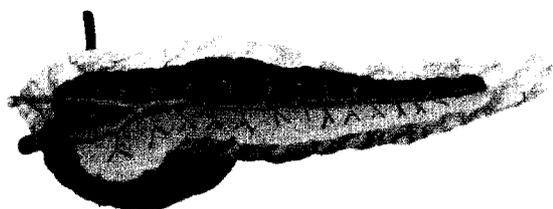
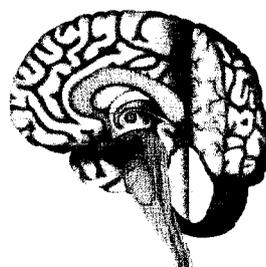
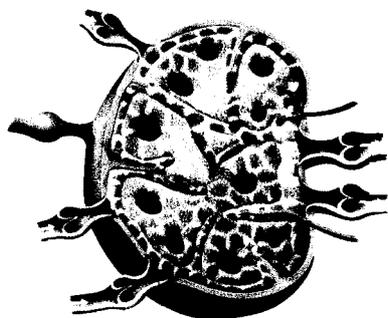


САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

А.Н. Инюшкин, Н.А. Меркулова

# **И**ММУНОНЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ



Самара  
1999

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра физиологии человека и животных

А.Н. Инюшкин, Н.А. Меркулова

## **ИММУНОНЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

*Учебное пособие к спецкурсам*

"Физиология нейромодуляторов и нейрорегуляторов",

"Физиология центральной нервной системы",

"Физиология желез внутренней секреции"

*Для студентов специальности "биология"*

Издательство "Самарский университет"

1999

ББК 28.91  
И 748

**Инюшкин А.Н., Меркулова Н.А.** Иммунонейроэндокринные взаимодействия: Учебное пособие. - Самара: Изд-во "Самарский университет", 1999. - 68 с.

**ISBN 5-230-06130-8**

В учебном пособии представлены материалы по вопросам реципрокных взаимоотношений между иммунной, нервной и эндокринной системами. Рассматриваются экспериментальные данные последних лет о сосуществовании нейромедиаторов, нейромодуляторов, цитокинов, гормонов и их рецепторов в нервной, иммунной и эндокринной ткани; о функциональной роли данных веществ как носителей взаимодействий между этими системами. Подробно обсуждается практическая значимость и перспективы экспериментального развития проблемы иммунонейроэндокринных взаимодействий.

**Ответственный редактор** профессор кафедры физиологии человека и животных Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, член-корреспондент Международной славянской академии наук, образования, искусств и культуры С.А.Чепурнов

**Рецензент** заведующий кафедрой анатомии и физиологии человека и животных Самарского педагогического университета, кандидат биологических наук, доцент Ю.М.Попов

И  $\frac{1910000000-042}{6К(04)-99}$  Без объявл.

ISBN 5-230-06130-8

© Инюшкин А.Н.,  
Меркулова Н.А., 1999

---

Редактор Н.А.Волынкина  
Компьютерная верстка, макет Л.Л.Паймулина

ЛР № 020316 от 04.12.96. Подписано в печать 25.12.1999. Формат 60x84/16.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл.-печ.л. 4,0 уч.-изд.л. 4,25.  
Тираж 100 экз. Гарнитура «Times New Roman». С. 42. Заказ №  
Издательство «Самарский университет», 443011, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

**В** конце XIX столетия благодаря гениальной прозорливости отечественного учёного И.И.Мечникова возникло представление о существовании особых защитных механизмов, обеспечивающих иммунный ответ на действие инфицирующего агента. Теория Мечникова получила высочайшую оценку мирового научного сообщества, а её автор вместе с другим выдающимся учёным - П.Эрлихом, удостоился в 1908 г. Нобелевской премии.

Со времён Мечникова в изучении иммунных механизмов сделан гигантский шаг вперёд. Прогресс в данной области выразился, в частности, в разработке вакцин и иммунных сывороток, что позволило эффективно лечить, а порой и полностью ликвидировать целый ряд опасных инфекционных заболеваний. Во второй половине XX века значительные усилия исследователей были сосредоточены на изучении молекулярной и клеточной основы иммунного ответа, в результате чего были раскрыты структурные особенности основных молекул (антител, лимфоцитарных рецепторов), ответственных за распознавание антигенов экзо- и эндогенного происхождения, а также подробно описаны типы и подтипы клеток, участвующие в иммунных реакциях. Благодаря исследованиям последних лет появились данные о генетической и молекулярной основе механизмов дифференцировки и активации иммунных клеток. Имеются значительные успехи в изучении структуры, физиологической роли и механизмов действия цитокинов.

Под термином цитокины обычно понимают биологически активные вещества, образующиеся в иммунной ткани. Однако в настоящее время становится очевидным, что цитокины представляют собой полипептидные факторы, высвобождающиеся из клеток практически любого типа. В литературе описано более 50 цитокинов, большинство из них успешно клонировано. Цитокины отличаются плеiotропностью действия, многие из них совместно с другими веществами зачастую стимулируют или ингибируют образование других цитокинов.

Всё же большинство известных цитокинов являются продуктами иммунной ткани. Приведём список из 18 хорошо изученных цитокинов, синтезируемых (хотя и не исключительно) иммунными клетками:

*1-2. Интерлейкин-1 $\alpha$  и интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ).* Регулируют дифференцировку и функционирование клеток, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях. Стимулируют образование и секрецию IL-2 в Т-хелперах, а также экспрессию в последних рецепторов к IL-2. Стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов и образование ими иммуноглобулинов. Стимулируют пролиферацию клеток-киллеров.

*3. Антагонист IL-1 рецептора (IL-1ra).* Снижает активность IL-1.

*4-5. Интерлейкин-2 и интерлейкин-3 (IL-2, IL-3).* Стимулируют пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов. Повышают активность клеток-киллеров. Способствуют пролиферации В-лимфоцитов и секреции иммуноглобулинов. Синергично со специфическими факторами стимулируют образование и дифференцировку макрофагов (и в меньшей степени других клеток крови).

*6. Интерлейкин-4 (IL-4).* Вызывает дифференцировку лимфоцитов в Т-хелперы, пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов. Оказывает разнообразное и неоднозначное влияние на Т-лимфоциты и моноциты.

*7. Интерлейкин-6 (IL-6).* Вызывает рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов. Стимулирует гемопоэтические клетки.

*8-9. Интерлейкин-8 и интерлейкин-12 (IL-8, IL-12).* Индуцируют хемотаксис у Т-лимфоцитов. Стимулируют дифференцировку Т-хелперов, рост и активность Т-лимфоцитов и клеток-киллеров.

*10-12. Интерфероны- $\alpha$ , - $\beta$  и - $\gamma$  (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ).* Повышают активность макрофагов. Регулируют специфический иммунный ответ.

*13. Опухолевый некротический фактор- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ).* Обладает широким спектром иммунологических эффектов, в реализации которых важную роль играет активация других цитокинов и факторов роста. Иммуностимулятор и медиатор воспаления.

*14. Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF $\beta$ ).* Тормозит рост многих типов клеток. Тормозит пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Угнетает активность клеток-киллеров. В присутствии IL-4 стимулирует секрецию IgA.

*15. Фактор стимуляции колоний макрофагов (M-CSF).* Стимулирует разнообразные функции моноцитов и макрофагов. Способствует росту и развитию колоний макрофагов.

*16-17. Фактор стимуляции колоний гранулоцитов и фактор стимуляции колоний гранулоцитов и макрофагов (G-CSF, GM-CSF).* Стимулируют образование колоний нейтрофилов и макрофагов. Способствуют росту и

дифференцировке клеток-предшественников. Повышают активность гранулоцитов, макрофагов и эозинофилов.

*18. Фактор стволовой клетки (SCF).* Синергист многочисленных факторов роста миелоидных, эритроидных и лимфоидных предшественников.

В результате многочисленных исследований хорошо известно о существовании ауторегуляторных механизмов, контролирующих иммунный ответ. Вместе с тем, до сих пор слабо изучен вопрос о том, как клетки иммунной системы и их продукты взаимодействуют с другими системами и в чём заключается роль таких взаимодействий для организма. Зачастую их существование определяется общностью конечной цели функционирования взаимодействующих систем. Такая общность в полной мере характерна для иммунной, нервной и эндокринной систем, которые содержат и другие черты сходства. Иммунная и нервная системы имеют приблизительно равное количество клеток (порядка  $10^{12}$ ), способность воспринимать, обрабатывать, сохранять информацию и формировать определённый для данной ситуации ответ. Кроме этого, иммунная и нервная системы характеризуются общностью регуляторных веществ и рецепторов (Михайлова, Захарова, 1985; Абрамов, 1986; Корнева, 1993). В организации иммунной и эндокринной систем также обнаруживаются многочисленные черты сходства (Чеботарёв, 1979; Корнева, Шхинек, 1988).

Наши достижения в глубинном понимании закономерностей организации иммунной системы вызывают вопросы, касающиеся её физиологической роли в рамках целостного организма. Считая поиск ответов на эти вопросы одной из важнейших задач современной физиологии, многие учёные в последнее время фокусируют внимание на функциональной и молекулярной основе взаимодействий между иммунными и интегративными нейроэндокринными механизмами.

# 1. РЕЦИПРОКНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ИММУННЫМИ И НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ МЕХАНИЗМАМИ

**Н**а рис.1 представлена схема, показывающая, что иммунные и нейро-эндокринные механизмы могут оказывать влияние друг на друга. Эти взаимные влияния определяются следующими причинами:

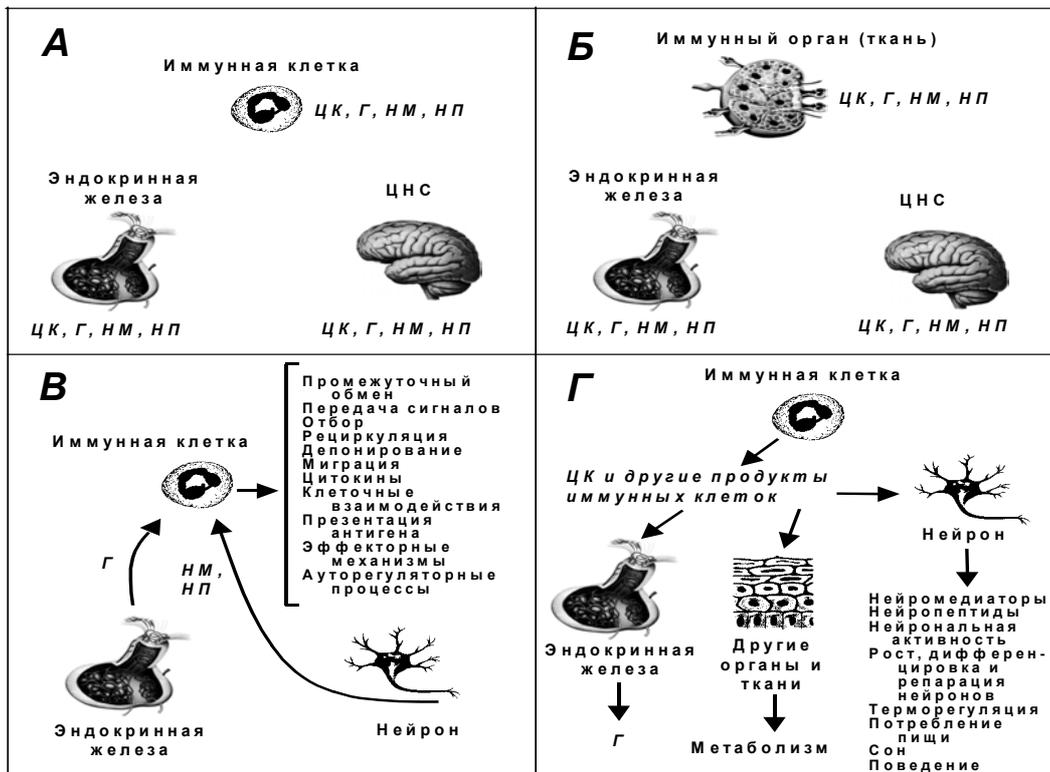
1. В иммунных, эндокринных и нервных клетках осуществляется экспрессия рецепторов к цитокинам, гормонам, нейромедиаторам и нейромодуляторам.
2. Продукты биосинтеза иммунных, нервных и эндокринных клеток сосуществуют в лимфоидной, нервной и эндокринной тканях.
3. Гормоны, нейромедиаторы и нейромодуляторы способны оказывать влияние на функцию иммунной системы.
4. Иммунные медиаторы могут оказывать влияние на функции эндокринных и нервных структур.

## *1.1. Рецепторы к цитокинам, гормонам, классическим нейромедиаторам и нейропептидам в иммунных, эндокринных и нервных клетках*

Реципрокная экспрессия рецепторов к веществам, синтезируемым нервной, эндокринной и иммунной системами, формирует основу для иммуно-нервноэндокринных взаимодействий. В настоящее время можно считать общепринятым положение о наличии в клетках иммунной системы рецепторов к гормонам, нейромедиаторам и нейромодуляторам. В последнее время к этому положению добавились многочисленные данные о наличии рецепторов к иммунным мессенджерам в эндокринных и нервных клетках.

### *1.1.1. Рецепторы к гормонам, нейромедиаторам и нейропептидам в иммунных клетках*

Иммунные клетки способны осуществлять экспрессию рецепторов к различным гормонам, нейромедиаторам и нейропептидам. Среди них рецепторы к кортикостероидам, инсулину, пролактину, эстрадиолу, тестостерону,  $\beta$ -адренорецепторы, холинорецепторы, рецепторы к энкефалинам, соматостатину, субстанции P, вазоинтестинальному пептиду (VIP) и др. Через посредство этих рецепторов продукты синтеза нервных и эндок-



**Рис.1.** Взаимные влияния иммунных и нейроэндокринных механизмов: *А. Иммунные, эндокринные и нервные клетки могут осуществлять экспрессию рецепторов для цитокинов, гормонов, классических нейромедиаторов и нейропептидов; Б. Иммунные и нейроэндокринные продукты сосуществуют в лимфоидной, эндокринной и нервной тканях; В. Эффекты нейроэндокринных агентов на иммунные механизмы; Г. Эффекты иммунных продуктов на нейроэндокринные механизмы. ЦК – цитокин, Г – гормон, НМ – классический нейромедиатор, НП – нейропептид*

ринных клеток могут оказывать влияние на функцию иммунных клеток. При этом важно отметить, что рецепторы для нейроэндокринных лигандов не одинаково распределены на различных типах иммунных клеток. Например, по данным Landmann et al. (1989) В-лимфоциты производят более активную экспрессию  $\beta$ -адренорецепторов, чем Т-лимфоциты, в то же время экспрессия этих рецепторов в лимфоцитах CD8<sup>+</sup> (цитотоксические

Т-лимфоциты) идёт гораздо менее активно, чем в лимфоцитах CD4<sup>+</sup> (Т-хелперы). Т- и В-лимфоциты осуществляют экспрессию высокоаффинных и низкоаффинных рецепторов к АКТГ, при этом экспрессия АКТГ-рецепторов происходит примерно в три раза активнее в В-лимфоцитах. Рецепторы к тиротропному гормону также преобладают в В-лимфоцитах. Это означает, что сигналы, носителями которых являются гормоны, нейромедиаторы и нейропептиды, имеют предпочтительные клетки-мишени и следовательно могут вызывать различные типы иммунных ответов.

