

616.8-097:616.43

NEUROIMUNOLOGIE – VZÁJEMNÉ VZTAHY IMUNITNÍHO A NEUROENDOKRINNÍHO SYSTÉMU

Kpt. MUDr. Miroslav PRŮCHA

Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, Praha
(náčelník: plk. MUDr. Vladimír Kotlář, CSc.)

V posledních letech se výrazným způsobem rozvíjí obor zvaný neuroimunologie. Poznatky z oblasti výzkumu anatomie, biochemie, endokrinologie, imunologie, neurologie a psychiatrie podaly přesvědčivé důkazy o tom, že imunitní, nervový a endokrinní systém tvoří jeden celek vzájemně propojený úzkými funkčními vztahy. „Historii neuroimunologie můžeme datovat pracemi Centanniho v roce 1898 a Anjeského v roce 1900, kteří popsali po aplikaci mozkové tkáně zvířeti jeho hubnutí, křeče a paralýzu. Tyto práce byly inspirovány „neuroparalytickými příhodami“ u pacientů vakcinovaných proti vzteklině. Další práce prokázaly podobnost patologických nálezů a mechanismů procesů u lidí a vakcinovaných zvířat. Následující výzkum zvířecího modelu experimentální alergické encefalomyelitidy a charakterizace antigenu na tomto modelu poskytl imunologům jeden z nejlepších příkladů autoimunitního onemocnění“ (1). Dlouho převládal názor, že nervový a endokrinní systém jsou vývojově a funkčně propojeny, ale imunitní systém působí převážně samostatně. Bylo preferováno jed-

nostranné působení ze strany neuroendokrinního aparátu na imunitní systém před vlivem imunitního systému na funkce neuroendokrinních tkání. Jako argument se uváděla přítomnost hematoencefalitické bariéry, která omezuje přestup efektorových buněk imunitního systému do nervové tkáně, omezená možnost dostředivé signalizace z imunitního systému do CNS. Poslední desetiletí přinesla jednoznačné důkazy o tom, že tyto tři systémy – imunitní, nervový a endokrinní – se hlavní měrou podílejí na zabezpečení homeostázy v organismu a jsou spolu úzce funkčně propojeny. Tento článek by chtěl shrnout hlavní poznatky z této oblasti.

Společné antigenní determinanty

Vztahy mezi nervovým a imunitním systémem můžeme prokázat na identitě antigenních struktur obou systémů. Např. antigen Thy-1 je společnou antigenní determinantou T lymfocytů, kmenových buněk he-

mopoézy a buněk nervové tkáně (2, 3). Podání protilátek proti tomuto nebo jiným společným antigenním strukturám ovlivňuje *in vivo* stejně jako *in vitro* funkční schopnost CNS (4, 5, 6). Podobně byly zjištěny společné antigenní determinanty synaptických membrán buněk mozku, sympatických ganglií a T lymfocytů.

Poškození mozku a ovlivnění imunitní reaktivity

Celá řada prací prokázala, že léze určitých oblastí mozku výrazně ovlivňují imunitní reaktivitu. Poškození hypotalamu a retikulární formace vyvolává hypoplazii lymfatické tkáně (tymu, sleziny, lymfatických uzlin) a snížení imunitní odpovědi v parametrech humorální a buňkami zprostředkované imunity (7). Při lézích v oblasti hipokampu, jádrech amygdaly a mamilárních tělískách se tento vliv neprokázal. V této souvislosti je nutné se zmínit o vlivu neokortexu na imunitní reaktivitu. Práce v experimentu na zvířatech stejně jako u člověka prokázaly lateralizovanou distribuci neurotransmiterů (8, 9, 10, 11). Renoux a spol. popsali existenci lateralizovaného vlivu neokortexu na T lymfocytární funkce (12). Poškození levého frontoparietálního kortexu vedlo k depresi T buněčných funkcí (T buněčné mitogeneze, snížené odpovědi k aloantigenům, snížené produkci IgG protilátek a snížené aktivitě NK buněk). Naproti tomu léze pravého kortexu byla spojena se zvýšením těchto parametrů. Poškození nevedlo ke změnám funkce B buněk a funkční schopnosti makrofágů. Tyto nálezy byly potvrzeny dalšími autory (13). Vysvětlení této lateralizace je zatím předmětem hypotéz. Zajímavé je přitom zjištění vyššího výskytu některých autoimunitních onemocnění u leváků (14).

