией никотиновых (n) и мускариновых (m) AChR на плазматической мембране клеток-мишеней по ауто/паракринному механизму [18]. Передача сигнала через m- или n-AChR запускает множество внутриклеточных событий: активацию трансмембранных ионных потоков (натрия, калия, кальция), активацию тирозинкиназ, G-белков и MAPK, мобилизацию внутриклеточного кальция; увеличение концентрации цГМФ; выделение NO, простагландинов и других биологически активных молекул. ACh способен воздействовать на внутриклеточные рецепторы: после стимуляции агонистами AChR подвергаются интернализации и могут включаться в структуру внутриклеточных мембран [35]. Нейрональный ACh вовлечен в процессы регуляции фундаментальных клеточных функций: экспрессии генов, пролиферации, дифференцировки клеток [14], организации цитоскелета [35], модуляции иммунного ответа [18]. Он регулирует форму, размеры и подвижность клеток, образующих внутренние (дыхательные пути, пищеварительный тракт) и внешние

(кожа) физиологические барьеры. Наряду с рецепторопосредованными эффектами ненейрональный ACh оказывает влияние на биохимические характеристики клетки: на регуляцию цикла Кребса, метаболизм высших жирных кислот, углеводов, аминокислот, холинсодержащих фосфолипидов, эйкозаноидов, синтез глицина [35].

Холинацетилтрансфераза (ChAT), ответственная за внутриклеточный синтез ацетилхолина, экспрессируется многими клеточными типами. Практически все клетки иммунной системы экспрессируют ChAT. ChAT-позитивную иммунореактивность проявляют полиморфноядерные лейкоциты, эозинофилы, тучные клетки [18]. Этот факт подтвержден данными генного анализа: один из промоторных регионов гена ChAT человека не содержит классический TATA-box, но несет обильный GC элементами участок, характерный для «генов домашнего хозяйства». ChAT не является гликопротеином, что делает маловероятным ее локализацию на наружной поверхности клеточной мембраны, однако она способна взаимодействовать с различными белками и мембранными структурами. ChAT характеризуется высокой специфичностью к холину [35]. Можно заключить, что ChAT участвует в синтезе не только ACh, но и пропионилхолина, и бутирилхолина. Ряд факторов — активаторы протеинкиназы A, аналоги цАМФ, CNF (ciliary neurotrophic factor), LIF (leukemia inhibitory factor), ретиноиды, половые гормоны и глюкокортикоиды регулируют экспрессию ChAT и/или её ферментативную активность [25]. Данные литературы свидетельствуют о высокой активности ChAT на определенных этапах дифференцировки Т-лимфоцитов: свежеизолированные тимоциты продуцируют и секретируют большие количества ACh, в отличие от периферических CD4+ Т-лимфоцитов. Иммунорадиометрическое определение ACh выявило практически одинаковые его концентрации (пг/10⁶ клеток) в тимусе (1521 ± 270), селезенке (1340 ± 311) и периферической крови (1148 ± 182). Т-лимфоциты (CD3+) селезенки содержат в три раза большие количества ACh, по

¹ Отдел нейрофармакологии (руководитель — член-корр. РАМН Н. С. Сапронов) ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, 197376, ул. акад. Павлова, 12.

сравнению с В-лимфоцитами, а CD4⁺ лимфоциты имеют ~ в 2 раза большие количества ACh по сравнению с CD8⁺ лимфоцитами [26].

Широкая экспрессия ацетилхолинэстеразы (AChE), независимой от элементов нервной системы, известна с начала прошлого века. AChE широко представлена в организме (интра- и экстраклеточно), например, в циркулирующих клетках крови, эпителиальных клетках (дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, кожи), клетках эндотелия, тимусе и гепатоцитах [35].

Таким образом, экспрессия ACh множеством клеток организма объясняет его симультанную природу, обеспечивающую нейрональную и ненейрональную активность. Зона действия и эффекты ACh четко ограничены местами его синтеза и выделения, что позволяет тонко регулировать функции отдельных клеток. ChAT, ответственная за внутриклеточный синтез ACh, является базисным компонентом для различных типов клеток, в том числе лимфоцитов, но кинетика продукции ими ACh неодинакова. Утилизация ACh может осуществляться AChE, независимой от элементов нервной системы.