Функциональное свидетельство наличия опиатных рецепторов на мембране человеческих Т-лимфоцитов впервые представлено в работе Wybran et al. (1979). Функциональный принцип доказательства наличия рецепторов является косвенным. Он заключается в демонстрации изменения известной физиологической функции в присутствии специфического лиганда. В частности, было установлено, что предварительное введение β-эндорфина вызывает рост пролиферативного ответа лимфоцитов крысы на конканавалин А. Данный эффект сопровождался увеличенной продукцией IL-2 и повышенной скоростью экспрессии IL-2-рецепторов: реакциями, не блокируемыми антагонистом опиатных рецепторов налоксоном. Однако влияние β-эндорфина не проявлялось, если он использовался в период возникновения пролиферативного ответа.

Впоследствии появилось множество сообщений о наличии в клетках иммунной системы опиатных рецепторов различных типов. Исследования с мечеными лигандами показали наличие опиатных рецепторов на поверхности лимфоцитов человека и мыши. На мембране клеток селезёнки мышей обнаружены рецепторы, связывающие [<sup>3</sup>H]мет-энкефалин. В последнее время в подобных исследованиях стали применять селективные агонисты и антагонисты опиатных рецепторов, что дало возможность идентифицировать типы рецепторов на иммунных клетках. В частности, установлено, что на поверхности клеток селезёнки, продуцирующих антитела, имеются классические μ- и κ-опиатные рецепторы; однако рецепторов δ-типа не обнаружено. В настоящее время усилия многих исследователей направлены на получение данных о детальной характеристике и функциональной роли опиатных рецепторов в клетках иммунной системы.

Специфические рецепторы к субстанции Р обнаружены на человеческих лимфобластах линии IM-9, на Т-клетках CD4<sup>+</sup>, на Т- и В-лимфоцитах селезёнки и Пфейеровых бляшек. Высоко- и низкоаффинные рецепторы к соматостатину идентифицированы на культуре Т-лейкемических клеток Jurkat, а также на культуре клеток человеческой IgE-секретирующей миеломы U-226. Специфические высокоаффинные рецепторы к VIP найдены на Т- и В-лимфоцитах периферической крови человека и грызунов.

На тимоцитах и мононуклеарных лейкоцитах периферической крови человека идентифицированы специфические рецепторы к гормону роста, что указывает на прямое взаимодействие с клетками иммунной системы соматотропного гормона.

Количество и аффинитет рецепторов иммунных клеток может изменяться при их активации. Например, известно, что количество рецепторов к инсулину и М-холинорецепторов в лимфоцитах резко возрастает после стимуляции последних митогенами или аллогенами. Аффинитет  $\beta$ -адренорецепторов в Т-киллерах заметно возрастает после воздействия на них интерлейкина-2 (IL-2). В этих условиях последующее воздействие на лимфоциты соответствующих гормонов или нейромедиаторов приводит к выраженной ответной реакции. В лимфоидных органах в период иммунизации наблюдается усиленная экспрессия рецепторов к пролактину.

Вместе с тем, модельные эксперименты с глюкокортикоидами показали, что выраженность ответа иммунной клетки на воздействие лиганда не обязательно коррелирует с количеством рецепторов в клетке-мишени. В принципе, идентификация таких рецепторов лишь доказывает, что иммунная клетка способна воспринимать и отвечать на воздействие гормонов, классических нейромедиаторов или нейропептидов, присутствующих в среде. Выраженность же ответной реакции на воздействие лиганда определяется не только количеством и аффинитетом рецепторов, но и целым рядом других факторов, в частности, стадией иммунного ответа, присутствием других агентов.

### *1.1.2. Рецепторы к цитокинам в эндокринных железах*

Данные, подтверждающие наличие рецепторов к цитокинам в эндокринной ткани, получены главным образом в последние годы. Такие рецепторы обнаружены как в линиях нормальных, так и в линиях опухолевых клеток. Рецепторы к интерлейкинам найдены в гипофизе, надпочечниках, щитовидной железе, поджелудочной железе, половых железах. Наиболее подробно изучено распределение в эндокринной ткани рецепторов к IL-1. Рецепторы к IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  (или соответствующая матричная РНК - мРНК) идентифицированы в гипофизе грызунов с максимальной концентрацией в аденогипофизе. Здесь же обнаружены рецепторы к IL-2 и IL-6. Попытки идентификации рецепторов к IL-1 в надпочечниках крыс и мышей окончились неудачей, хотя недавно было доказано присутствие этих рецепторов в клетках мозгового вещества надпочечников крупного рогатого скота. Рецепторы к IL-1 присутствуют в поджелудочной железе, щитовидной железе, в специфических клетках половых желез.

### *1.1.3. Рецепторы к цитокинам в нервной системе*

После того, как было установлено, что определённые цитокины способны вызывать выраженные эндокринные реакции, контролируемые нервной системой, появилось большое количество работ, свидетельствующих, что рецепторы к некоторым из этих цитокинов присутствуют в ЦНС. Эти данные были получены в последние годы благодаря использованию современных методов исследования (ауторадиография, иммуноауторадиография, *in situ* гистохимия, *in situ* гибридизация в комбинации с реакцией реверсии транскриптазо-полимеразной цепи). В результате установлено, что головной мозг содержит рецепторы (или соответствующую мРНК) к IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ , M-CSF и SCF. По всей видимости, наиболее изучены в этом плане рецепторы к IL-1. В частности, известно, что у взрослых крыс эти рецепторы главным образом сосредоточены в *gyrus dentatus* гиппокампа, гранулярных клетках мозжечка, нейронах гипоталамуса и коры. У мышей максимальная концентрация рецепторов к IL-1 обнаружена в гранулярных клетках *gyrus dentatus* гиппокампа, нейронах срединного шва, гипоталамусе, хориоидном сплетении. Для головного мозга человека характерно наличие наивысшей концентрации рецепторов данного типа в *gyrus dentatus* гиппокампа, а также в клетках астроглии. Рецепторы к IL-2 обнаружены в гиппокампе и молекулярном слое коры у крыс. Рецепторы к IL-4 описаны в головном мозге мышей, однако, их пространственное распределение пока не изучено. Головной мозг крыс содержит относительно большое количество рецепторов к IL-6. Максимальная их концентрация найдена в *gyrus dentatus* гиппокампа, в области CA1-CA4, дорсомедиальных и вентромедиальных отделах гипоталамуса, внутренней капсуле, зрительном тракте, пириформной коре, гранулярных клетках мозжечка, в стенках боковых желудочков. Этот же тип рецепторов имеется в гипоталамусе быков. Рецепторы к TNF $\alpha$  обнаружены в большом количестве в стволе мозга и мозжечке мышей. Специфические рецепторы к IFN- $\alpha$  найдены в нейронах и глиальных клетках ЦНС. Концентрация этих рецепторов сильно различается в разных отделах ЦНС; она максимальна в области гипоталамуса и минимальна в области спинного мозга. Интересно, что IFN- $\alpha$  ингибирует связывание опиоидных пептидов и налоксона мембранными рецепторами нейронов ЦНС. Единичные исследования свидетельствуют о наличии рецепторов к IFN- $\gamma$ , M-CSF и CSF в нейронах и астроцитах головного мозга человека.

Наряду с данными о наличии в головном мозге рецепторов к цитокинам, имеются сведения о существенном изменении их количества под действием эндотоксинов, глюкокортикоидов, а также после адреналектомии.

*1.2. Иммунные и нейроэндокринные регуляторы сосуществуют в лимфоидной, эндокринной и нервной тканях*

Для реализации реципрокных иммунонейроэндокринных эффектов необходимо, чтобы гормоны, нейромедиаторы и нейропептиды имели возможность вступать в непосредственный контакт с иммунными клетками. В свою очередь нейроэндокринные структуры должны подвергаться непосредственному воздействию продуктов активности иммунных клеток.

### *1.2.1. Нейроэндокринные регуляторы в лимфоидных органах*

В физиологических условиях иммунные клетки подвергаются воздействию регуляторных агентов, образующихся за пределами иммунной системы (Гордон и соавт., 1982). К таким агентам относятся гормоны, классические нейромедиаторы и нейропептиды. В то же время все иммунные органы имеют соответствующую иннервацию. Например, периваскулярные нервные сплетения лимфоидной ткани селезёнки посылают отдельные норадренергические волокна в просветы между окружающими их лимфоцитами, и многие из этих волокон образуют плотные контакты с иммунными клетками. Другой пример: отростки первичных сенсорных нейронов в очагах воспаления образуют контакты с Т-лимфоцитами.

В настоящее время известно, что иммунные клетки могут подвергаться воздействию гормонов и регуляторных пептидов, образующихся в самих иммунных клетках. В частности, пептиды, являющиеся дериватами проопиомеланокортина (ПОМК), такие, как АКТГ и  $\beta$ -эндорфин, продуцируются иммунными клетками. Человеческие лимфоциты, циркулирующие в периферической крови, стимулированные эндотоксином или инфицированные вирусом болезни Ньюкасла, а также мышинные макрофаги демонстрируют иммунореактивность к АКТГ и содержат соответствующую мРНК, что указывает на потенциальную способность этих клеток высвобождать АКТГ. Интересно, что регуляторный механизм продукции АКТГ человеческими лимфоцитами имеет аналогию с гипофизарным: описано стимулирующее действие кортикотропин-рилизинг-фактора и ингибирующее действие дексаметазона. Структура АКТГ и мРНК проопиомеланокортина мышинных лимфоцитов оказалась идентичной гипофизарной (Smith et al., 1990). Известно, что количества лимфоцитарного АКТГ не достаточны для стимуляции надпочечников у гипопиофизектомированных мышей и крыс.

Иммунные клетки также продуцируют небольшие количества гормона роста и пролактина. Образование гормона роста происходит в селезёночных клетках и моноцитах периферической крови. Продукция лимфоцитарного пролактина, представляющего собой структурный аналог гипофизарного пролактина, значительно возрастает после стимуляции лимфоцитов конканавалином А. *In situ*-гибридизация с крысиной ДНК пролактина приводит к связыванию с активированными мышинными лимфоцитами. Таким образом, пролактин может играть роль активного аутокринного или паракринного лимфоцитарного фактора.

Лимфоциты содержат мРНК тиротропного гормона (TSH) и осуществляют его продукцию. Тиротропин-рилизинг-гормон (TRH) стимулирует образование TSH в лимфоцитах. TRH в пикомолярной концентрации стимулирует образование антител *in vitro*; данный эффект блокируется TSH-антителами. Это означает, во-первых, что продукция лимфоцитарного TSH регулируется аналогично образованию гипофизарного TSH; во-вторых, что лимфоцитарный TSH обладает биологической активностью. Исследования клеток культуры человеческой лимфомы MOLT-4 показали, что эти клетки синтезируют TSH, структурно аналогичный TSH гипофиза. Синтез этого вещества усиливается под действием TRH и угнетается под действием трийодтиронина, аналогично тому, как это происходит в гипофизе.

Наблюдения на гипофизэктомированных животных показывают, что закономерным следствием удаления гипофиза является выраженный иммунный дефицит. Следовательно, аналоги гипофизарных гормонов, продуцируемые иммунными клетками, недостаточны для компенсации тех эффектов, которые гипофизарные гормоны оказывают на иммунные клетки.

Экспозиция лимфоцитов к вирусу болезни Ньюкасла или стимуляция бактериальным липополисахаридом *in vitro* индуцирует продукцию эндорфинов.  $\beta$ -эндорфин В-лимфоцитов, стимулированных липополисахаридом, вызывает гипотермию и ряд симптомов эндотоксического шока у мышей. Следовательно, лимфоцитарный  $\beta$ -эндорфин опосредует ряд важных патофизиологических реакций на эндотоксин. Установлено, что стимуляторами продукции  $\beta$ -эндорфина в человеческих В-лимфоцитах являются кортикотропин-рилизинг-фактор и аргинин-вазопрессин, причём механизм стимуляции включает промежуточное образование IL-1 в моноцитах. Таким образом, физиологическая активность лимфоцитарных и гипофизарных эндорфинов может регулироваться близкими механизмами, а эффекты эндорфинов могут являться основой важных физиологических и патофизиологических процессов.

В настоящее время происходит активное изучение распределения мРНК, кодирующей опиоидные пептиды, в клетках иммунной системы. В клетках селезёнки мышей обнаружена мРНК проопиомеланокортина (предшественника опиоидных пептидов). Однако в отношении лимфоцитов установлено, что мРНК проопиомеланокортина содержится в очень небольшой популяции этих клеток. Доказано, что лишь активированные Т-хелперы синтезируют мРНК предшественника энкефалинов препроэнкефалина, при этом процент активированных Т-хелперов, содержащих мРНК проопиомеланокортина, составляет 0.4%; примерно такой же процент этих клеток содержит мРНК IL-2 и IL-3. мРНК препроэнкефалина А обнаружена в тимоцитах и зрелых Т- и В-лимфоцитах; по-видимому, она участвует в активации лимфоцитов.

Тот факт, что регуляторные пептиды лимфоцитарного происхождения образуются в различных субпопуляциях иммунных клеток, предполагает, что *регуляторные пептиды могут принимать участие в механизмах иммунорегуляции с помощью паракринного или аутокринного действия*. Такое предположение справедливо, в частности, для вазоинтестинального пептида и вещества P, продуцируемых эозинофилами, а также высвобождающихся из нервных окончаний в иммунной ткани.

### *1.2.2. Цитокины в эндокринной и нервной системах*

#### *1.2.2.1. Цитокины в эндокринной системе*

Биологически активные вещества, образующиеся в иммунной системе, способны оказывать влияние на эндокринные структуры в качестве гуморальных сигналов. Некоторые цитокины либо постоянно, либо в определенных условиях обнаруживаются в эндокринных железах. В этом плане наиболее изученным цитокином является IL-6. Клетки аденогипофиза крыс и мышей обладают свойством спонтанно секретировать этот цитокин. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* установлено, что скорость секреции IL-6 возрастает под действием липополисахарида (LPS), IL-1 $\beta$ , TNF, кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP), интерферонов, простагландина E<sub>2</sub> и некоторых других веществ. Эти эффекты опосредуются цАМФ и другими внутриклеточными посредниками. Высвобождение IL-6 угнетается глюкокортикоидами. Недавно обнаружено, что клетки промежуточной и задней доли гипофиза также способны секретировать IL-6; LPS и IL-1 $\beta$  стимулируют высвобождение IL-6 и повышают содержание соответствующей мРНК в данных клетках. Это действие LPS и IL-1 $\beta$  ингибируется вазопрессином и окситоцином. Сравнительный анализ показывает, что передняя и задняя доли гипофиза в физиологических условиях высвобождают более значительные количества IL-6, чем медиобазальный отдел гипоталамуса и париетальная кора, но усиление высвобождения данного цитокина под влиянием эндотоксина может иметь место лишь в аденогипофизе и гипоталамусе.

В цитоплазматических гранулах клеток аденогипофиза обнаружены IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ , здесь они сосуществуют с тиротропным гормоном. Периферическое введение LPS приводит к повышению содержания этих цитокинов в передней доле гипофиза. Клетки аденогипофиза также содержат IL-8, концентрация которого возрастает под влиянием TNF $\alpha$ .

Надпочечники также являются железами внутренней секреции, в которых происходит образование цитокинов. Норадренергические хромоафинные клетки надпочечников содержат IL-1 (см. раздел 1.2.2.2). IL-6 продуцируется в клетках клубочковой зоны, высвобождение данного цитокина стимулирует целая группа веществ, среди которых IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ангиотензин II, АКТГ, в то же время ингибитор продукции IL-6 во многих типах

тканей дексаметазон не влияет на образование IL-6 в надпочечниках. Содержание IL-6 в клетках клубочковой зоны в 10 и более раз выше, чем в клетках пучковой и сетчатой зон. В надпочечниках взрослых людей сколько-нибудь существенных концентраций TNF $\alpha$  не обнаруживается, однако этот цитокин приблизительно в 50% случаев присутствует в небольших количествах у плода.