Mechanismy interakcí

A. Neurotransmitery ovlivňující imunitní systém

Vzájemné interakce mezi imunitním a nervovým systémem probíhají také za fyziologických podmínek. Ze strany CNS se tak děje prostřednictvím neuroendokrinních hormonů. Tyto mediátory jsou primárně syntetizovány ve formě polyproteinových prekurzorů na různých místech organismu – v mozku, hypotalamu, pankreatu, dření nadledvin aj. Řadíme k nim ACTH, endorfiny, enkefaliny, melanocyty stimulující hormon (MSH), arginin-vasopresin, oxytocin a další. Tyto neuromediátory jsou schopny ovlivnit humorální i buňkami zprostředkovanou imunitu. ACTH např. inhibuje produkci protilátek stejně jako alfa endorfiny. Naproti tomu beta a gama endorfiny vykazují jen minimální inhibiční efekt. Naloxon jako antagonist alfa endorfinů blokuje jejich supresivní působení. Endorfinové receptory jsou přitom jak v mozku, tak na slezinných buňkách a pravděpodobně na všech lymfocytech. Další látky z této sku-

piny jsou enkefaliny, které mají vlastní polyproteinový prekurzor. Beta endorfiny a Met-enkefaliny byly zkoušeny při léčbě nemocných AIDS s nesignifikantními výsledky (32). Další neurotransmitery – arginin – vasopresin a oxytocin, jsou schopny dát signál k tvorbě gama-interferonu. V přehledu jsou neuropeptidy a jejich působení na cílové buňky uvedeny v tabulce 1. Receptory pro neuropeptidy byly detekovány na lymfocytech, monocytech, makrofázích (33, 34, 35, 36, 37, 38).

B. Mediátory produkované buňkami imunitního systému

Doslova přelomem se staly práce, které prokázaly tvorbu jednotlivých mediátorů buňkami imunitního systému, o kterých se soudilo, že jsou produkovány pouze nervovou nebo endokrinní tkání. V roce 1980 Blalock a Smith popsali produkci peptidu antigenně podobného ACTH lidskými leukocyty (39). Tento ACTH produkovaný leukocyty vykazoval podobnou biologickou aktivitu, molekulovou hmotnost a antigenicitu jako ACTH produkovaný hypofýzou. Konečný důkaz identity hypofýzárního a imunocytárního ACTH poskytla blottingová analýza celkové buněčné a cytoplazmatické RNA. Z dalších hormonů jde o produkci TSH, růstového hormonu, FSH, LH, choriového gonadotropinu, beta endorfinů, vázoaktivního střevního peptidu, somatostatinu. Přehled mediátorů produkovaných buňkami imunitního systému je v tabulce 2. Produkce neuropeptidů imunokompetentními buňkami byla potvrzena 2 skupinami. V první práci pomocí rekombinantního plazmidu, komplementární DNA, která kóduje polyproteinové prekurzory, a hybridizací s extrahovanou mRNA bylo dosaženo produkce těchto mediátorů myšími slezinnými buňkami stimulovanými virem Newcastle-ské choroby (45). Ve druhém případě slezinné buňky slepic indukované *in vivo* Salmonella pullorum produkovaly ACTH-like faktor, který byl schopen stimulovat produkci kortikosteroidů *in vivo* a *in vitro* (46). Velice významný byl v tomto směru nálezy Davoské skupiny, která popsala ve směsné lymfocytární kultuře produkci tzv. GIF-faktoru zvyšujícího produkci ACTH (47). Není ještě jasné, zda tento faktor působí na hypofýzu přímo, nebo prostřednictvím „CRF-like aktivity“. Důležitost neuroendokrinních hormonů produkovaných lymfocyty spočívá ve zprostředkování neimunitní aktivity a je ilustrována v experimentu na zvířeti schopností odpovídat na stres i po hypofysektomii (48). Při ovlivnění CNS ze strany imunitního systému se uplatňují lymfokiny typu tymových hormonů, které pozitivně ovlivňují funkci hypotalamu včetně produkce hormonů (49). Přímo v CNS se rovněž uplatňují kmenové buňky hemopoézy včetně lymfocytů a monocytů. Zúčastňují se zánětlivých a regeneračních procesů, jsou schopny lokální produkce protilátek (50). Jako druhý messenger signál pro lymfokiny a neuroendokrinní hormony se uplatňují metabolity kyseliny arachidonové, cyklické nukleotidy.