Влияние автономной иннервации на формирование иммунного ответа

Важной функцией периферических лимфоидных органов является фильтрация, депонирование клеточных элементов, антигенного материала и развитие иммунного ответа. В отличие от других лимфоидных органов, селезенка практически не имеет афферентных лимфатических сосудов, вследствие чего кровоток, регулируемый нервной системой, играет решающую роль в обеспечении поглощения ею клеток и антигенного материала [36]. Показано, что около 98% нервных волокон селезенки являются симпатическими и ведут свое происхождение от верхнего мезентерального ганглия [22]. Сосудистые и трабекулярные сплетения волокон пронизывают белую пульпу селезенки в комплексе с центральной артерией и ее ветвями. Адренергические варикозные утолщения радиально расходятся от сплетений в периартериолярные лимфатические муфты. Маргинальная зона, венозные синусы и парафолликулярная зона получают норадренергическую иннервацию от редких нервных волокон, сопровождающих фолликулы. Локальные регуляторные механизмы существуют не только во время фазы поглощения лимфоидных клеток, но и во время хоминга в специфические области [12], от которых, как свидетельствуют [28], зависит число клеток, улавливаемых селезенкой. Эти процессы связаны с локальным высвобождением цитокинов, которые (в частности, IL-1 β) ингибируют констрикторный адренергический тонус, оказывая регулирующее влияние на молекулы адгезии [28], экспрессируемые компонентами внеклеточного матрикса в связи с отсутствием в селезенке венул с высоким эндотелием [33]. Мигрирующие клетки не подвергаются сортировке. Так, уровень фильтрации цито-

токсических Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти одинаков, в отличие от других лимфоидных органов, в которых экстракция разных субпопуляций лимфоцитов из циркулирующего пула различается между собой [34]. Скорость циркуляции лимфоцитов в селезенке сравнима с общим количеством клеток, проходящих через остальные лимфоидные и нелимфоидные органы [36].

Вопрос о холинергической иннервации селезенки остается предметом обсуждения. Полагают, что наличие AChE в селезенке крыс не является подтверждением ее холинергической иннервации: AChE может обнаруживаться около адренергических волокон после денервации *nervus vagus* [8]. В то же время известно, что присутствие на клетках эндотелия AChR, регулирующих сосудистый тонус посредством цГМФ и синтеза NO, позволяет считать, что ненейрональный ACh может регулировать уровень вазоконстрикции и другие функции эндотелия, а также модулировать иммунный ответ, воздействуя на м- и/или н-AChR Т- и В-лимфоцитов [18].

Стимуляция симпатических нервов снижает кровоток и ингибирует ряд иммунных функций селезенки [29]. Эффект может быть связан с непосредственным влиянием норадреналина на иммунокомпетентные клетки [22]. В маргинальных синусах и маргинальной зоне ТН-позитивные волокна (ТН-тирозингидроксилаза — маркер симпатических нервов) располагаются вблизи макрофагов (ED3-позитивные клетки), В-лимфоцитов (IgM-позитивные) и интенсивно флуоресцирующих IgM-позитивных лимфоцитов. В парафолликулярной зоне ТН-позитивные нервные волокна идут в непосредственной близости с Т-лимфоцитами, периферическими фолликулярными В-лимфоцитами и интенсивно флуоресцирующими IgM-позитивными клетками. В отдельных фолликулах тонкие волокна имеют окончания на В-лимфоцитах. В белой пульпе адренергические волокна находятся в тесном контакте с лимфоцитами и другими иммунокомпетентными клетками селезенки. Красная пульпа селезенки имеет отдельные редкие волокна, первично связанные с паратрабекулярными нервными сплетениями и окружающими тканями [22].