В щитовидной железе цитокины, по всей видимости, не образуются, за исключением ситуаций, связанных с аутоиммунным поражением железы. Культура ткани островков Лангерганса поджелудочной железы мыши способна к экспрессии мРНК TNF $\alpha$  в присутствии IL-1 $\beta$ .

Высоким содержанием IL-1 отличаются мужские половые железы. Установлено, что местом образования данного цитокина являются клетки Сертоли; кроме этого, под влиянием лютеинизирующего гормона происходит аккумуляция IL-1 $\beta$  в клетках Лейдига. В сперматоцитах обнаружено небольшое количество TNF $\alpha$  и соответствующей мРНК. Образование TNF $\alpha$  также происходит в тестикулярных макрофагах.

В исследованиях на грызунах установлено, что после инъекции LPS в яичниках и матке обнаруживается мРНК IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . После фармакологической индукции созревания фолликула и овуляции эта мРНК в больших количествах появляется в текальных интерстициальных клетках. Интересно, что содержание IL-1 в яйцеклетках и моноцитах периферической крови женщин меняется в соответствии с фазами полового цикла, причём максимальная концентрация данного цитокина соответствует лютеальной фазе (фаза жёлтого тела). У мышей IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  вырабатываются в интерстициальном слое растущих фолликулов; в жёлтом теле они присутствуют в гранулёзно-лютеальных клетках. Присутствие цитокинов (IL-1, IL-6, CSF-1, G-CSF, GM-CSF) продемонстрировано в культуре клеток поверхностного эпителия яичников человека. С помощью техники *in situ*-гибридизации обнаружена экспрессия мРНК IL-6 в яичниках после стимуляции гонадотропином, причём наивысший уровень мРНК соответствует периоду формирования капиллярной сети вокруг фолликула. В экспериментах на крысах установлено, что их яичники продуцируют IL-6, GM-CSF, IL-1 и TNF $\alpha$  во время овуляции и непосредственно перед ней, TNF $\alpha$  обнаружен в фолликулярной жидкости женщин, причём местом его образования являются гранулёзные клетки.

#### 1.2.2.2. Цитокины в нервной системе

Первыми клетками головного мозга, в которых была описана продукция цитокинов, являются астроциты и клетки микроглии. Лишь в последнее время в исследованиях *in vivo* и *in vitro* получены сведения о том, что нейроны также способны продуцировать некоторые цитокины, в частности, IL-1. В головном мозге постоянно присутствует большая группа цитокинов: IL-1, IL-1ra, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, TNF $\alpha$ , интерфероны. IL-1 $\alpha$

обнаружен в гиппокампе, стриатуме, таламусе, коре мозга мышей и кроликов. Головной мозг грызунов, кролика, кошки, человека содержит большое количество IL-1 $\beta$ . Данный цитокин найден в гиппокампе, мозжечке, обонятельных луковицах, коре, стриатуме, таламусе, гипоталамусе, стволе мозга, паутинной оболочке, сосудах мозга, *organum vasculosum laminae terminalis*. IL-1 $\alpha$  обнаружен в гиппокампе, мозжечке, паравентрикулярном ядре гипоталамуса крысы. Наличие IL-2 продемонстрировано в гиппокампе, стриатуме, коре, перегородке. По-видимому, единственным отделом головного мозга, содержащим IL-3, является мозжечок. Присутствие значительных количеств IL-6 выявлено в цереброспинальной жидкости, гиппокампе, передних отделах гипоталамуса, мозжечке, стриатуме, таламусе, неокортексе, ядре лицевого нерва. Гиппокамп и паравентрикулярное ядро гипоталамуса продуцируют IL-8. TNF $\alpha$  содержится в цереброспинальной жидкости, коре мозга, гиппокампе, таламусе, гипоталамусе, стриатуме, каудальной группе ядер шва, в области вентральной поверхности продолговатого мозга и моста, корешках спинного мозга грызунов, нейроэпителиальных клетках Пуркинью и нейронах мозжечка цыплёнка, эндимальных клетках морской свинки. Интерфероны продуцируются нейронами ядра лицевого нерва. В отдельных работах продемонстрировано наличие M-CSF, CSF-1, TGF $\beta$  в различных отделах головного мозга крыс и мышей.

Некоторые цитокины присутствуют и в периферической нервной системе. В частности, IFN- $\gamma$  обнаружен в субпопуляции первичных сенсорных клеток нервных ганглиев, в малых сенсорных нейронах ганглиев дорсальных корешков спинного мозга, в постсинаптических нейронах симпатической и парасимпатической нервной системы. В норадренергических хромаффинных клетках надпочечников содержится IL-1; этот цитокин высвобождается под влиянием резерпина. Экспрессия мРНК IL-1 $\alpha$  в надпочечниках возрастает после системного введения холиномиметиков. Аналогичным действием обладает бактериальный LPS. В симпатических ганглиях содержится IL-1 и соответствующая мРНК.

В литературе последних лет имеются данные о том, что концентрация некоторых цитокинов в головном мозге может значительно возрасти при энцефалопатиях, особенно, инфекционного происхождения. Эти данные представляют несомненный интерес для понимания роли цитокинов в патогенезе заболеваний мозга. Вместе с тем, весьма непросто определить, образуются ли цитокины в данных условиях в клетках головного мозга или в периферических иммунокомпетентных клетках; в большинстве случаев не ясно, участвуют ли локально выделяющиеся цитокины в регуляции иммунного ответа ЦНС путём направленного воздействия на нервные механизмы.

### 1.3. Влияние гормонов, нейромедиаторов и нейромодуляторов на иммунную систему

Первые данные, касающиеся нейроэндокринных влияний на иммунные функции, появились в начале XX столетия. Одним из основных в данной проблеме является вопрос о том, на каких уровнях иммунный ответ может регулироваться нейроэндокринными механизмами.

#### 1.3.1. Эндокринные влияния на иммунную систему

Первые исследования участия гормонов в иммунном ответе производились либо с помощью парентерального введения гормонов, их антагонистов, блокаторов, либо с помощью удаления или химического выключения эндокринных желез. Большое количество исследований свидетельствует о том, что введение гормонов может приводить к стимуляции или угнетению иммунного ответа, причём эффект зависит от вида и дозы гормона, способа и динамики введения. В целом *глюкокортикоиды, андрогены, прогестерон и АКТГ угнетают иммунный ответ in vivo; гормон роста, пролактин, трийодтиронин, тетраiodтиронин и инсулин стимулируют иммунный ответ.*

Данные, полученные в нескольких лабораториях (Ansar Ahmed & Talal, 1990; Lahita, 1990), показывают, что половые гормоны являются важными регуляторами иммунной системы. Половой диморфизм явно проявляется в отношении иммунной системы. Из клинической практики известно, что у женщин иммунный ответ имеет большую степень выраженности. Вместе с тем, женщины более подвержены аутоиммунным заболеваниям, в частности, системной красной волчанке. Сравнение концентрации в сыворотке крови самок и самцов различных видов экспериментальных животных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA показывает более высокий уровень этих веществ у самок; у последних также отмечается более выраженное и длительное антителообразование при стимуляции антигенами.

Фармакологическое изменение уровня концентрации эстрогена и тестостерона ведёт к изменению течения аутоиммунных заболеваний у экспериментальных животных. Показательны результаты исследований на модельных генетических линиях мышей с аутоиммунной патологией. Введение нафоксидина (препарат, блокирующий взаимодействие эстрогена с рецепторами) самкам мышей с модельной системной красной волчанкой (мыши NZB/W  $F_1$ ) оказывает выраженный положительный эффект. У мышей другой “волчаночной” линии (MRL *lpr/lpr*) эстроген, с одной стороны, усугубляет проявления гломерулонефрита, являющегося результатом поликлональной активации В-лимфоцитов, с другой стороны, тормозит развитие почечного васкулита и других проявлений патологии, возникающих вследствие активации Т-лимфоцитов. У самок мышей с экспериментальным диабетом метаболит тестостерона 5 $\alpha$ -дигидротестостерон предотвращает

щает деструкцию клеток островков Лангерганса и спонтанное развитие болезни.

Влияние половых гормонов на иммунную систему отчасти является непрямым и опосредуется тимусом. Гонадектомия у самцов и самок закономерно приводит к гиперплазии тимуса и других лимфоидных органов; заместительное введение  $5\alpha$ -дигидротестостерона самцам вызывает восстановление нормального веса тимуса. Если гонадектомии предшествует удаление тимуса, гипертрофии других лимфоидных органов не возникает. Синтетический аналог эстрогенов диэтилстилбестрол вызывает инволюцию тимуса у здоровых самок мышей. Эстрогены вызывают уменьшение количества тимоцитов типа  $CD4^+CD8^+$  (промежуточный фенотип недифференцированных Т-лимфоцитов в тимусе) у мышей; вместе с тем, активируется дифференцировка Т-лимфоцитов в селезёнке. Дифференцировка Т-лимфоцитов в селезёнке обычно обнаруживается лишь при особых состояниях: при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, в пожилом возрасте, при атимии у голых мышей. Следовательно, есть основания предполагать, что иммуномодулирующее действие эстрогенов отчасти проявляется благодаря их эффектам на уровне тимуса. Обнаруженная связь между эстрогенами и дифференцировкой Т-лимфоцитов вне тимуса способна помочь в объяснении патогенеза ряда аутоиммунных заболеваний у женщин.

Другим механизмом эстрогенной модуляции аутоиммунных процессов может быть влияние на продукцию аутоантител. Известно, что особая популяция В-лимфоцитов ( $CD5^+$ ) продуцирует аутоантитела, в том числе обладающие реактивностью к бромированным мышинным эритроцитам (Br-ME). Ansar Ahmed et al. (1989) обнаружили увеличение продукции анти-Br-ME антител у самок и кастрированных самцов мышей после имплантации пилюли с эстрогеном. Интересно, что данный эффект не сопровождался ростом количества В-лимфоцитов или  $CD5^+$  В-лимфоцитов. Поликлональная секреция иммуноглобулинов мононуклеарными клетками периферической крови в ответ на появление митогенов усиливается под действием эстрогенов, но угнетается под действием тестостерона; данный эффект связывают со снижением активности Т-суппрессоров. Под влиянием эстрогенов в лимфоцитах, активированных конканавалином А, возрастает продукция мРНК IFN- $\gamma$ . Как известно, INF- $\gamma$  участвует в дифференцировке В-лимфоцитов, регулируя механизм включения изотипа иммуноглобулина. Таким образом, половые стероиды способны оказывать не прямое действие (через Т-лимфоциты) на механизмы образования антител В-лимфоцитами.

Гипофизектомия угнетает гемопоэз и пролиферацию иммунных клеток и вызывает атрофию лимфатических органов и прогрессирующее угнетение всех иммунных функций. Вместе с тем, у гипофизектомизированных животных повышена восприимчивость к инфекционным заболеваниям (Edwards et al., 1991).

Линии мышей Snell-Bagg и Ames, имеющие наследственную гипофизарную карликовость, страдают от выраженной задержки развития лимфоидных органов, что выражается в инволюции тимуса, селезёнки и лимфатических узлов, лимфопении, снижении иммунных реакций на митогены. Морфологическое состояние лимфоидной ткани и иммунные реакции у этих животных могут частично восстанавливаться после регулярного введения гормона роста и тироксина.

В эксперименте состояние гипофизэктомированных животных, страдающих от иммунодефицита, может быть восстановлено с помощью гормона роста, плацентарных лактогенов и пролактина. Бромкриптин, являющийся дофаминовым агонистом и специфически блокирующий секрецию пролактина в гипофизе, вызывает иммунодефицит. На этом фоне заместительная терапия пролактином способствует восстановлению нормальной активации макрофагов при инфекциях и повышает иммунный статус. Пролактин также стимулирует показатели иммунной системы у здоровых животных. В лимфоцитах, пролиферация которых усилена с помощью митогенов, происходит повышение экспрессии мРНК пролактина. Механизм иммуностимулирующего влияния пролактина изучается. Антитела к пролактину ингибируют пролиферацию лимфоцитов при действии Т- и В-митогенов. Clevenger et al. (1990) показали, что в присутствии IL-2 происходит транслокация пролактина в ядро клетки, причём ядерный пролактин необходим для пролиферации Т-лимфоцитов, индуцированной IL-2. В клонированных Т-лимфоцитах для последовательной экспрессии генов, регулирующих переход клетки в S-фазу клеточного цикла, требуются и пролактин, и IL-2. И в нормальных лимфоцитах, и в клетках лимфомы транскрипция гена, регулирующего рост клетки, стимулируется пролактином. Таким образом, пролактин может выполнять роль фактора, регулирующего пролиферативную реакцию Т-лимфоцитов, индуцируемую IL-2.

Пролактин является митогеном лимфоцитов овариэктомированных крыс; данный эффект не проявляется на лимфоцитах крыс-самцов или овариэктомированных самок, прошедших заместительную терапию эстрогеном. После инкубации с пролактином в клетках селезёнки овариэктомированных крыс возрастает продукция IL-2 и экспрессия IL-2-рецепторов. Эти эффекты проявляются лишь в условиях низких концентраций эстрогена и пролактина плазмы. Следовательно, концентрация этих гормонов является критическим условием, определяющим лимфоцитарную реактивность к пролактину, возможно, через изменение экспрессии пролактиновых рецепторов.

После того, как было выявлено иммунодепрессивное и противовоспалительное действие глюкокортикоидов, была сформулирована гипотеза о том, что механизм угнетения иммунных механизмов при стрессе заключается в высвобождении АКТГ из гипофиза и в последующем выбросе глю-

кортикоидов из надпочечников. Хотя данная гипотеза в последние годы была существенно пересмотрена, получены данные, подтверждающие важную роль оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Нарушение образования кортикотропин-рилизинг-фактора (CRF), приводящее к снижению активности этой оси, играет важную роль в патогенезе экспериментального артрита у самок крыс линии Lewis (LEW/N). Болезнь, возникающая при введении липополисахаридного компонента мембраны стрептококка, представляет собой аутоиммунный процесс, аналогичный ревматоидному полиартриту человека. Заместительная терапия синтетическим глюкокортикоидным препаратом дексаметазоном эффективно предотвращает возникновение экспериментального артрита. Генетически близкая крысам LEW/N линия Fisher 344/N отличается нормальной продукцией CRF в гипоталамусе. У самок данной линии экспериментальный артрит развивается исключительно после введения блокаторов глюкокортикоидов (в частности, RU-486). Таким образом, ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники играет важную роль в физиологических механизмах предотвращения аутоиммунных заболеваний.

Значение функции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники также продемонстрировано в другой модели аутоиммунного заболевания – экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЕАЕ). Эта модель позволяет изучать особенности заболеваний, протекающих с демиелинизацией нервных волокон в ЦНС, в частности, множественного склероза. Для индукции ЕАЕ у крыс обычно используют введение гомогенатов спинного мозга. Заболевание выражается в преходящем параличе передних конечностей, после чего большинство животных спонтанно выздоравливает. Развитие ЕАЕ сопровождается быстрым ростом уровня глюкокортикоидов. Адреналектомизированные крысы, как правило, погибают от ЕАЕ; если же такие животные получают кортикостерон в период, предшествующий индукции ЕАЕ, они выздоравливают. Следовательно, высокий уровень концентрации глюкокортикоидов является неременным условием выздоровления крыс от ЕАЕ.