Imunitní a periferní nervový systém

Není možné se nezmínit o vztahu imunitního a periferního nervového systému. Nejvýznamnější úlohu má sympatikus, který inervuje jak centrální, tak periferní lymfatické tkáně. Tymus, slezina, kostní dřeň stejně jako lymfatické uzliny, tonzily, Peyerské plaky jsou pod autonomní kontrolou nervového systému. Na příkladě tymu můžeme dokumentovat význam tohoto vlivu (51). Autonomní nervový systém se vyvíjí společně s orgánem. Přítomnost nervových vláken ovlivňuje migraci imunokompetentních buněk do orgánu a jejich distribuci v něm. Neurotransmitery mohou přímo modulovat diferenciaci lymfocytů na základě přítomnosti speciálních receptorů na jednotlivých populacích buněk. Autonomní nervový systém může ovlivňovat pohyb tymocytů a T buněk na základě selektivní alterace permeability krevní bariéry tymu. Ačkoli nebyly dosud podány přímé důkazy, předpokládá se modulace sekrece tymových hormonů prostřednictvím autonomního nervového systému. Mediátory sympatiku působí imunosupresivně (52).

Endokrinní systém a imunita

Ovlivnit lymfatický systém a imunitní reaktivitu je možné zásahem do endokrinního systému, působením některých hormonů. Je známé široké spektrum efektů steroidních hormonů na imunitní systém. Glukokortikosteroidy patří dnes do základní palety imunosupresivně působících léků (53, 55). Naproti tomu tyreotropní hormon zvyšuje protilátkovou odpověď (55), uplatňuje se jako růstový a diferenciatní faktor B lymfocytů. Strumektomie působí imunosupresivně. Ve smyslu imunosuprese působí gonádové hormony, choriový gonadotropin, FSH, LH, stejně jako somatostatin. Jejich pozitivní vliv ve smyslu imunosuprese se uplatňuje během těhotenství (56).

Závěr

Při shrnutí dosavadních poznatků o vztazích mezi imunitním a neuroendokrinním systémem můžeme konstatovat, že každý z nich, ač relativně samostatný, je součástí dynamicky vyváženého jednoho celku. Vykazují společné znaky, ke kterým patří schopnost odpovídat na zevní podněty, přítomnost společných povrchových znaků a receptorů na cílových a efektorových buňkách, produkce společných mediátorů, kterými se zprostředkovávají komplexní interakce ve smyslu vzájemného ovlivnění nebo zastoupení. Praktické důsledky těchto vztahů vidíme u celé řady klinických onemocnění. Neurologická onemocnění typu Alzheimerovy choroby, schizofrenie, autismu jsou provázeny změnami celé řady imunitních funkcí (57). Lidé stresovaní, v depresi mají výrazně sníženou zejména buňkami zprostředkovanou imunitu (58, 59, 60). Vzájemné působení se negativně projevuje

u traumatických poranění mozku při potencování imunosuprese. Vzájemné prolínání vidíme u celé řady zánětlivých onemocnění (systémová onemocnění pojiva, zánětlivá onemocnění GIT). Důkladné poznání těchto vzájemných vztahů by mělo v budoucnu přinést další možnosti zásahu k ovlivnění narušených autoregulačních procesů v průběhu patologických stavů.

Souhrn

Přehled základních poznatků o vztazích mezi imunitním a neuroendokrinním systémem. Podán přehled prací zabývajících se vlivem poškození centrálního nervového systému na imunitní systém, produkcí neuropeptidů buňkami imunitního systému a vlivem sekrečních produktů buněk imunitního systému na neuroendokrinní systém. Vzájemné interakce probíhají oboustranně. Je poukázáno na konkrétní význam a vliv těchto interakcí za fyziologických podmínek a při patologických stavech.