Лимфатические узлы иннервируются преимущественно адренергическими волокнами [27], однако контроль кровоснабжения органа и процессы миграции клеток находятся в большей зависимости от паракринных медиаторов — основных медиаторов локальной гиперемии: кининов (NK₁-рецепторы), гистамина (H₁-рецепторы) и серотонина (5-HT-рецепторы) [13]. Показано, что базальная вазоконстрикция опосредуется через рецепторы гладкомышечных клеток сосудов (IL-1 участвует в реализации этих эффектов, стимулируя высвобождение гистамина и серотонина), а вазодилатация связана с локальными нервными механизмами [27]. Адренергические волокна совместно с сосудадами входят в лимфатические узлы через ворота и заканчиваются в субкапсулярных сплетениях или пе-

риваскулярно в медуллярных тяжах. Ими богаты Т-клеточные области (паракортикальная и кортикальная зоны), но не В-клеточные районы (герминальные центры и нодулярные участки) [33]. Можно предполагать, что интенсивность иммунного ответа в лимфатических узлах регулируется норадреналином, паракринными сигналами и ненейрональным Асh.

Таким образом, процессы захвата лимфоидными органами иммунных клеток и антигенного материала зависят от кровотока, контролируемого симпатической нервной системой и паракринными медиаторами, а реализация иммунного ответа — от Асh, синтезируемого иммунокомпетентными клетками. Наличие в селезенке различных субпопуляций В-лимфоцитов позволяет прогнозировать степень усиления локального и системного иммунитета, в отличие от их активности в лимфатических узлах, отражающих интенсивность локальной иммунной реакции.

Иммунотропные эффекты холинергических средств

Известно, что влияние холинергических средств на иммунную систему, включая ФОС [17, 32], может осуществляться через центральную нервную систему (ЦНС) или через автономную (вегетативную) нервную систему, которая напрямую связывает ЦНС с висцеральными органами [4]. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) сопровождается усилением продукции глюкокортикоидов, которые, помимо прочих эффектов, приводят к супрессии иммунного ответа. Так, исследование [24] центральных (физостигмин) и периферических (пиридостигмин, эдрофоний) эффектов ингибиторов АСhE показало, что все три вещества при интрацеребровентрикулярном введении значительно ингибируют антителообразование к эритроцитам барана (АОК-ответ) и увеличивают концентрацию кортикостерона в крови. Подкожное введение физостигмина, но не пиридостигмина и эдрофония, ингибирует АОК-ответ спленоцитами. Увеличение концентрации эдрофония, но не пиридостигмина, в 5 раз приводит к статистически значимой супрессии АОК-ответа. Подобный эффект высоких концентраций эдрофония объясняется его возможным проникновением в ЦНС. Применение ганглиоблокатора хлоризондиамин в комплексе с физостигмином уменьшит супрессию АОК-ответа и продукцию кортикостерона корой надпочечников. Ненейрональные эффекты препаратов связаны с тем, что иммунокомпетентные клетки, экспрессируя м- и н-АсhR, способны отвечать на холинергическую стимуляцию, например, увеличением цитотоксической активности лимфоцитов или числа специфических АОК [26].

Таким образом, иммунотропные эффекты холинергических средств могут реализоваться разными путями. Центральные эффекты ингибиторов АСhE, связанные с увеличением активности ГГНС, в отличие от периферических эффектов, вызывают супрессию иммун-

ного ответа. Увеличение дозы периферических ингибиторов АСhE приводит к возможности проникновения их через гематоэнцефалический барьер, что позволяет трактовать супрессию иммунного ответа, как реализацию иммунотоксического действия препарата. Ненейрональные эффекты препаратов связаны с их влиянием на холинергическую систему лимфоцитов.