Таким образом, функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси играет важную роль в модуляции иммунных функций, в частности, в механизмах резистентности к аутоиммунным заболеваниям. Рассмотрим некоторые механизмы иммуномодулирующего действия глюкокортикоидов и АКТГ.

Хорошо известное иммунодепрессантное действие глюкокортикоидов включает лизис лимфоцитов, угнетение их функций, а также пространственное перераспределение лимфоцитов. Выраженность эффектов глюкокортикоидов зависит от:

1. Вида животного. Существуют кортизол-резистентные и кортизол-чувствительные виды. К первым относятся морская свинка, обезьяны, человек; ко вторым – крыса, мышь, кролик.

2. Типа лимфоцита, его функции, локализации, зрелости и уровня иммунологической активации.

Существует обратная зависимость между уровнем эндогенных глюкокортикоидов в плазме и весом селезёнки, количеством ядерных клеток и клеток, секретирующих иммуноглобулины. Введение экзогенных глюкокортикоидов, в особенности, в высоких дозах, вызывает инволюцию тимуса и уменьшение количества лимфоцитов в тимусе, селезёнке и периферической крови. Незрелые Т-лимфоциты из коркового слоя тимуса и незрелые В-лимфоциты активно лизируются под действием глюкокортикоидов, тогда как зрелые Т-лимфоциты (из мозгового слоя) и В-лимфоциты отличаются устойчивостью к данному воздействию. Инфузия преднизолона вызывает характерное пространственное перераспределение лимфоцитов из крови – в костный мозг, параллельно снижается содержание клеток в лимфоузлах, нарушается миграция лимфоцитов через высокий эндотелий вен. Таким образом, глюкокортикоиды индуцируют гибель отдельной популяции Т- и В-лимфоцитов и вызывают изменения в циркуляции и миграции лимфоцитов.

Природные и синтетические глюкокортикоиды тормозят пролиферацию Т-лимфоцитов и продукцию IL-1 в макрофагах *in vitro*, причём данный эффект опосредуется цитоплазматическими рецепторами к глюкокортикоидам. В присутствии глюкокортикоидов в активированных Т-лимфоцитах уменьшается продукция IL-2, но возрастает продукция IL-4. Характер влияния глюкокортикоидов на Т-лимфоциты может зависеть от присутствия макрофагов. Во всяком случае это касается Т-хелперов, активность которых угнетается глюкокортикоидами; данный эффект в присутствии активированных макрофагов или их продуктов не проявляется. Кортикостероиды также способны стимулировать дифференцировку человеческих В-лимфоцитов *in vitro*. В целом, комплекс эффектов глюкокортикоидов, обнаруженный *in vitro*, свидетельствует о том, что далеко не все иммунодепрессивные эффекты глюкокортикоидов, наблюдаемые *in vivo*, объясняются гибелью клеток и лимфопенией.

Важным регулятором активности глюкокортикоидов и выработки лимфокинов *in vivo* может быть дегидроэпиандростерон (DHEA) – стероидный гормон надпочечников, способный блокировать влияние глюкокортикоидов на продукцию IL-2 и IL-4 *in vitro* и *in vivo* (Blauer et al., 1991). Физиологическая роль данного гормона пока практически не изучена. Он продуцируется надпочечниками в ответ на стимуляцию АКТГ и является промежуточным продуктом синтеза тестостерона и эстрадиола. В 1993 г. Araneo et al. показали, что DHEA способен восстанавливать чувствитель-

ность стареющей иммунной системы к специфическим антигенам. В настоящее время активно проводятся исследования, целью которых является выяснение механизмов иммуномодулирующего действия ДНЕА.

Хорошо известное угнетающее действие глюкокортикоидов на иммунные и воспалительные реакции нашло широкое применение в клинической практике. Однако данное действие является фармакологическим эффектом экзогенных глюкокортикоидов. Значительно меньше известно о влиянии на иммунные функции колебаний концентрации эндогенных глюкокортикоидов. В отдельных исследованиях на адреналектомированных и стрессированных мышцах установлена чёткая обратная корреляция между колебаниями концентрации эндогенных глюкокортикоидов в крови и содержанием в селезёнке В-лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулины. Поскольку большинство иммунных реакций основано на взаимодействии между Т- и В-лимфоцитами, можно сделать заключение о влиянии функции оси гипофиз-надпочечники на уровень активности иммунной системы.

АКТГ сам по себе демонстрирует иммунорегуляторные свойства, не связанные со стимуляцией выброса глюкокортикоидов надпочечниками. Этот гормон *in vitro* снижает выработку селезёночными клетками антител и IFN- $\gamma$ . АКТГ является гормоном, требующимся для угнетения продукции антител; подобными свойствами не обладает ни  $\alpha$ -меланотропин, ни  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующий гормон ( $\alpha$ -MSH), являющийся фрагментом молекулы АКТГ (АКТГ<sub>1-13</sub>), ни АКТГ<sub>18-39</sub>, хотя все они обладают стероидогенной активностью. Секреция IgM В-лимфоцитами *in vitro* повышается под влиянием АКТГ даже в отсутствие липополисахарида. Кроме этого, АКТГ совместно с IL-5 способен стимулировать пролиферацию В-клеток на поздних стадиях иммунной реакции. Однако введение АКТГ адреналектомированной мыши не влияет на последующую продукцию антител селезёночными клетками *in vitro*. Активность природных клеток-киллеров у свиней возрастает под действием АКТГ, однако данное действие АКТГ не проявляется *in vitro*. По всей видимости, данный эффект АКТГ является непрямым, он может быть опосредован снижением продукции кортикотропин-рилизинг-фактора.

Установлено, что  $\alpha$ -MSH вызывает более выраженное угнетение миграции лимфоцитов в ответ на действие IL-1 и других хемотактических агентов и более эффективное предотвращение спонтанной активации нейтрофилов, чем АКТГ. Способность  $\alpha$ -MSH блокировать некоторые эффекты IL-1 предполагает возможную роль этого вещества как супрессора иммунных ответов.

Гипофизарным гормоном-иммуностимулятором является гормон роста. Этот гормон не только усиливает иммунный ответ, но и замедляет процесс старения иммунной системы. В исследованиях на различных видах

животных установлено, что дефицит гормона роста приводит к изменению морфологии и уменьшению количества клеток в первичных и вторичных лимфоидных органах. Данная аномалия поддается коррекции с помощью введения экзогенного гормона роста и тироксина. Предполагается, что гормон роста играет важную роль в нормальном развитии иммунной системы. Известна особая линия карликовых мышей DW/J с инволюцией тимуса, ассоциируемой с уменьшением содержания двойных прогениторов зрелых Т-лимфоцитов: CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>. Введение гормона роста нормализует морфологию тимуса и увеличивает количество этих клеток. Следовательно, гормон роста контролирует нормальное развитие Т-лимфоцитов в тимусе. Гормон роста обладает способностью восстанавливать антителообразование, клеточные реакции и активность природных киллеров у гипопитуитарных животных и у животных с дефицитом соматотропного гормона. У пациентов с дефицитом гормона роста обнаруживается снижение соотношения CD4/CD8 (Т-хелперы / Т-супрессоры, киллеры), увеличение количества циркулирующих В-лимфоцитов, нарушение реакций на аллоантиген и снижение активности природных киллеров.

Иммуностимулирующее действие гормона роста хорошо проявляется у старых животных. Известно, что данный гормон стимулирует синтез продукта ретикулаума вилочковой железы тимулина у старых собак. После имплантации ткани аденомы гипофиза, секретирующей гормон роста и пролактин, старым крысам у них восстанавливается морфология тимуса, клеточная пролиферация клеток селезенки при воздействии конканавалина А и продукция IL-2.

Под действием гормона роста макрофаги и нейтрофилы начинают вырабатывать анионы супероксида, и данный эффект блокируется антителами к соматотропину. Это действие гормона роста может играть важную роль при инфекциях. Во всяком случае, данный гормон сохраняет жизнь гипопитуитарных животных, зараженных *S. typhimurium*. Показательно, что *in vitro* макрофаги, взятые у интактных животных, способны убить приблизительно в два раза больше *S. typhimurium*, чем макрофаги гипопитуитарных животных; бактерицидные механизмы в организме последних эффективно восстанавливаются под влиянием гормона роста и интерферонов. Представленные сведения показывают, что гормон роста является важным регулятором иммунной функции.

Повышение иммунных реакций селезеночных клеток на воздействие антигенов обнаружено *in vitro* в присутствии физиологических (наномолярных) концентраций тиротропного гормона (TSH). Тиреоидные гормоны также обладают иммуномодулирующим действием. Тиреоидэктомия у крыс приводит к потере веса лимфоидных органов, уменьшению числа циркулирующих лимфоцитов, угнетению антителообразования и пролиферативных реакций. Заместительное введение тироксина и трийодтиронина

нормализует данные проявления иммунных нарушений. Тироксин восстанавливает активность природных клеток-киллеров у старых мышей. Поскольку данный эффект тироксина не проявляется *in vitro*, независимо от присутствия IL-2 и интерферонов, он, по всей видимости, является непрямым.

Иммуномодулирующие эффекты обнаружены у нейрогормонов вазопрессина и окситоцина. Аргинин-вазопрессин и в меньшей степени окситоцин вызывают усиленное образование интерферонов в клетках селезёнки мышей, подвергнутых воздействию стафилококкового энтеротоксина А *in vitro*. Данный эффект аналогичен действию IL-2, он реализуется через лимфоцитарные рецепторы к вазопрессину. Участие окситоцина в регуляции иммунных функций было постулировано после того, как в экстрактах из тимуса человека был обнаружен данный нейрогормон и его белковый носитель нейрофизин (Geenen et al., 1986). Молекулярный вес и биологическая активность окситоцина и нейрофизина из тимуса оказались полностью соответствующими питуитарным формам данных пептидов. Уровень концентрации окситоцина в тимусе значительно выше, чем в циркулирующей крови; он несколько снижается с возрастом. С помощью иммуногистохимических методов показано, что окситоцин локализован в эпителиальных клетках тимуса с аргинин-вазопрессином и IL-1.

### 1.3.2. Нервные влияния на иммунную систему

В настоящее время накапливается всё больше данных, показывающих, что иммунная система не является полностью автономной, но подвержена регулирующим влияниям со стороны ЦНС. Изменения иммунных функций обнаруживаются в ходе различных поведенческих реакций, под действием стрессорных стимулов. Известны два основных способа взаимодействия ЦНС с периферическими органами, в том числе с органами иммунной системы:

- 1) нейроэндокринный – через ось гипоталамус-гипофиз-периферический орган-мишень;
- 2) с помощью вегетативной нервной системы – через нервные волокна, оканчивающиеся в органах иммунной системы.

Наличие определённого влияния нервной системы на характер и выраженность иммунных реакций прежде всего следует из работ, посвящённых изучению физиологических эффектов вегетативной нервной системы. Импульсы из ЦНС достигают иммунной ткани через посредство двухнейронной вегетативной цепочки. Началом цепочки служит преганглионарный нейрон, расположенный в ЦНС и образующий синаптический контакт с ганглионарным нейроном. Ганглионарный нейрон посылает аксон непосредственно к органу-мишени и в случае иммунной системы образует прямые контакты с клетками, расположенными в лимфоидных органах. Симпатические ганглио-

нарные клетки используют в качестве основного нейромедиатора норадреналин. Первичные и вторичные лимфоидные органы, включая их паренхиму, отличаются богатой норадренергической и пептидергической иннервацией, принимающей участие в реализации модулирующего влияния нервной системы на иммунные реакции (Felten et al., 1992).

Ранние работы, посвящённые изучению иннервации лимфоидной ткани, фокусировались, главным образом, на сети норадренергических волокон в селезёнке. Эта сеть расположена в гладких мышцах сосудистой стенки, трабекулах и капсуле. Было сделано заключение, что норадренергические волокна селезёнки регулируют натяжение капсулы, сосудистый тонус и кровоток. Впоследствии установлено, что симпатическая иннервация селезёнки и других лимфоидных органов включает также норадренергические волокна, которые проникают в области паренхимы, не содержащие сосудов и гладких мышц. Сделано предположение о том, что клетки иммунной системы могут служить мишенями для норадреналина, высвобождающегося из симпатических волокон.

Рассмотрим некоторые особенности симпатической и парасимпатической иннервации первичных и вторичных лимфоидных органов.

*Первичные лимфоидные органы.* Иннервация тканей, ответственных за развитие лимфоцитов и моноцитов, изучена с помощью световой и электронной микроскопии. В костном мозге обнаружены миелинизированные и немиелинизированные нервные волокна. Норадренергические волокна поступают и разветвляются в костном мозге по ходу артерий, они могут оказывать влияние на гемопоэз и миграцию клеток. Иммуногистохимические исследования показали, что сеть норадренергических волокон распределяется среди гемопоэтических и лимфопоэтических клеток в веществе костного мозга. Фабрициева сумка, орган цыплят, формирующий В-лимфоциты, также иннервируется норадренергическими волокнами, с относительно скудной иннервацией лимфоидных фолликулов и интенсивной иннервацией подслизистого и мышечного отделов органа. Функциональная роль норадренергической иннервации костного мозга исследована Maestroni et al. (1992). Одним из популярных способов радикальной химической симпатической блокады является использование нейротоксина 6-гидроксидофамина (6-OHDA). Такая блокада приводит к увеличению количества лейкоцитов в периферической крови после сингенной пересадки костного мозга, аналогичная реакция наблюдается при введении  $\alpha_1$ -адренергических антагонистов. Эти данные имеют несомненную клиническую значимость, в особенности при трансплантации костного мозга.

Сеть норадренергических волокон обнаружена в тимусе. Волокна расположены в виде сплетений в подкапсульной, корковой и кортикомозговой области, по ходу кровеносных сосудов и междолевой перегородки. Из этих сплетений выходит большое количество ответвлений в направлении па-

ренхимы коркового слоя, оканчивающихся вблизи тимоцитов. Наиболее густая сеть норадренергических волокон присутствует в поверхностных корковых отделах и по ходу сосудов на границе коркового и мозгового слоя. Отдельные волокна, расположенные вблизи кровеносных сосудов, имеются и в мозговом веществе. Источник симпатических волокон тимуса установлен с помощью техники ретроградных меток; им являются нейроны ганглиев верхней шейной симпатической цепочки, каудальнее Т<sub>3</sub>. Таким образом, симпатическая иннервация тимуса является постганглионарной. В симпатических постганглионарных волокнах тимуса норадреналин колокализован с нейропептидом Y. Для выяснения функциональной роли норадренергической иннервации тимуса производили опыты с имплантацией тимусных рудиментов голдой мыши в переднюю камеру обоих глаз сингенных мышей (Singh, 1985). Перед имплантацией у мышей-реципиентов производили унилатеральное удаление верхних шейных ганглиев, чтобы исключить симпатическую иннервацию одного глаза. Оказалось, что трансплантат десимпатизированного глаза отличается большим размером и количеством клеток, что указывает на ингибирующее действие норадренергических волокон на рост и миграцию тимоцитов. Адренергические агонисты стимулируют экспрессию маркеров дифференцировки тимоцитов (Thy-1, TL и др.). Химическая симпатическая денервация тимуса с помощью 6-OHDA приводит к усиленной пролиферации тимоцитов.

Попытки выявления и описания распределения холинергических волокон в тимусе дали противоречивые результаты. Данные о возможном существовании холинергических проекций из некоторых ядер ствола мозга (*n. retrofacialis*, *n. ambiguus* и др.) ставятся под сомнение другими исследователями и требуют точного экспериментального подтверждения.