Tab. 1

Mediátor	Cílová buňka	Účinek	Lit.
ACTH	B lymfocyt	snížení produkce Ig	15
Růstový hormon	T lymfocyt	indukce cytotoxicity	16
Somatostatin	Lymfocyty	snížení proliferace	18
	NK buňky	zvýšení aktivity	17
Substance P	T lymfocyt	zvýšení proliferace	19
	B lymfocyt	zvýšení produkce IgA	18
	Monocyty	zvýšení chemotaxe	20
	Neutrofil	uvolnění lysozymu	21
	Mononukleáry	zvýšení produkce gama-interferonu	22
	T lymfocyt	inhibice proliferace	23
VIP vázoaktivní střevní peptid		zvýšení cAMP	24
	NK buňky	zvýšení cytotoxicity	25
	B lymfocyt	zvýšení IgM, snížení IgA	18
Enkefaliny	Žírné buňky	sekrece	26, 27
	B lymfocyt	snížení Ig	14
	NK buňky	zvýšení cytotoxicity	28
	T lymfocyt	zvýšení proliferace zvýšení E-rozet	30, 31
Beta endorfiny	T lymfocyt	alterace mitogeneze	29
	NK buňky	zvýšení cytotoxicity	28
	Žírné buňky	sekrece	26, 27

Tab. 2

Neuroendokrinní peptidy produkované buňkami tkáňového systému

Peptid	Buňka	Lit.
ACTH	lymfocyt, makrofág	40
Choriový gonadotropin	lymfocyt	41
TSH	lymfocyt	42
Gama endorfin	lymfocyt, monocytmakrofág	43
Růstový hormon	lymfocyt	44