Патогенетические аспекты

В настоящее время обсуждается главным образом нейромедиаторная функция Асh. Известно, что антагонисты м-АсhR используются в терапии хронических бронхитов и бронхиальной астмы. Однако показано, что антагонисты м-АсhR не оказывают влияния на уровень спонтанной продукции гистамина [25]. Это позволило предположить, что эффекты м-холиноблокаторов вызваны блокадой м-АсhR эпителия респираторного тракта, и что ненейрональный Асh, выделяясь в непосредственной близости от мукозальных тучных клеток, контролирует их активацию. Существование нейронального источника эпителиального Асh исключается, так как эпителий дыхательных путей не получает холинергической иннервации, а диффузия Асh из интрамуральных ганглиев сомнительна из-за лабильности Асh. Дисфункция ненейрональной холинергической системы проявляется при остром и хроническом воспалении, шоке [10], локальном и системном инфекционном процессе [12], сахарном диабете 1 типа [5], нейродермите [11], деменции, раке [25]. Изменения в холинергической системе лимфоцитов, характеризующиеся повышением экспрессии м-АсhR, выявлены у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом [9, 16], при ревматоидном артрите у человека [19], а также при адьювантном артрите у крыс [21]. Коррекции холинергической системы лимфоцитов практически не уделяется внимания. Вместе с тем, в эксперименте на модели анафилактического шока нами [1, 3] показано, что холинергическими средствами (метацином в комбинации с неостигмином) можно регулировать патохимическую стадию шока, вплоть до её купирования. Защитный бронхолитический эффект комбинации был рассчитан на то, чтобы блокировать м-АсhR, в результате чего снизится чувствительность ткани к комплексам IgE- или IgG1-антител с аллергеном, и уменьшится реакин-продуцирующая активность В-лимфоцитов. Нами также показано [2], что В-лимфоциты становятся мишенью холинергической активации в холинозависимых механизмах язвобразования. Результаты исследования показали, что метацин усиливает активность В-лимфоцитов на протяжении 28 суток, что позволило применять его для профилактики стресса в качестве средства, предупреждающего усиление парасимпатических влияний на желудок (за 30 мин до стресса — блокада м-АсhR) и для иммунопрофилактики (за 14 суток до стресса — срок, соответствующий пику метацин-стимулированной активности В-лимфоцитов).

Можно предположить, что холинергические вещества из числа специфических блокаторов калиевых каналов, могут быть новым классом иммуномодуляторов. Способность ACh к формированию связи с белками, в частности, с I_{SK}-протеином, экспрессируемым лимфоцитами, а также эпителиальными клетками и кардиомиоцитами, приводит к взаимодействию комплекса с общей субъединицей калиевых каналов, изменяя таким образом электрофоретические свойства клеток [37]. Т-лимфоциты экспрессируют два типа K⁺-каналов: потенциал-зависимые Kv1.3 каналы (KCNА3 — HUGO nomenclature) и кальций-активируемые IKCa1-каналы (KCNN4 — HUGO nomenclature). Относительный вклад Kv1.3 и IKCa1 каналов в регуляцию пролиферации клеток зависит от уровня их экспрессии различными субпопуляциями лимфоцитов [15]. Покоящиеся наивные, ранние и эффекторные Т-клетки памяти экспрессируют ~ 250 Kv1.3 и ~ 20 IKCa1 на клетку. При активации наивные и ранние Т-клетки памяти увеличивают экспрессию IKCa1 (пролиферация блокируется специфическим ингибитором IKCa1-каналов — TRAM-34), а эффекторные Т-клетки памяти — экспрессию Kv1.3 каналов [7]. K⁺-каналы мембран В-лимфоцитов по свойствам напоминают Kv1.3 и IKCa1-каналы на Т-лимфоцитах [31]. При активации наивные В-клетки и ранние IgD⁺CD27⁺-клетки памяти увеличивают экспрессию IKCa1, а эффекторные IgD⁺CD27⁺-клетки памяти — экспрессию Kv1.3 каналов [37]. Обилие Kv1.3 каналов может способствовать миграции лимфоцитов в участки воспаления, благодаря непосредственной или функциональной связи с β₁-интегринами [20], формированию иммунологического синапса, взаимодействию CD8⁺-клеток с мишенями [23]. Как полагают, IKCa1-блокаторы могут быть эффективны при подавлении острых иммунных реакций (отторжение трансплантата; острая фаза аутоиммунного процесса) [6, 30], а мишенью действия Kv1.3-блокаторов могут являться зрелые В-клетки памяти, которые имеют более высокую плотность Kv1.3-каналов (~ 2000/клетку), по сравнению с Т-лимфоцитами (200–400/клетку) [37].