*Вторичные лимфоидные органы.* Иммуногистохимические исследования показали наличие многочисленных норадренергических волокон, входящих в селезёнку по ходу селезёночной артерии. Далее норадренергические волокна следуют по ходу капсулярной и трабекулярной системы сосудов и поступают в паренхиму органа. Некоторые норадренергические волокна распределяются в паренхиме периартериолярного лимфатического футляра, где они подходят к Т-лимфоцитам, а также следуют по ходу макрофагальной зоны маргинального синуса. Маргинальная зона вообще богата норадренергическими волокнами, многие из которых проникают в области, расположенные вдали от кровеносных сосудов и гладких мышц. Некоторые волокна подходят к фолликулам, но очень немногие из них проникают внутрь фолликулярных зон сосредоточения В-лимфоцитов. Большое количество норадренергических волокон расположено в красной пульпе селезёнки, особенно в области трабекул и венозных сплетений. Главными источниками симпатической иннервации селезёнки являются

*gangl. mesentericum superius* и *gangl. coeliacum*. Электронномикроскопические исследования показали, что норадренергические окончания в селезёнке образуют контакты с лимфоцитами и макрофагами. Эти контакты (“аппозиции”) пространственно более тесные, чем синапсы норадренергических волокон с гладкими мышцами или миокардиальными волокнами; они являются самыми тесными нейроэффektorными контактами, известными где-либо на периферии.

Иммуногистохимически в селезёнке обнаружено небольшое количество холинергических структур, однако холинергическая иннервация данного органа, по всей видимости, незначительна. В этом плане показательно практически полное отсутствие активной холинацетил-трансферазы в селезёнке.

Шейные, брыжеечные, подколенные лимфатические узлы, Пфейеровы бляжки и лимфоидная ткань аппендикса в целом характеризуются тем же паттерном иннервации, что и селезёнка. Норадренергические волокна входят в лимфоузлы вместе с кровеносными сосудами и далее распределяются в мозговом веществе среди различных популяций лимфоцитов и макрофагов и в субкапсулярной области. Эти волокна участвуют в иннервации кортикальной и паракортикальной области, где расположено большое количество Т-лимфоцитов; небольшое число волокон подходит к фолликулам, содержащим В-лимфоциты. Норадренергические волокна в лимфоидной ткани кишечника распределяются в зонах скопления Т-лимфоцитов и в *lamina propria*, включая внутреннюю область локализации иммуноглобулин-секретирующих плазматических клеток на люминальной поверхности; эти волокна, как правило, не обнаруживаются в области В-лимфоцитарных фолликулов. В лимфатических узлах обнаруживается крайне скудная холинергическая иннервация, функциональная роль которой уточняется.

Химическая симпатическая блокада 6-гидроксидофамином даёт наилучшие результаты, если применяется в неонатальном периоде. Известно, что в результате такой блокады резко усиливаются иммунные реакции на многие антигены. Аналогичный эффект прослеживается на взрослых крысах после хирургической денервации селезёнки, однако химическая симпатическая блокада у взрослых животных часто приводит к противоположному результату – угнетению иммунных реакций.

В чём же могут состоять механизмы реакций иммунной системы на химическую блокаду симпатической регуляции? Установлено, что химическая денервация у новорожденных мышей вызывает рост числа клеток, секретирующих иммуноглобулины в селезёнке, но не получающих у взрослых животных дополнительной антигенной стимуляции. Так как использование 6-гидроксидофамин приводит к непрерывному разрушению симпатических нервных окончаний, это свидетельствует о том, что в дан-

ных условиях происходит непрерывный рост активности В-лимфоцитов в селезёнке, лишённой симпатической иннервации. Такое заключение хорошо согласуется с данными о стимулирующем влиянии симпатоектомии на активность клеток, продуцирующих антитела у иммунизированных животных. Основная трудность в объяснении таких результатов заключается в том, что 6-гидроксидофамин, введённый новорожденным животным, разрушает не только симпатические волокна в периферических органах, но и центральные норадренергические нейроны, поэтому остаётся нерешённым вопрос о том, какой из этих двух механизмов оказывает влияние на функцию В-клеток. Всё же использование 6-гидроксидофамина показывает реальную возможность участия центральных норадренергических и симпатических механизмов в иммунорегуляции.

Влияние парасимпатической нервной системы на иммунные процессы изучено крайне недостаточно. В отдельных работах, выполненных в данном аспекте, выявлены эффекты парасимпатических агентов на образование антител и цитотоксичность.

Активными модуляторами иммунных реакций являются регуляторные пептиды. Многие нейропептиды присутствуют в нервных волокнах, иннервирующих первичные и вторичные иммунные органы, и оказывают прямое влияние на иммунную реактивность. Один из нейропептидов - нейропептид Y сосуществует с норадреналином в нервных окончаниях в селезёнке и тимусе. Другие нейропептиды, в частности, вазоинтестинальный пептид (VIP) и субстанция P (SP), присутствуют в ненорадренергических нервных волокнах, расположенных вблизи кровеносных сосудов, трабекул и в паренхиме селезёнки. Анализ влияний нейропептидов на течение воспалительного и иммунного процесса показывает, что многие из них способны модулировать активность лимфоцитов.

В селезёнке, лимфатических узлах, тимусе, лимфоидной ткани кишечника присутствует большое количество нервных волокон, содержащих субстанцию P. Повышенное содержание данного пептида в тканях при хроническом воспалении и его выраженные эффекты на уровне клеток, участвующих в воспалительных реакциях, предполагают роль субстанции P как нейрорегулятора воспалительного процесса. Субстанция P вызывает вазодилатацию и повышение проницаемости сосудистой стенки, потенцирует действие вазоактивных аминов (в частности, гистамина), усиливает фагоцитоз нейтрофилов, индуцирует образование IL-1, TNF $\alpha$  и IL-6 в моноцитах. Предполагается, что субстанция P является индуктором ранних локальных и системных защитных реакций при воспалении и повреждении тканей.

Субстанция P также участвует в регуляции клеточных и гуморальных реакций при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Повреждение нервных волокон, содержащих субстанцию P, капсаицином приводит к ослаб-

лению реакции образования антител в тесте с введением овечьих эритроцитов. Заместительное введение субстанции Р вызывает восстановление нормальной реакции. Селективное выключение SP-ергических нервных волокон, иннервирующих подколенные лимфатические узлы, у крыс Lewis/N благоприятно сказывается на течении экспериментального аутоиммунного артрита. Сохранение SP-ергических волокон, иннервирующих суставы, ведёт к усилению проявлений воспаления при данном заболевании, разрушение их с помощью капсаицина уменьшает воспалительную реакцию в повреждённых суставах. Таким образом, при ревматоидном артрите субстанция Р оказывает влияние на течение заболевания как на уровне вторичных лимфоидных органов (лимфатических узлов), так и непосредственно в месте воспаления (суставы).

Существующие представления о роли субстанции Р подтверждены и расширены благодаря исследованиям *in vitro*. Показано, что данный пептид влияет на активность Т- и В-лимфоцитов, вызывает пролиферацию Т-лимфоцитов. Данные эффекты субстанции Р блокируются её нефункциональными аналогами, что свидетельствует о рецепторном механизме реализации эффектов. Под влиянием субстанции Р в человеческих Т-лимфоцитах периферической крови усиливается образование IL-2 и соответствующей мРНК. Этот пептид значительно усиливает продукцию поликлонального IgA в Пфейеровых бляжках и брыжеечных лимфоузлах *in vitro*, образование IgM изменяется менее значительно, продукция IgG не изменяется. Данные о том, что субстанция Р стимулирует продукцию IgA и IgM клетками чистых линий В-лимфом в присутствии липополисахарида предполагает прямую стимуляцию секреции иммуноглобулинов В-лимфоцитами.

Другой нейропептид - соматостатин - в целом оказывает на иммунные реакции действие, противоположное эффектам субстанции Р. Данный пептид угнетает пролиферацию Т-лимфоцитов, тормозит реакцию образования IFN- $\gamma$ , наблюдающуюся в ответ на введение митогена Т-лимфоцитов стафилококкового энтеротоксина А. Соматостатин в концентрации  $10^{-7}$  М и ниже угнетает образование *in vitro* поликлональных иммуноглобулинов IgA и IgM лимфоцитами Пфейеровых бляжек, селезёнки и брыжеечных лимфоузлов. Таким образом, субстанция Р и соматостатин участвуют в изотип-специфической и органоспецифической регуляции лимфоцитарной дифференцировки *in vitro*, что предполагает роль этих пептидов как нейрофизиологических регуляторов тканеспецифического синтеза лимфоцитов определённого изотипа.

Ещё одним активным иммуномодулятором является вазоинтестинальный пептид (VIP). Этот нейропептид первоначально был обнаружен в больших количествах в ЦНС и нервных волокнах кишечника. Иммуногистохимические исследования показали наличие большого количества VIP-

ергических нервных волокон в коре, субкапсулярной области и септальных зонах мозгового вещества тимуса, после чего появилась гипотеза о возможной роли VIP в созревании Т-лимфоцитов. Возможно, VIP участвует и в развитии В-лимфоцитов, во всяком случае в фабрициевой сумке цыплят нервные волокна, содержащие VIP, проходят в тесной ассоциации с В-лимфоцитами и макрофагами. VIP-иммунореактивность обнаружена в сплетениях нервных волокон Пфайеровых бляшек вблизи кровеносных сосудов в ассоциации со специализированными эндотелиальными клетками. В экспериментах *in vitro* показано, что VIP тормозит пролиферативную реакцию лимфоцитов на Т-митогены, тогда как пролиферативная реакция на В-митогены не изменяется. Данный пептид также оказывает влияние на движение и локализацию Т-лимфоцитов через модуляцию взаимодействия этих клеток с эндотелием посткапиллярных венул. После инкубации *in vitro* клеток брыжеечных лимфоузлов с VIP, приводящей к интернализации лимфоцитарных VIP-рецепторов, отмечается снижение миграции лимфоцитов в Пфайеровы бляжки и брыжеечные лимфоузлы *in vivo*, хотя интенсивность миграции в селезёнку не изменяется. Следовательно, VIP способен регулировать миграцию лимфоцитов в брыжеечные лимфоузлы и лимфоидную ткань кишечника.

Важную роль в регуляции иммунных функций играют опиоидные пептиды. Первоначально было обнаружено, что при действии стрессорных факторов параллельно с ростом уровня АКТГ возрастает уровень  $\beta$ -эндорфина. В процессе поиска структур-мишеней для этого пептида внимание было сосредоточено на клетках иммунной системы. В некоторых исследованиях было показано, что снижение активности клеток-киллеров при стрессе может быть предотвращено с помощью блокатора опиатных рецепторов налоксона. Полученные данные позволили предположить существование особого опиоидного механизма иммунной регуляции на уровне околосинаптического серого вещества головного мозга (Shavit et al., 1984). Основная сложность в интерпретации результатов заключается в том, что следствием стимуляции центральных опиоидергических механизмов может быть комплексная активация нескольких эфферентных каналов, в том числе симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

В исследованиях *in vitro* было показано, что  $\beta$ -эндорфин усиливает пролиферативную реакцию клеток селезёнки на воздействие конканавалина А. Остаётся неясным, реализуется ли данный эффект через специфические опиатные рецепторы, поскольку опиатный антагонист налоксон не способен эффективно его блокировать.  $\beta$ -эндорфин способен частично блокировать реакцию пролиферации лимфоцитов, возникающую под действием простагландина  $E_1$ . Опиоидные пептиды оказывают влияние и на другие иммунные реакции. Мет-энкефалин и  $\alpha$ -эндорфин (но не  $\beta$ - и не  $\gamma$ -

эндорфин) угнетают антителообразование в клетках селезёнки мышей. Данный эффект  $\alpha$ -эндорфина блокируется налоксоном и  $\beta$ -эндорфином. Хорошо изученная реакция образования IL-1 в макрофагах костного мозга под влиянием липополисахарида усиливается в присутствии  $\beta$ -эндорфина. Эффект  $\beta$ -эндорфина блокируется налоксоном, хотя последний, сам по себе, угнетает продукцию IL-1.  $\beta$ -эндорфин стимулирует образование IFN- $\gamma$  и повышает активность природных киллеров *in vitro*, однако он тормозит продукцию хемотактического фактора в Т-лимфоцитах. Более того, существует гипотеза о том, что опиоидные пептиды могут сами использоваться в качестве хемотактических факторов, поскольку в их присутствии возрастает миграция Т-лимфоцитов человека *in vitro*.

Энкефалины могут принимать участие в воспалительных реакциях, стимулируя миграцию нейтрофилов и образование в них анионов супероксида. Эффект опосредуется снижением активности нейтральной пептидазы 24.11. Эта пептидаза также известна как CD10 или общий антиген острой лимфобластной лейкемии. Экспрессия данного антигена происходит на нормальных лимфоидных прогениторах, нейтрофилах и лимфобластных клетках при лейкемии. Таким образом, CD10 может служить важным посредником эффектов энкефалинов.

Одним из приёмов, используемых с целью изучения взаимодействий ЦНС с иммунной системой *in vivo*, является интрацеребровентрикулярное введение веществ, оказывающих влияние на передачу информации из ЦНС к иммунным органам на периферии. Например, введение гликопротеина gp120 вируса иммунодефицита человека в латеральные желудочки мозга крыс в 61% случаев приводит к продукции IL-1 в головном мозге. Данный эффект сопровождается повышением концентрации кортикостероидов в плазме и угнетению периферических иммунных реакций. Для сравнения: ни одна из перечисленных реакций не наблюдается после внутривенного введения gp120. На основании полученных результатов можно предположить, что вирусный продукт gp120 индуцирует появление специфического сигнала в ЦНС, который через посредство IL-1 приводит к выходу на периферию веществ, оказывающих влияние на иммунные функции (Sundar et al., 1991).

Кроме исследований, связанных с воздействием эндогенных регуляторов на иммунные функции, имеется ряд работ, показывающих, что непосредственные экспериментальные воздействия на головной мозг (в частности, электролитическое разрушение или электростимуляция структур головного мозга) могут приводить к изменению иммунных реакций. Преходящие или стойкие изменения иммунитета наблюдаются после разрушения специфических областей мозга, в особенности гипоталамуса и лимбической системы (Felten et al., 1991). После локального электролитического разрушения переднего гипоталамуса наблюдается инволюция тимуса и

преходящее снижение клеточной пролиферации в селезёнке при стимуляции конканавалином А. Выключение адгерентных макрофагальных супрессоров восстанавливает нормальную пролиферативную реакцию на конканавалин А, что предполагает реализацию влияния ЦНС через данную популяцию клеток-супрессоров селезёнки. Повреждение туберофундибулярной области гипоталамуса вызывает резкое снижение активности природных киллеров. Локальные разрушения некоторых районов миндалевидного комплекса и гиппокампа вызывают рост количества тимоцитов и клеток селезёнки, увеличивают выраженность их пролиферативной реакции на конканавалин А; одновременно возрастает продукция антител (IgG, IgA, IgM) в ответ на введение яичного альбумина. Локальные повреждения в латеральной области перегородки приводят к снижению образования антител. Эти исследования предполагают существование специфических областей мозга, способных модулировать иммунную активность. На выраженность иммунного ответа влияют также стресс, циркадные ритмы и др. Всё это свидетельствует о влиянии на иммунные функции процессов, интегрируемых на уровне ЦНС.