Literatura

1. BEHAN, P. O. – GESCHVIND, N.: Hemispheric laterality and immunity. In: Guillemin, R., Cohn, M., Melnechuk, T. (eds): *Neural Modulation of Immunity*. New York, Raven Press 1985.
2. GOLUB, E. S.: Brain associated stem cell antigen: an antigen shared by brain and hemopoietic stem cells. *J. exp. Med.*, 136, 1972, s. 396–405.
3. REIF, A. E. – ALLEN, J. M. V.: The AKR thymic antigen and its distribution in leukemias and nervous tissues. *J. exp. Med.*, 120, 1964, s. 413–433.
4. MIHAILOVIČ, L. – JANKOVIČ, B. D.: Effect of intraventricular injection of anti-brain antibody on defensive conditioned reflexes. *Nature*, 192, 1961, s. 665–666.
5. JANKOVIČ, B. D. et al.: Effects on intraventricularly injected anti-N. caudatus antibody on the electrical activity of the cat brain. *Nature*, 218, 1968, s. 270–271.
6. JANKOVIČ, B. D.: Biological activity of anti-brain antibody an introduction to immunoneurology. In: Gaits, J. (eds): *Macromolecules and Behaviour*. New York, Appleton 1972, s. 99 až 105.
7. JANKOVIČ, B. D. – ISAKOVIČ, K.: Neuro-endocrine correlates of immune response effects of brain lesions on antibody production, Arthus reactivity and delayed hypersensitivity in the rat. *Int. Arch. Allergy*, 45, 1973, s. 360–372.
8. GLICK, S. D. – ROSS, D. A. – HOUGH, L. B.: Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. *Brain Res.*, 234, 1982, s. 53–62.
9. ZIMMENBERG, B. – GLICK, S. D. – JERUSSI, T. P.: Neurochemical Correlate of a spatial Preference in Rats. *Science*, 185, 1974, s. 623–625.
10. GLICK, S. D. et al.: Multiple and interrelated functional asymmetries in rat brain. *Life Sci.*, 25, 1979, s. 395–400.
11. OKE, A. – LEWIS, R. – ADAMS, R. N.: Hemispheric asymmetry of norepinephrine distribution in rat thalamus. *Brain Res.*, 188, 1980, s. 269–272.
12. RENOUX, G. et al.: The production of T-cell-inducing factors in mice in controlled by the brain neocortex. *Scand. J. Neuroimmunol.*, 17, 1983, s. 45–50.
13. NEVEU, P. J. et al.: Modulation of mitogen-induced lymphoproliferation by cerebral neocortex. *Life Sci.*, 38, 1986, s. 1907–1913.
14. GUILLEMIN, R. – COHN, M. – MELNECHUK, T. (eds): *Neural Modulation of Immunity*. New York, Raven Press 1985.
15. JOHNSON, H. M. et al.: Regulation of the in vitro antibody response by neuroendocrine hormones. *Pros. Natl. Acad. Sci. USA*, 79, 1982, s. 4171–4173.
16. SNOW, E. C. – FELDBUSH, T. L. – OAKS, J. A.: The effect of growth hormone and insulin upon MLC responses and the generation of cytotoxic lymphocytes. *J. Immunol.*, 126, 1981, s. 161–164.
17. PAWLIKOWSKI, M. – ZELAZEWSKI, P. – STEPIEN, H.: Enhancement of human lymphocyte natural killer activity by somatostatin. *Neuropeptides*, 13, 1989, s. 75–77.
18. STANISZ, A. M. – BEFUS, D. – BIENENSTOCK, J.: Differential effects of vasoactive intestinal polypeptide, substance P and somatostatin on immunoglobulin synthesis and proliferations by lymphocytes from Peyer's Patches, mesenteric lymph nodes and spleen. *J. Immunol.*, 136, 1986, s. 152–156.
19. PAYAN, D. G. – BREWSTER, D. R. – GOETZL, E. J.: Specific stimulation of human T lymphocytes by substance P. *J. Immunol.*, 131, 1983, s. 1613–1615.
20. RUFF, H. R. – WAHL, S. M. – PERT, C. B.: Substance P receptor – mediated chemotaxis of human monocytes. *Peptides*, 6 (Suppl. 2), 1985, s. 107–111.
21. MARASCO, W. A. – SHOWEL, H. J. – BECKER, E. L.: Substance P binds to the formylpeptide chemotaxis receptor on the rabbit neutrophil. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 99, 1981, s. 1065–1072.
22. WAGNER, F. et al.: Substance P enhances interferon-gamma production by human peripheral blood mononuclear cells. *Regulatory Peptides*, 19, 1987, s. 355–364.
23. OTTAWAY, C. A. – GREENBERG, G. R.: Interaction of VIP with mouse lymphocytes. Specific binding and the modulation of mitogen responses. *J. Immunol.*, 132, 1984, s. 417 až 423.
24. O'DORISTO, M. S. et al.: Vasoactive intestinal polypeptide modulation of lymphocyte adenylate cyclase. *J. Immunol.*, 127, 1981, s. 2551–2554.
25. ROLA-PLESCZYNSKI, M. – BOLDUC, D. – ST. PIERRE, S.: The effects of VIP on human natural killer cells. *J. Immunol.*, 135, 1985, s. 2569–2573.
26. SHANAHAN, F. et al.: Mast cell heterogeneity: Effect of neuroenteric peptides on histamine release. *J. Immunol.*, 135, 1985, s. 1331–1337.
27. FOREMAN, J. C. – PIOTRKOWSKI, W.: Peptides and histamine release. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 74, 1984, s. 127 až 131.
28. MATHEWS, P. M. et al.: Enhancement of natural cytotoxicity by beta-endorphin. *J. Immunol.*, 130, 1983, s. 1658–1662.
29. MCCAIN, H. W. et al.: Beta-endorphin modulates human immune activity via nonopioid receptor mechanisms. *Life Sci.*, 31, 1982, s. 1619–1624.
30. MILLER, G. C. et al.: Enkephalinsenhancement of active T cell rosettes from lymphoma patients. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 26, 1983, s. 446–459.
31. MILLER, G. C. – MURGO, A. J. – PLOTNIKOFF, N. P.: Enkephalinsenhancement of active T cell rosettes from normal volunteers. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 31, 1984, s. 132 až 134.
32. PLOTNIKOFF, N. P. et al.: Methioninenkephalin: enhancement of T cells in patients with Kaposi Sarcoma (AIDS). *Psychopharmacol. Bull.*, 22, 1986, s. 695–697.
33. PAYAN, D. G. et al.: Substance P recognition by a subset of human T lymphocytes. *J. Clin. Invest.*, 74, 1984, s. 1532–1539.
34. PAYAN, D. G. – GILLIS, J. P. – ORGANIST, M. L.: Characterization of the lymphocyte substance P receptor. *J. Biol. Chem.*, 261, 1986, s. 14321–14329.
35. HARTUNG, H. P. – WOLTERA, K. – TOYKA, K. V.: Substance P: Binding properties and studies on cellular responses in guinea pig macrophages. *J. Immunol.*, 136, 1986, s. 3856 až 3863.
36. WIJK, P. – OPSTAD, P. K. – BOYUM, A.: Binding of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) by human blood monocytes: Demonstration of specific binding sites. *Regul. Peptides*, 12, 1985, s. 145–153.
37. O'DORISTO, M. S.: Biochemical characteristics of receptors for vasoactive intestinal polypeptide in nervous, endocrine, and immune system. *Fed. Proc.*, 46, 1987, s. 192–195.
38. BHATHENA, S. J. et al.: Identification of human mononuclear leukocytes bearing receptors for somatostatin and glucagon. *Diabetes*, 30, 1981, s. 127–131.
39. BLALOCK, J. E. – SMITH, E. M.: Human leukocyte interferon: Structural and biological relationship to adrenocorticotrophic hormone and endorphins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77, 1980, s. 5972–5974.
40. SMITH, E. M. – BLALOCK, J. E.: Human lymphocyte production of corticotropin and endorphin-like substances: association with leukocyte interferon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 1981, s. 7530–7534.
41. HARNOUR-McMENAMIN, D. – SMITH, E. M. – BLALOCK, J. E.: Production of immunoreactive gonadotropin during mixed lymphocyte reactions. A possible selective mechanism for genetic diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 1986, s. 6834–6835.
42. SMITH, E. M. et al.: Human lymphocyte production of immunoreactive thyrotropin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80, 1983, s. 6010–6014.
43. SARDELLI, S. et al.: Changes in immunoreactive beta endorphin, methionin-enkephalin and ACTH in bone marrow cells and fluid from leukemia children. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 41, 1986, s. 2599–2602.