Таким образом, участие ненейронального ACh в патогенезе ряда заболеваний не вызывает сомнений, но его роль и возможности коррекции не вполне определены. Применение известных холинергических средств на экспериментальных моделях показало реальность модуляции активности лимфоцитов, что позволило осуществить профилактику стресс-индуцированного язвообразования и купирование анафилактического шока. Парциальная блокада ACh потенциалзависимых K⁺-каналов n-типа на лимфоцитах позволяет применять холиноблокаторы в качестве иммуномодуляторов, что может являться эффективным приемом при терапии ряда заболеваний.

Заключение

Анализ результатов работ свидетельствует, что ацетилхолин синтезируется и продуцируется многими типами клеток, не относящихся к нервной системе, в том числе лимфоцитами, влияя на их пролиферацию и дифференцировку. Симпатическая нервная система и паракринные медиаторы регулируют в основном гемодинамические параметры, в том числе миграцию иммунокомпетентных клеток и поглощение антигенного материала периферическими лимфоидными органами. Ненейрональный ацетилхолин играет важную роль в формировании иммунного ответа. Дисфункция ненейрональной холинергической системы проявляется в патогенезе многих заболеваний. Экспериментально показаны возможности коррекции язвообразования при стрессе и купирования анафилактического шока, связанные с модуляцией активности тучных клеток и В-лимфоцитов холинергическими средствами. Подобные подходы могут быть перспективными при профилактике «стрессовых язв» у больных с тяжелыми травмами, ожогами, перед хирургическим вмешательством, при купировании анафилактических реакций. Проблемы, связанные с биологическими функциями ненейронального ацетилхолина, дискуссионны и требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. И. Нежинская, П. Г. Назаров, Н. П. Евдокимова, Н. С. Сапронов, *Цитокины и воспаление*, **3**(1), 44 – 47 (2004).
2. Г. И. Нежинская, П. Г. Назаров, Н. Н. Петрова, Н. С. Сапронов, *Рос. физиол. ж.*, **90**(8), 128 – 129 (2004).
3. Г. И. Нежинская, Н. А. Лосев, П. Г. Назаров, Н. С. Сапронов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(4), 49 – 52 (2005).
4. A. Abdel-Rahman, A. K. Shetty, and M. B. Abou-Donia, *Neurobiol. Dis.*, **10**, 306 – 326 (2002).
5. M. A. Atkinson and G. S. Eisenbarth, *Lancet*, **358**(9277), 221 – 229 (2001).
6. A. Bar-Or, E. M. Oliveira, D. E. Anderson, et al., *J. Immunol.*, **167**, 56 – 69 (2001).
7. C. Beeton, J. Barbaria, P. Giraud, et al., *J. Immunol.*, **166**(2), 936 – 944 (2001).
8. D. L. Bellinger, D. Lorton, R. W. Hamill, et al., *Brain Behav. Immun.*, **7**, 191 – 204 (1993).
9. T. Berger, P. Rubner, F. Schautzer, R. Egg, et al., *N. Engl. J. Med.*, **349**(2), 139 – 145 (2003).
10. J. E. Blalock, *J. Exp. Med.*, **195**(6), 25 – 28 (2002).
11. B. F. Chong, J. E. Murphy, T. S. Kupper, and R. C. Fuhlbrigge, *J. Immunol.*, **172**(3), 1575 – 1581 (2004).
12. D. L. Felten, *Prog. Brain Res.*, **122**, 381 – 389 (2000).
13. P. K. Ferreira, M. M. Campos, and J. B. Calixto, *Regul. Pept.*, **89**, 29 – 35 (2000).
14. T. Fujii and K. Kawashima, *Archives Pharmacol.*, **362**(1), 1421 (2000).
15. S. Ghanshani, H. Wulff, M. J. Miller, et al., *J. Biol. Chem.*, **275**(47), 3713737149 (2000).
16. A. Iglesias, J. Bauer, T. Litzenburger, et al., *Glia*, **36**(2), 220 – 234 (2001).
17. R. Kalra, S. P. Singh, S. Razani-Boroujerdi, et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **184**, 82 – 87 (2002).
18. K. Kawashima and T. Fujii, *Life Sci.*, **74**, 675 – 696 (2003).