Иммунные реакции могут быть компонентами условных рефлексов. При этом вырабатываются условные рефлексы особого вида, которые можно назвать иммунными условными рефлексами. Один из таких условных рефлексов описан в публикации Ader & Cohen (1975). Физиологически нейтральное вещество сахарин, добавляемое в питьевую воду, сочетали с инъекцией токсичного иммунодепрессивного агента циклофосфида. В этой экспериментальной схеме сахарин является условным, а циклофосфид – безусловным раздражителем. После выработки условного рефлекса изолированное использование сахарина вызывает у животных “извращение вкуса”, выражающееся в резком уменьшении потребления сахарина. Иммунизация таких животных овечьими эритроцитами перед повторным изолированным использованием сахарина приводит как к уменьшению потребления сахарина, так и к угнетению иммунного ответа. Таким образом, животные демонстрировали условные рефлексы и на токсическое, и на иммунодепрессивное действие циклофосфида. Существуют и другие примеры выработки иммунных условных рефлексов, включающие образование антител под действием Т-независимого антигена, образование цитотоксических Т-клеток после пересадки чужеродной ткани, разнообразные изменения активности клеток-киллеров. В качестве безусловного раздражителя при образовании иммунных условных рефлексов в последнее время часто используют антилимфоцитарную сыворотку и поли-І:С (вещество, стимулирующее активность клеток-киллеров).

Установлено, что с помощью условного рефлекса можно существенно затормозить прогрессирование генетического аутоиммунного заболевания у новозеландской линии мышей NZB x NZW F<sub>1</sub> (Ader & Cohen, 1982). Вы-

работка условного рефлекса на нейтральный раздражитель уменьшает протеинурию и продлевает жизнь мышей, когда действие нейтрального раздражителя применяется в период появления лимфопролиферативного аутоиммунного состояния. В данном случае условный рефлекс может эффективно заменить собой значительные количества препаратов-иммунодепрессантов, что делает подобные исследования крайне интересными и перспективными для клиники.

Иммунные реакции, возникающие под действием инфекций или опухолей, как правило, отличаются более высокой смертностью, если параллельно действуют стрессорные факторы. Специальные исследования показывают, что последние обычно обладают иммунодепрессантным действием (Folch & Waksman, 1974). На основании таких исследований появилось не вполне правильное представление о том, что любые стрессорные факторы всегда вредны для иммунной системы. Однако, с появлением сведений о возможности противоположного, стимулирующего влияния стресса на иммунные функции стало понятным, что стрессорные факторы обычно являются всего лишь небольшой составной частью совместно действующих факторов, которые определяют исход. Например, Vlecha et al. (1982) изучали влияния различных стрессорных агентов на две иммунные реакции: замедленную гиперчувствительность к овечьим эритроцитам (1) и контактную чувствительность к динитрохлорбензену (2). Имобилизационный или холодовой стресс угнетает реакцию 1 типа, но усиливает реакцию 2 типа. Тепловой стресс усиливает обе реакции. Из этих экспериментов следуют два важных заключения:

1) один и тот же стрессорный агент, в зависимости от конкретной ситуации, способен либо усиливать, либо тормозить иммунные реакции;

2) природа и качество стрессорного агента являются важными факторами, определяющими изменения иммунной реактивности.

Другими факторами, определяющими иммунную реактивность, являются интенсивность, длительность действия стрессорного агента, соотношения динамики действия антигена и стрессора. В частности, пролиферативные реакции на Т-клеточный митоген конканавалин А и В-клеточный митоген липополисахарид угнетаются при кратковременном (до 10 дней) действии ежедневного стрессирующего звукового раздражителя; если тот же раздражитель используется длительно (в течение 25-35 дней и более), пролиферативные реакции усиливаются. Контактная чувствительность мышинных лимфоцитов возрастает, если ей предшествует холодовое воздействие, если же холодовой стресс действует после контактного воздействия, контактная чувствительность снижается. Таким образом, направленность изменения иммунной функции зависит от соотношения времени воздействия стрессорного и иммунизирующего агентов. Объяснением данного явления могут быть изменения секреции сигнальных молекул нерв-

ными клетками и экспрессии рецепторов к ним в иммунных клетках под влиянием стресса.

Исследования стрессорных эффектов на характеристики иммунного ответа ясно показывают, что психосоциальные факторы влияют на иммунную систему. Одним из таких факторов является возможность избегания. Пролиферативная реакция лимфоцитов периферической крови крыс под действием фитогемагглютинина или конканавалина А оказывается сниженной в течение 24 часов после неизбежного шока; данный феномен отсутствует у животных, не подвергающихся шоку или удачно избежавших шок. Выраженные влияния на иммунную реактивность оказывают раннее отлучение от матери, неблагоприятные условия жизни в раннем возрасте, чрезмерное количество особей в жилом помещении, шум. В наблюдениях на людях удалось продемонстрировать различные влияния на иммунные реакции депрессии, экзаменационного стресса, смерти супруга и пр. В 1991 г. Cohen et al. показали, что психический стресс коррелирует с ростом заболеваемости респираторными вирусными инфекциями. В этом большом исследовании также изучалось влияние других факторов: совместного проживания с инфицированными, наличия вредных привычек (курение, употребление алкоголя), характера питания и пр. Установлено, что эти факторы не оказывают влияния ни на заболеваемость, ни на некоторые личностные характеристики (экстро-, интроверсия, самооценка, самоконтроль). Оказалось, что стресс не оказывает влияния на уровень лейкоцитов при инфекции и на титр антивирусных иммуноглобулинов IgG и IgA. Для того, чтобы понять механизмы влияния психического стресса на антивирусную иммунорезистентность, необходимо детальное изучение других, более тонких показателей, в частности, вирус-специфической пролиферации лимфоцитов.

### *1.3.3. Влияние нейроэндокринных агентов на иммунные механизмы*

В предыдущих разделах содержатся данные о том, что гормоны, нейромедиаторы и нейропептиды способны оказывать влияние на активность иммунной системы. Приведённые данные показывают, что это влияние выражается в воздействии либо на пролиферацию иммунных клеток, либо на конечные эффекторные механизмы (в частности, на образование антител, на уровень активности цитотоксических клеток). Влияние иммунной системы на образование специфических эффекторных клеток и молекул может осуществляться на различных уровнях: от самых общих процессов, таких, как промежуточный обмен в иммунных клетках, до более специфических механизмов, таких, как выбор клеток для распознавания широкого набора антигенов и продукция цитокинов, стимулирующих рост и дифференцировку лимфоидных клеток. Кроме этого, эффективность иммунной реакции зависит от регуляции таких процессов, как пролиферация клеток с

низким аффинитетом к антигену, взаимодействие между иммунными клетками и их мишенями, параметры мобильности, миграции и депонирования этих клеток. Рассмотрим эффекты гормонов, нейромедиаторов и нейромодуляторов на некоторые из этих процессов.

#### *1.3.3.1. Промежуточный обмен и внутриклеточная передача сигнала в иммунных клетках*

Нейроэндокринные сигналы способны оказывать влияние на регуляцию метаболизма иммунных клеток и концентрацию вторых посредников, используемых для внутриклеточной передачи сигнала (в частности, цАМФ). Эти механизмы обладают высокой чувствительностью к нейроэндокринным регуляторам вследствие некоторых особенностей иммунных процессов. Одна из этих особенностей заключается в том, что число, морфологические характеристики и активность иммунных клеток зависят от нутриентов и факторов роста. Например, во время формирования иммунной реакции добавочные клетки отвечают за надлежащую презентацию антигена лимфоцитам; после получения этой информации последние трансформируются в бласты и подвергаются клональной экспансии. Данный и другие иммунные процессы, такие как фагоцитоз и клеточная миграция, требуют высокого уровня метаболического обеспечения. Поскольку лимфоциты являются единственным типом клеток, нуждающимся в пролиферации и достижении массы, необходимой для выполнения их специфических функций, они особенно чувствительны к нейроэндокринным агентам, регулирующим промежуточный обмен.

Гормонами, нейромедиаторами и нейромодуляторами для внутриклеточной передачи сигнала используются два основных пути: в первом пути в качестве второго посредника применяются цАМФ, во втором – инозитол 1,4,5-трифосфат ( $IP_3$ ) и диацилглицерол (DAG). Эти же два пути используются для передачи внутрь клетки сигнала многих цитокинов, антигенов и митогенов, активирующих специфические рецепторы на мембране иммунных клеток. Например, присоединение антигена к специфическим рецепторам Т-лимфоцитов или аппликация IL-2 в культуру клеток, рост которых зависит от концентрации IL-2, приводит к активации фосфолипазы С и продукции внутриклеточных вторых посредников -  $IP_3$  и DAG. Известно также, что антигенный рецептор Т-клеток, так же, как интерлейкиновые рецепторы, использует G-протеины в качестве первичного передатчика сигнала к усилительному каскаду. До сих пор не установлено, являются ли эти G-протеины специфическими или они также используются гормональными рецепторами, однако есть определённые основания предполагать, что нейроэндокринные и иммунные агенты могут использовать одни и те же механизмы для внутриклеточной передачи сигнала. Это важное предположение нуждается в экспериментальном подтверждении, поскольку

данные, говорящие в его пользу, пока весьма малочисленны и фрагментарны. Вместе с тем, данный аспект представляет особый теоретический и практический интерес. Это связано с тем, что возможность общего использования одних и тех же внутриклеточных сигналов гормонами, классическими нейромедиаторами, нейропептидами и иммунными лигандами даёт молекулярную основу для синергизма или антагонизма влияний нейроэндокринных и иммунных агентов на характеристики иммунного ответа. Кроме этого, конвергенция различных типов стимулов, не использующих один и тот же внутриклеточный сигнальный путь, также может являться основой для взаимодействия между иммунными и нейро-эндокринными агентами. Например, стимуляция определённых мембранных рецепторов Т-лимфоцитов приводит к активации фосфоинозитидного сигнального пути и не влияет на уровень цАМФ. Однако если на этом фоне возникает рост концентрации цАМФ внутри клетки при дополнительной стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов, ответная реакция Т-лимфоцитов существенно меняется. Поскольку рост внутриклеточной концентрации цАМФ тормозит пролиферацию, в данной ситуации обычный пролиферативный ответ оказывается значительно ослабленным.

Таким образом, ответная реакция лимфоцитов после распознавания антигена или индуцируемая цитокинами зависит от особенностей соотношения между различными внутриклеточными путями передачи сигнала, которые активируются как данными агентами, так и нейроэндокринными лигандами, образующимися в определённых физиологических или патофизиологических состояниях.

#### *1.3.3.2. Негативный и позитивный отбор лимфоцитов в онтогенезе*

В процессе онтогенеза предшественники Т-лимфоцитов, осуществляющие процессинг рецепторов с высоким аффинитетом к аутоантигенам, уничтожаются (негативный отбор); созревают и превращаются в Т-лимфоциты лишь те их предшественники, в которых идёт процессинг рецепторов с низким аффинитетом к аутоантигенам (позитивный отбор). Процесс отбора лимфоцитов происходит главным образом в тимусе. В основе негативного отбора лежит механизм запрограммированной гибели клеток, получивший название *апоптоза*. Происходящее при апоптозе селективное уничтожение наиболее реактивных предшественников лимфоцитов является базисом для толерантности к аутоантигенам. К апоптозу приводит стимуляция рецепторов Т-клеток в незрелых тимоцитах. Совершенно аналогичный феномен наблюдается и при воздействии на эти клетки глюкокортикоидов. Однако интересно, что апоптоз не возникает, если два эти фактора действуют одновременно. Недавно было установлено, что эпителиальные клетки тимуса способны продуцировать стероиды. Глюкокортикоиды, продуцируемые тимусом, могут предотвращать апоптоз, вы-

зываемый стимуляцией тех рецепторов Т-клеток в эпителии тимуса, которые характеризуются низким аффинитетом к аутоантигенам. На этом основании возникла популярная сегодня гипотеза о том, что глюкокортикоиды являются фактором позитивного отбора в тимусе. В дополнение к этой гипотезе активно разрабатывается положение о том, что стероиды, попадающие в системный кровоток из надпочечников в пренатальном периоде, также могут участвовать в негативном и позитивном отборе.

В тимусе образуются и нейропептиды. Для некоторых из них, в частности, для окситоцина и вазопрессина, предполагается участие в механизмах отбора и дифференцировки тимоцитов.

#### *1.3.3.3. Участие в механизмах иммуноспецифичности*

Специфичность иммунного ответа на антиген основывается на стимуляции тех лимфоцитов, которые имеют высокоаффинные рецепторы к данному антигену. Однако другие процессы, развивающиеся во время иммунного ответа, способны оказывать определённое влияние на его специфичность. К таким процессам можно, в частности, отнести связывание антигена клетками, осуществляющими экспрессию рецепторов с низким аффинитетом, а также поликлональную стимуляцию клеток определёнными цитокинами. Существуют механизмы, благодаря которым гормоны и нейромедиаторы могут способствовать большей специфичности иммунной реакции. Основой таких механизмов являются выраженные эффекты этих агентов на уровне клеток иммунной системы, находящихся в состоянии функционального покоя или на уровне активированных клеток. Эти эффекты зависят от стадии иммунной реакции, во время которой высвобождаются нейроэндокринные медиаторы. Поскольку данный аспект связан с участием нейроэндокринных механизмов в иммунорегуляции, он будет подробно обсуждаться в разделе 2.3.

#### *1.3.3.4. Рециркуляция и выход в ткани иммунных клеток*

Циркуляция иммунных клеток, их движение внутри лимфоидных структур и выход в ткани являются необходимыми для эффективного иммунного ответа. Нейроэндокринные агенты способны оказывать влияние на эти процессы.

Под влиянием катехоламинов происходит активный выход лимфоцитов и гранулоцитов из селезёнки. У иммунизированных животных адреналин вызывает селективное высвобождение из этого органа клеток, продуцирующих антитела. Нейропептиды, содержащиеся в нервных окончаниях в лимфоидных органах и в других тканях, где может развиваться иммунный ответ, также способны оказывать влияние на движение и миграцию иммунных клеток. Введение VIP снижает количество лимфоцитов, выходящих из лимфатических узлов в эфферентный лимфоток. В многочислен-

ных исследованиях *in vitro* установлено, что многие нейропептиды (VIP, субстанция P, бомбезин, аргинин-вазопрессин,  $\beta$ -эндорфин, энкефалины) влияют на мобильность мононуклеарных клеток.

T- и В-лимфоциты осуществляют экспрессию большего количества рецепторов к нейропептидам (в частности, к субстанции P и соматостатину), когда они находятся в лимфоидных тканях, чем когда они циркулируют в крови. Вопрос о соотношении интенсивности экспрессии нейропептидных рецепторов и функциональных свойств лимфоцитов лишь недавно начал подвергаться серьёзному анализу. Оказалось, снижение экспрессии рецепторов к VIP T-лимфоцитами тормозит выход последних в ткани. Создаётся впечатление, что количество рецепторов к нейропептидам в лимфоцитах изменяется таким образом, чтобы создать условия для повышения чувствительности этих клеток к нейропептидам в тех регионах, где лимфоциты преимущественно подвергаются воздействию этих веществ.