44. HIESTAND, P. C. et al.: Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provide a possible mechanism of action for cyclosporin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 1986, s. 2599 až 2602.
45. WESTLY, H. J. et al.: Newcastle disease virus-infected splenocytes express the propiomelanocortin gene. *J. exp. Med.*, 163, 1986, s. 1589–1594.
46. SIEGEL, H. S. – GOULD, N. R. – LATIMER, J. W.: Splenic leukocytes from chickens injected with *Salmonella pullorum* antigen stimulate production of corticosteroids by isolated adrenal cells. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 178, 1985, s. 523 až 530.
47. BESEDOWSKY, H. O. et al.: Lymphoid cells produce an immunoregulatory glucocorticoid increasing factor (GIF) acting through the pituitary gland. *Clin. exp. Immunol.*, 59, 1985, s. 622–628.
48. SMITH, E. M. et al.: Virus-induced corticosterone in hypophysectomized mice: a possible lymphoid adrenal axis. *Science*, 218, 1982, s. 1311–1312. *Clin. exp. Immunol.*, 59, 1985, s. 622–628.
49. HEALY, D. L. et al.: The thymus-adrenal connection: Thymosin has corticotropin releasing activity in primates. *Science*, 222, 1983, s. 1353–1355.
50. ŠTERZL, J. – LODIN, Z.: Lokalizace tvorby protilátek v centrálním nervovém systému. *Bratisl. lek. Listy*, 70, 1978, s. 545–563.
51. BULLOCK, K.: Neuroanatomy of lymphoid tissue: a review, in Guillemin, R., Cohn, M., Melnechuk, T. (eds): *Neural modulation of Immunity*. New York, Raven Press 1985.
52. BESEDOWSKY, H. O. – DELREY, A. S. – SORKIN, E.: Immune-neuroendocrine interactions. *J. Immunol.*, 135, 1985, s. 750–762.
53. STEVENSON, H. C. – FAUCI, A. S.: Effects of corticosteroids on the function and distribution of human lymphocytes. In *Clinical Immunology Update*. EC Franklin (ed) New York, Elsevier, 1981, s. 337–351.
54. BACH, J. F. – STROM, T. B.: The mode of action of immunosuppressive agents. (Ed) Turk JL, Elsevier Science Publishers B. V., 1985, s. 21–82.
55. BLALOCK, J. E. et al.: Enhancement of the in vitro antibody response to thyrotropin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 125, 1985, s. 30.
56. AHMED, S. A. – PENHALE, W. J. – TALAL, N.: Sex hormones, immune responses and autoimmune diseases. Mechanism of sex hormone action. *Am. J. Pathol.*, 121, 1985, s. 531 až 551.
57. WHITTEN, H. D. et al.: In vitro detection of immune dysfunction in mental disorders. *Fed. Proc.*, 44, 1985, s. 1540 až 1545.
58. BARTROP, R. W. et al.: Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet*, 1, 1977, s. 834–836.
59. SCHLEIFER, S. J. et al.: Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *J. Am. Med. Assoc.*, 250, 1983, s. 374–377.
60. KRONFOL, Z. et al.: Impaired lymphocyte function in depressive illness. *Life Sci.*, 33, 1983, s. 241–247.

Klíčová slova: Neuroimunologie; Imunitní systém; Neuroendokrinní systém; Neuropeptidy; Lymfokiny.