19. H. Laskowska-Bozek, A. Filipowicz-Sosnowska, A. Zubrzycka-Sienkiewicz, and J. Ryzewski, *J. Rheumatol.*, **21**(7), 1214 – 1219 (1994).
20. M. Levite, L. Cahalon, A. Peretz, et al., *J. Exp. Med.*, **191**(7), 1167 – 1176 (2000).
21. W. Maslinski, H. Laskowa-Bozek, and J. Ryzewski, *J. Neurosci. Res.*, **31**, 336340 (1992).
22. F. Mignini, V. Streccioni, and F. Amenta, *Autonomic and Autacoid Pharmacol.*, **23**, 1 – 25 (2003).
23. G. Panyi, G. Vamosi, Z. Bacso, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **101**(5), 1285 – 1290 (2004).
24. J. L. Raymond, R. Kalra, N. C. Mishra, and J. Ryzewski, *J. Neuroimmunol.*, **148**, 140 – 145 (2004).
25. T. Reinheimer, D. Baumgartner, K-D. Hohle, et al., *J. Respir. Crit. Care Med.*, **156**, 389 – 395 (1997).
26. I. Rinner, K. Kawashima, and K. Schauenstein, *J. Neuroimmunol.*, **81**, 31 – 37 (1998).
27. H. Rogausch, D. Zwingmann, M. Trudewind, et al., *J. Appl. Physiol.*, **94**, 469 – 475 (2003).
28. H. Rogausch, T. Böck, K-H. Voigt, et al., *Neuroimmunomodulation*, **11**, 58 – 64 (2004).
29. K. Schauenstein, P. Felsner, I. Rinner, et al., *Ann. NY Acad. Sci.*, **917**, 618 – 627 (2000).
30. D. V. Serreze and P. A. Silveira, *Curr. Dir. Autoimmun.*, **6**, 212 – 227 (2003).
31. Y. Shi, K. Agematsu, H. D. Ochs, and K. Sugane, *Clin. Immunol.*, **108**(2), 128 – 137 (2003).
32. M. L. Sopori, W. Kozak, S. M. Savage, et al., *Psychoneuroendocrinol.*, **23**, 189204 (1998).
33. J. R. Stevenson, J. Westermann, P. M. Liebmann, et al., *J. Neuroimmunol.*, **120**, 50 – 57, (2001).
34. W. Weninger, M. A. Crowley, N. Manjunath, et al., *J. Exp. Med.*, **194**, 953 – 966 (2001).
35. I. Wessler, H. Kilbinger, F. Bittinger, et al., *Jpn. J. Pharm.*, **85**, 2 – 10 (2001).
36. J. Westermann, E. M. Ehlers, M. S. Exton, et al., *Immunol. Rev.*, **184**, 20 – 37 (2001).
37. H. Wulff, H-G. Knaus, M. Pennington, et al., *J. Immunol.*, **173**, 776 – 786 (2004).

Поступила 03.04.06

THE CHOLINERGIC SYSTEM OF LYMPHOCYTES

G. I. Nezhinskaya, N. A. Losev, and N. S. Saprionov

Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences,
ul. Akademika Pavlova 12, St. Petersburg, 197376, Russia

The role of acetylcholine and the cholinergic system in non-neuronal cells (in particular, in lymphocytes) in humans is considered. Lymphocytes express most of the cholinergic components found in the nervous system, which makes possible acetylcholine-dependent stimulation of lymphocytes in the spleen and lymph nodes. The sympathetic innervation and paracrine mediators control several immune cell functions, the blood perfusion, lymphoid cells and antigen uptake by the lymphoid organs. Cholinergic compounds can influence the immune system through the CNS (via hypothalamic – pituitary – adrenal axis), the autonomic nervous system, and/or an independent non-neuronal cholinergic system in lymphocytes. The dysfunction of the non-neuronal cholinergic system plays a certain role in the pathogenesis of many diseases. Experiments revealed the possibility to modulate some effects of non-neuronal acetylcholine in the prevention of stress-induced ulcers and anaphylactic shock. This could provide a basis for the development of new therapeutic strategies to target the non-neuronal cholinergic system.