#### *1.3.3.5. Регуляция экспрессии генов образования цитокинов и рецепторов к ним*

Нейроэндокринные агенты способны оказывать влияние на образование многих лимфокинов и монокинов, необходимых для дифференцировки, трансформации, клональной экспансии и экспрессии рецепторов иммунными клетками. В этом плане наиболее многочисленные данные касаются глюкокортикоидов и их эффектов на образование IL-1, IL-2, IL-4, TNF $\alpha$ , CSF и интерферонов. Эти данные показывают, что продукция всех упомянутых цитокинов, за исключением IL-4, угнетается глюкокортикоидами. До сих пор проводились лишь единичные исследования гормональных влияний на экспрессию иммунными клетками рецепторов к лимфокинам и монокинам. Глюкокортикоиды вызывают экспрессию рецепторов к IL-1 преимущественно в В-клетках. Дексаметазон не влияет на число и аффинность рецепторов к IL-2. Концентрация мРНК рецепторов к IL-6 снижается под действием глюкокортикоидов. В отношении других гормонов известно, что инсулин снижает скорость образования в моноцитах TNF и TNF-рецепторов; пролактин стимулирует образование рецепторов к IL-2 в клетках селезёнки.

Есть данные о том, что некоторые нейромедиаторы и нейропептиды оказывают влияние на продукцию цитокинов. В частности, норадреналин ингибирует образование IL-1, в то время как агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов стимулируют высвобождение TNF макрофагами. Высвобождение из лейкоцитов периферической крови человека IFN $\gamma$  тормозится соматостатином и VIP; субстанции P и K стимулируют высвобождение IL-1, TNF и IL-6, субстанция P дополнительно стимулирует активность IL-2. В некоторых исследованиях обнаружено влияние нейромедиаторов и нейропептидов на экспрессию рецепторов к цитокинам в иммун-

ных клетках. Адреналин и соматостатин угнетают экспрессию рецепторов к TNF в моноцитах; агонисты  $\beta$ -адренорецепторов вызывают уменьшение числа рецепторов к IL-2 в лимфоцитах; субстанция P стимулирует экспрессию рецепторов к IL-2 в лимфоидной ткани кишечника.

#### *1.3.3.6. Взаимодействия иммунных клеток и ауторегуляторные механизмы иммунного ответа*

Хорошо известно, что Т-лимфоциты распознают антиген, когда последний находится на поверхности клетки в комбинации с аутомаркерами, принадлежащими к группе молекул, известных как *главный комплекс гистосовместимости* (МНС). Например, цитотоксические Т-клетки распознают антиген лишь в том случае, если он присутствует в комбинации с молекулами МНС определённого класса (класс I), Т-хелперы – распознают только комбинацию антигена с молекулами МНС класса II. Таким образом, распознавание молекул МНС является критическим для презентации антигена, а также для эффективной коммуникации между различными типами иммунных клеток и их мишеней.

Установлено, что гормоны могут прямо или опосредованно влиять на экспрессию молекул МНС I и II класса иммунными клетками и клетками-мишенями. В частности, вызываемая цитокинами экспрессия в макрофагах МНС I и II класса находится под регулирующим влиянием глюкокортикоидов. Классические нейромедиаторы и нейропептиды также оказывают влияние на экспрессию МНС. Так, норадреналин и VIP способны тормозить экспрессию молекул МНС II класса клетками, презентирующими антиген в мозге.

Для эффективного иммунного ответа должно соблюдаться надлежащее количественное соотношение между иммунными клетками различных типов, например, между хелперами ( $CD4^+$ ) и цитотоксическими ( $CD8^+$ ) Т-лимфоцитами. Как было показано выше, на это соотношение оказывают влияние глюкокортикоиды и нейромедиаторы симпатической нервной системы.

Регуляторные взаимодействия между антителами различных классов также находятся под модулирующими влияниями нейроэндокринных агентов. На соотношение между IgM и IgG могут влиять глюкокортикоиды. Субстанция P стимулирует образование IgM и IgA; VIP и соматостатин оказывают противоположное действие.

В настоящее время хорошо изучены особенности молекулярного строения антигенов и антител. В частности, известно, что в молекуле антитела имеются так называемые *идиотипы*. Это участки молекулы, расположенные в месте или в непосредственной близости от места связи с антигеном, отвечающие за “запуск” процесса образования других антител (имеющих в своей структуре антиидиотипы). Взаимодействия между

идиотипами и антиидиотипами формируют основу для тонких механизмов ауторегуляции иммунного ответа, обычно называемых идиотипической сетью. Степень связей внутри такой сети также находится под влиянием нейроэндокринных агентов, поскольку, как уже показано выше, количество клеток, секретирующих антитела ограничивается глюкокортикоидами и нейромедиаторами симпатической нервной системы.

#### *1.4. Влияние продуктов иммунных клеток на нейроэндокринные механизмы*

Из материалов, представленных выше, следует, что гормоны, классические нейромедиаторы и нейропептиды оказывают влияние на иммунные функции. В настоящем разделе рассматриваются данные, свидетельствующие, что это влияние является реципрокным, поскольку продукты иммунных клеток также способны влиять на нейроэндокринные механизмы. Положительно ответить на вопрос о существовании таких обратных влияний можно, прежде всего, изучая способность агентов, высвобождающихся из иммунных клеток при их стимуляции *in vitro*, индуцировать нейроэндокринные эффекты *in vivo*.

Ещё в 70-е годы было показано, что вытяжки из культур лимфоцитов, подвергшихся стимуляции аллогеном или митогеном, стимулируют выход в кровь АКТГ и кортикостерона. Очевидно, эти вытяжки содержат какие-то биологически активные вещества, стимулирующие выброс гормонов. Такие вещества обозначаются общим термином: глюкокортикоид-повышающие факторы (*glucocorticoid-increasing factors*). Тот факт, что 1 миллион лимфоцитов после стимуляции в культуре вырабатывает количество факторов роста глюкокортикоидов, достаточное для многократного роста концентрации АКТГ и кортикостерона в крови у интактных животных, иллюстрирует их потенциальные возможности. Кроме этого, в данном тесте обнаружено значительное снижение содержания норадреналина в гипоталамусе.

В последние годы, с появлением препаратов чистых цитокинов, в подобных тестах стали исследовать способность этих веществ оказывать влияние на эндокринные и нервные процессы.

##### *1.4.1. Влияние продуктов иммунных клеток на эндокринные механизмы*

Наиболее изученным примером влияния цитокинов на эндокринные функции является способность IL-1 стимулировать активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники. В экспериментах на крысах и мышях установлено, что как очищенная природная, так и синтетическая форма IL-1 стимулируют выход в кровь АКТГ и кортикостерона. Кроме этого показа-

но, что IL-1 является медиатором изменений концентрации глюкокортикоидов, наблюдающихся при воздействии на организм некоторых вирусов. Данный эффект IL-1, по всей видимости, является специфическим, поскольку не сопровождается параллельными изменениями концентрации других гормонов стресса (соматотропного гормона, пролактина,  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона). После инъекции IL-1 концентрация катехоламинов в крови лишь умеренно повышается.

Получены данные о том, что IL-6, TNF $\alpha$  и интерфероны, в том числе, образующиеся в ткани мозга, также способны стимулировать ось гипофиз-надпочечники. При сравнении выраженности стимулирующего влияния IL-1, IL-6 и TNF $\alpha$  на функцию гипофизарно-надпочечниковой оси оказалось, что наиболее сильным стимулирующим действием обладает IL-1. Ещё одним фактором, умеренно повышающим *in vivo* уровень концентрации кортикостерона плазмы, является фракция 5 тимозина.

Центральное влияние интерферонов на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси неоднозначно. В ряде работ показано, что интерфероны, в особенности IFN- $\alpha$ , стимулируют секрецию АКТГ через индукцию образования кортикотропин-рилизинг-фактора (CRF) в гипоталамусе. Интрацеребровентрикулярное введение IFN- $\alpha$  приводит к повышению уровня глюкокортикоидов плазмы и к супрессии активности природных киллеров в селезёнке. Эти эффекты блокируются налоксоном и антагонистами CRF. Следовательно, мозговая фракция IFN- $\alpha$  стимулирует функцию оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники через взаимодействие с центральными опиатными рецепторами, что ведёт к супрессии цитотоксичности природных киллеров. С другой стороны, при внутрибрюшинном введении IFN- $\alpha$  или его локальном введении в паравентрикулярное ядро гипоталамуса отмечается снижение функции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Накоплено большое количество клинических и экспериментальных свидетельств существования прямого стимулирующего эффекта интерферонов на секреторную функцию коры надпочечников. В этом смысле интерфероны близки АКТГ и меланоцит-стимулирующему гормону, что объясняется их структурной гомологией.

После первых успешных работ, подтвердивших способность лимфокинов и монокинов оказывать влияние на активность оси гипофиз-надпочечники, появилось довольно большое количество аналогичных исследований других нейроэндокринных механизмов. В частности, выяснено, что IL-1, TNF и IL-6 оказывают угнетающее влияние на функцию оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. В отношении влияния цитокинов на ось гипоталамус-гипофиз-половые железы показано, что IL-1 вызывает уменьшение концентрации ЛГРГ и лютеинизирующего гормона лишь в тех случаях, когда цитокин вводится центрально. Это позволяет прийти к

заклучению, что действие IL-1 на уровень концентрации лютеинизирующего гормона плазмы реализуется через структуры ЦНС. Дополнительно к этому IL-1 способен оказывать и непосредственное, прямое действие на гонады, приводящее к изменению образования половых стероидов (как будет показано ниже). Наконец, IL-1 повышает уровень пролактина и гормона роста, причём данный эффект развивается лишь при интрацеребровентрикулярном введении цитокина.

Хотя все эти данные получены в фармакологических экспериментах, они дают важную информацию о возможных физиологических нейроэндокринных эффектах цитокинов, т.к. исследования проводились *in vivo*. Вместе с тем, большой интерес представляют результаты работ *in vitro*. Эти результаты иногда противоречивы и с трудом поддаются однозначной интерпретации. Однако работы, проведённые *in vitro*, позволяют сделать ряд заключений. В частности, можно сделать вывод о том, что IL-1, IL-2, IL-6, TNF $\alpha$ , интерфероны способны оказывать прямое действие на клетки гипофиза. IL-1 стимулирует образование АКТГ, гормона роста, тиротропного гормона, лютеинизирующего гормона, тормозит образование пролактина и фолликулостимулирующего гормона в культуре клеток передней доли гипофиза. Этот же цитокин стимулирует высвобождение вазопрессина и окситоцина из культуры клеток нейрогипофиза. IL-2 стимулирует образование АКТГ в культуре клеток передней доли гипофиза. IL-6 стимулирует в культуре клеток передней доли гипофиза образование пролактина, гормона роста и лютеинизирующего гормона, но не оказывает влияния на образование АКТГ. TNF $\alpha$  стимулирует образование АКТГ, пролактина и гонадотропинов в культуре гипофизарных клеток; эффект данного цитокина на образование гормона роста неоднозначен. IFN $\gamma$  угнетает высвобождение гормона роста и АКТГ из культуры клеток гипофиза.

Действие цитокинов на функцию надпочечников изучалось, главным образом, *in vitro*, поскольку основной целью было определить существование и характерные особенности прямого действия цитокинов. Результаты исследований показывают, что IL-1, IL-2 и IL-6 могут стимулировать высвобождение глюкокортикоидов. В то же время эффект цитокинов на секрецию альдостерона, наблюдающийся *in vivo* и *in vitro*, противоположен. Внутривенное введение IL-1 крысам вызывает значительное повышение концентрации альдостерона и АКТГ в крови. В то же время при воздействии IL-1 и TNF на культуру клеток надпочечника наблюдается угнетение секреции альдостерона, вызванной ангиотензином и АКТГ.

К настоящему времени выполнено большое количество исследований на грызунах, а также клинических наблюдений на человеке, показывающих способность цитокинов оказывать влияние на функцию щитовидной желе-

зы. Эти результаты однозначно показывают, что IL-1 и TNF $\alpha$  угнетают образование гормонов щитовидной железы *in vivo* и *in vitro*.

Эффекты цитокинов на эндокринную функцию поджелудочной железы с трудом поддаются изучению из-за выраженной метаболической активности некоторых цитокинов (см. раздел 1.4.3). В то же время результаты экспериментов *in vitro* противоречивы. В частности, одни авторы сообщают, что IL-1 способен, в зависимости от дозы, либо стимулировать, либо угнетать высвобождение инсулина из изолированных островков Лангерганса крысы. В экспериментах с использованием изолированной перфузируемой поджелудочной железы установлено, что IL-1 повышает выброс инсулина в ответ на гипергликемию, а также стимулирует секрецию глюкагона независимо от концентрации глюкозы и инсулина. Другие авторы обнаружили угнетение секреторной функции  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток островков Лангерганса под влиянием IL-1, TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$ . В исследовании на изолированных островках Лангерганса человека показано, что IL-1, TNF и IL-6 угнетают высвобождение инсулина в ответ на повышение концентрации глюкозы и практически полностью блокируют базальное высвобождение глюкагона. Однако правильная интерпретация этих результатов должна учитывать цитотоксические свойства некоторых из этих цитокинов, проявляющиеся *in vitro*.

В ряде работ изучались влияния IL-1, IL-2 и TNF на функцию половых желез. В условиях *in vitro* установлено, что IL-1 стимулирует высвобождение прогестерона, а TNF оказывает противоположное действие. Оба эти цитокина угнетают образование эстрадиола, индуцируемое гонадотропином. IL-1 и IL-2 угнетают индуцируемый гонадотропином синтез тестостерона. IL-2 и IFN $\gamma$  тормозят образование тестостерона в изолированных клетках Лейдига, вызываемое лютеинизирующим гормоном. TNF стимулирует секрецию тестостерона *in vitro*, но угнетает образование этого гормона *in vivo*. Интересно, что питательная среда из клеточной культуры макрофагов способна угнетать образование тестостерона в клетках Лейдига *in vitro*.

В настоящем разделе рассмотрены главным образом эффекты цитокинов на культуры клеток эндокринных желез. Такие исследования обычно предпринимаются с целью получить доказательства прямого действия цитокинов на образование гормонов. Однако необходимо заметить, что действие цитокинов обычно проявляется как паракринное, и вещества этого класса могут действовать как факторы роста и оказывать неспецифическое влияние на клеточный метаболизм. Таким образом, описанные эффекты не могут интерпретироваться как “эндокринное действие” цитокинов. Действительно, они могут проявляться при локальном образовании цитокинов в тканях, например, при воспалительных или аутоиммунных процессах. В противоположность этому, данные, полученные *in vivo*, ясно показывают, что некото-

рые цитокины выполняют роль коммуникативных веществ, передающих информацию от иммунной к эндокринной системе и обратно.

Кроме цитокинов, на нейроэндокринные процессы могут оказывать влияние и другие потенциальные иммунные мессенджеры, такие, как гистамин, серотонин и его предшественники, выделяющиеся при некоторых иммунных процессах, пептиды-аналоги гипофизарных гормонов, образующиеся в лимфоидных клетках при их стимуляции, а также гормоны тимуса. Другими кандидатами на эту роль являются антитела. Во всяком случае известно, что определённая часть молекулы иммуноглобулина (Fc-локус) демонстрирует способность к рецепторному связыванию клетками аденогипофиза, продуцирующими АКТГ. Даже некоторые специфические антитела способны оказывать влияние на эндокринную систему. В частности, антитела к гормонам имеют общие характеристики с гормональными рецепторами, поэтому антиидиотипические антитела могут действовать как лиганд, представляя собой своеобразный стереоспецифический “образ” гормона. Такой механизм объясняет появление антигормональных аутоантител и антител к антигормональным рецепторам при различных аутоиммунных заболеваниях. Известно, что антитела существенно изменяют действие гормона, например, вследствие изменения аффинитета гормона к его переносчику, защиты гормона от ферментативной деградации или стабилизации определённой конформации молекулы.

#### *1.4.2. Влияние продуктов иммунных клеток на нервную систему*

Исследования эффектов лимфокинов и монокинов на нейроэндокринные механизмы показывают, что эти вещества способны оказывать прямое и непрямое действие на функции нервной системы. Первоначально были обнаружены изменения активности нейронов и обмена специфических нейромедиаторов, таких как норадреналин, в дискретных отделах гипоталамуса и других областях головного мозга, протекающие параллельно с развитием иммунного ответа. Эти данные указывают на существование двусторонних связей между иммунной и нервной системами (Zalcman et al., 1991).

##### *1.4.2.1. Влияние цитокинов на образование гипоталамических релизинг-факторов*

Данные о влиянии цитокинов на скорость образования релизинг-гормонов в гипоталамусе немногочисленны. Одним из гипоталамических релизинг-факторов, на скорость образования которых оказывают влияние цитокины, является кортикотропин-релизинг-гормон. Показано, что IL-1 как при системном введении, так и при аппликациях *in vitro* стимулирует образование кортикотропин-релизинг-гормона в гипоталамусе. В последнее время стало известно, что системное введение IL-1 приводит к повы-

шению содержания мРНК кортикотропин-рилизинг-гормона в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Этот же цитокин при интрацеребровентрикулярном введении вызывает угнетение образования рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) в срединном возвышении. Внутривенное введение  $TNF\alpha$  ведёт к торможению образования тиротропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе крыс.

#### *1.4.2.2. Влияние цитокинов на нейромедиаторные системы и активность нейронов ЦНС*

Эффекты цитокинов на уровне нейромедиаторных систем ЦНС активно изучаются в последние десятилетия. Первоначально было установлено, что введение животным смыва с поверхности клеточной культуры иммунных клеток, содержащего лимфокины и цитокины, приводит к уменьшению количества норадренергических нейронов головного мозга. Однако оставалось невыясненным, какое биологически активное вещество вызывает данную реакцию. Кардинальный прогресс в этом вопросе был достигнут после получения чистых препаратов цитокинов. К настоящему времени накоплено значительное количество данных об эффектах препаратов очищенных природных и синтезированных цитокинов на состояние нейромедиаторных систем и активность нейронов ЦНС.

В частности, известно, что  $IL-1$  вызывает уменьшение числа норадренергических нейронов и повышение соотношения 3-метокси-4-гидроксифенилэтилен-гликоль/норадреналин, что указывает на повышенный метаболизм норадреналина. Данный эффект проявляется на уровне гипоталамуса, гиппокампа, ствола мозга и спинного мозга. В последнее время объектом внимания многих исследователей стал факт стимуляции катехоламинергических волокон спинного мозга  $IL-1$ ; предполагается, что эти волокна могут быть важной специфической мишенью для эффектов  $IL-1$  в ЦНС. Полученные данные показывают, что одной из реакций эндокринной оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники на воздействие  $IL-1$  является стимуляция образования кортикотропин-рилизинг-гормона под действием катехоламинергических нейронов. В пользу такого заключения свидетельствуют результаты экспериментов с хирургическим выключением и химической блокадой норадренергической иннервации нейронов паравентрикулярного ядра, продуцирующих кортикотропин-рилизинг-фактор; это приводит к блокаде ответа оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники на воздействие  $IL-1$ .

$IL-1$  и  $IL-6$  стимулируют метаболизм дофамина в стриатуме, гиппокампе, префронтальной коре, а также метаболизм и высвобождение серотонина, но этот эффект преимущественно проявляется в гиппокампе. Вместе с тем,  $IL-1$  вызывает накопление триптофана в ЦНС.

$IL-2$  тормозит индуцируемое ионами калия высвобождение ацетилхолина из срезов гиппокампа.  $IL-3$ ,  $IFN\gamma$ ,  $G-CSF$  и  $GM-CSF$  повышают активность холинацетилтрансферазы в нейронах септума *in vitro*.

Исследования *in vivo* показали, что IL-1 стимулирует активность нейронов паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, а также нейронов в области *stria terminalis*. IL-2 и IFN $\gamma$  стимулируют нейрональную активность в коре и гиппокампе. В противоположность этому обнаружено ингибирующее действие IL-1 и IL-6 на нейроны переднего гипоталамуса. В экспериментах на срезах мозга обнаружено стимулирующее влияние IL-1 на нейроны супраоптического ядра, причём этот эффект модулируется параметрами ГАМК-ергического афферентного входа. Этот же цитокин тормозит долговременную потенциацию в гиппокампе и блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы в диссоциированной культуре CA1 нейронов. TNF и IFN $\gamma$  также тормозят долговременную потенциацию; последний дополнительно оказывает стимулирующее действие на пирамидные клетки CA3 и уменьшает амплитуду вызванного тормозного потенциала. TNF стимулирует нейроны *organum vasculosum laminae terminalis*.

#### 1.4.2.3. Влияние цитокинов на активность периферических нервов

Ещё один путь, с помощью которого нейроэндокринные структуры могут получать информацию от иммунной системы, - это воздействие иммунных продуктов на периферические нервные волокна. Хотя этот путь изучен не столь детально, как воздействие цитокинов на ЦНС, на основании проделанных исследований можно составить общую картину эффектов цитокинов на уровне периферических нервов.

Известно, что в культуре нервных клеток верхнего шейного сплетения в присутствии питательной среды, взятой из культуры клеток селезёнки, резко возрастает содержание субстанции P. Аналогичное действие оказывает IL-1, причём эффект является специфическим, поскольку в его реализации не участвуют фактор роста нервов, тирозин-гидроксилаза и триптофан-гидроксилаза. В то же время установлено, что рост содержания субстанции P не связан с прямым действием IL-1 на нейроны, но объясняется активацией лейкомиа-ингибирующего фактора. В условиях *in vivo* IL-1 также тормозит высвобождение норадреналина из чревных нервов.

Определённая трудность в интерпретации результатов, полученных *in vivo*, связана с тем, что при наличии положительного результата в экспериментах по изучению влияния цитокинов на активность периферических нервов часто нелегко определить, является ли эффект цитокина периферическим или центральным. Например, системное введение IL-1 вызывает рост активности селезёночных нервных волокон. Внутрибрюшинное введение IL-1 $\beta$  крысам также вызывает рост концентрации норадреналина в селезёнке и повышает скорость обмена норадреналина в селезёнке, лёгких, диафрагме и поджелудочной железе (но не в других органах). IL-6 не оказывает влияния на скорость обмена норадреналина. Таким образом, хотя оба цитокина, и IL-1, и IL-6, являются стимуляторами функции надпочеч-

ников, лишь IL-1 повышает активность симпатических нервов. Однако поскольку интрацеребровентрикулярное введение IL-1 также приводит к росту скорости обмена норадреналина в селезёнке, стимуляция активности симпатических нервов, по меньшей мере частично, имеет центральное происхождение.

Антигены, захватываемые селезёнкой, и иммунные клетки, депонируемые этим органом, попадают в него из кровотока. Следовательно, кровоснабжение селезёнки играет важную роль в реализации иммунной функции органа. IL-1 вызывает увеличение интенсивности селезёночного кровотока; данный эффект не наблюдается после хирургического пересечения волокон селезёночных нервов.

Имеются сведения о том, что афферентные нервы могут участвовать в реализации эффектов цитокинов на уровне ЦНС. Внутривентрикулярное введение IL-1 или некоторых эндотоксинов вызывает повышение содержания триптофана в ЦНС; этот эффект предотвращается ганглиоблокатором хлоризондамином. Таким образом, вегетативная нервная система участвует в механизмах изменения уровня триптофана в ЦНС, вызванного IL-1.

#### *1.4.2.4. Влияние цитокинов на нейрональный рост, дифференцировку и процессы репарации нервов*

Экстракты, полученные из активированных лимфоцитов, содержат цитокины. Эти экстракты способствуют поддержанию жизнеспособности симпатических нейронов в культуре. IL-1, IL-6, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  стимулируют пролиферацию нейронов и клеток астроглии. Аналогичные эффекты IL-3 выглядят более специфическими, поскольку данный цитокин преимущественно стимулирует рост холинергических нейронов. IL-1 повышает активность холинацетилтрансферазы в культуре симпатических ганглиев. Этот же цитокин оказывает влияние на рост нервных клеток путём стимуляции образования фактора роста нервов.

#### *1.4.2.5. Влияние цитокинов на терморегуляцию, потребление пищи, сон и поведение*

Иммунные цитокины оказывают влияние на комплексные механизмы разнообразных физиологических функций – терморегуляции, потребления пищи, паттерн сна и поведения. В настоящее время известно о способности целого ряда цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, интерферонов и GM-CSF) вызывать лихорадку. Некоторые цитокины снижают приём пищи, среди них – IL-1, IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$ . Способность вызывать определённые фазы сна (в частности, SWS) обнаружена у нескольких цитокинов: IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$  и TNF $\alpha$ .

Роль цитокинов в регуляции болевой чувствительности неоднозначна. IL-1 и IL-6, действуя в месте воспаления, повышают реактивность афферентных волокон путём стимуляции высвобождения простагландинов. Од-

нако IL-1 при системном введении оказывает антиноцицептивное действие. Известно о выраженных эффектах некоторых цитокинов на обучение, исследовательское поведение, избегание и другие виды поведения. Некоторые из этих эффектов реализуются на уровне ЦНС, поскольку интрацеребровентрикулярное введение IL-1ra блокирует их. Цитокины способны участвовать в центральных механизмах памяти и обучения, так как IL-1, TNF $\alpha$  и интерфероны тормозят долговременную потенциацию – основной механизм краткосрочной памяти.

Большое количество поведенческих эффектов обнаружено у интерферонов (Dafny, 1998); эти эффекты проявляются в виде побочных реакций при лечении препаратами интерферона. При этом наибольшей активностью среди интерферонов обладает IFN- $\alpha$ . Вводимые системно, интерфероны тем не менее проникают в ЦНС, преимущественно через области, лишённые гемато-энцефалического барьера. Наиболее высокая концентрация интерферонов после системного введения обнаруживается в области варолиева моста и гипоталамуса. Хорошо известными побочными эффектами низких доз интерферона являются астения, анорексия, высокая утомляемость, субфебрилитет, головные боли, миалгия, сонливость. В опытах на грызунах показано, что IFN- $\alpha$  вызывает снижение моторной активности и потребления пищи, сонливость, замедление ритмов ЭЭГ. Использование высоких доз IFN- $\alpha$  всегда сопряжено с риском развития у пациентов нейропсихических расстройств: невозможностью концентрации внимания, потерей координации, эмоциональными проблемами, фотофобией, галлюцинациями, психотическим поведением, экспрессивной дисfazией, потерей вкуса и запаха, расстройствами памяти и интеллекта. С другой стороны, есть данные о положительном влиянии IFN- $\alpha$  на состояние больных шизофренией. В наблюдениях на здоровых добровольцах установлено, что IFN- $\alpha$  значительно удлиняет латентный период реакции на внезапно появляющийся стимул. У грызунов IFN- $\alpha$  тормозит активность в открытом поле и вызывает потерю веса. Из этих исследований сделано заключение о том, что интерфероны обладают выраженной активностью на уровне ЦНС, в особенности, на уровне гипоталамуса, соматосенсорной, моторной и лимбической систем. Предполагается, что IFN- $\alpha$  является мессенджером, ответственным за двустороннюю коммуникацию иммунной и эндокринной систем с ЦНС.

#### *1.4.2.6. Влияние цитокинов, действующих на уровне ЦНС, на периферические иммунные механизмы*

Цитокины, действующие на уровне ЦНС, способны оказывать влияние на функции иммунных клеток. В частности, интрацеребровентрикулярное введение IL-1 ингибирует клеточные иммунные ответы, снижает активность клеток-киллеров, угнетает ответ на митоген и образование IL-1 и IL-2. Бло-

када некоторых эффектов IL-1 (стимуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и активации симпатической нервной системы) не только предотвращает вышеописанные реакции на центральное введение IL-1, но и приводит к росту продукции этого цитокина в макрофагах селезёнки.

#### *1.4.3. Метаболические эффекты цитокинов*

Не вызывает сомнения, что активация иммунонейроэндокринных механизмов благодаря их многообразию оказывает многочисленные влияния на гомеостаз. Метаболические нарушения имеют место в ситуациях, при которых иммунная система активируется под влиянием воспалительных, инфекционных и неопластических процессов. Получены доказательства того, что такие нарушения, по меньшей мере частично, возникают под действием иммунных цитокинов, таких, как IL-1 и TNF. Эффекты этих цитокинов осуществляются либо непосредственно, либо благодаря воздействию на нейроэндокринные механизмы.

В качестве примера физиологического параметра мультифакторной регуляции, на который оказывает влияние IL-1, рассмотрим метаболизм глюкозы. Изменения уровня концентрации глюкозы в крови наблюдаются при известных патологических состояниях, продуцирующиеся IL-1. Введение IL-1 $\beta$  в количестве нескольких нанограммов вызывает у мышей гипогликемию. Через 4 часа после введения IL-1 мышам линии СЗН/HeJ, резистентной к эндотоксинам, уровень концентрации инсулина возрастает в 2-3 раза. В то же время введение IL-1 мышам линий, не обладающих резистентностью к эндотоксинам, не вызывает изменений уровня инсулина, параллельных гипогликемии. Интересные результаты даёт тест на толерантность к глюкозе у мышей, предварительно получавших одну или несколько повторных инъекций IL-1. Эти инъекции приводят к ускоренному клиренсу глюкозы. Более того, после введения экзогенной глюкозы вместо обычной гипергликемии эти животные имеют длительную гипогликемию. Всё это свидетельствует о том, что в данной ситуации установочная точка регуляторных механизмов стабилизации гликемии после введения IL-1 смещается по направлению к гипогликемическому уровню.

Основным регуляторным механизмом, направленным на нормализацию уровня глюкозы в крови при гипогликемических состояниях, является повышение выброса адреналина и глюкокортикоидов надпочечниками. Удаление надпочечников устраняет этот компенсаторный механизм и приводит к снижению образования глюкозы. Когда IL-1 вводится адреналектомизированной мышью, гипогликемия отличается большей степенью выраженности, чем у нормальной мыши, и сопровождается параллельным снижением концентрации инсулина в крови. Таким образом, имеет место несоответствие между уровнями инсулина и глюкозы у адреналектомизированных мышей, получивших IL-1. Эти данные в совокупности с приведёнными выше показывают, что гипогликемия, вызванная IL-1, не может быть

объяснена простым действием данного цитокина как секретагога инсулина. Предполагается, что IL-1 участвует в инсулин-независимом повышении утилизации глюкозы, наблюдающемся при сепсисе. Для проверки данного предположения выполнено исследование эффектов IL-1 на линиях мышей с инсулин-резистентным диабетом. Используются две генетические линии диабетических мышей: C57B1/Ks db/db и C57B1/6J Ibm ob/ob. Эти мыши имеют гипергликемию и выраженную гиперинсулинемию, они отличаются уменьшенным количеством инсулиновых рецепторов и резистентностью к экзогенному инсулину. IL-1 действует как гипогликемический агент в этих двух типах моделей диабета. Кроме того, мыши данных линий характеризуются повышенной экспрессией TNF, который индуцирует у них резистентность к инсулину.

У нормальных крыс гипогликемический эффект IL-1 $\beta$  выражен относительно слабо. Возможный механизм, лежащий в основе данной особенности, - снижение уровня концентрации инсулина после введения IL-1, развивающееся параллельно с высвобождением глюкокортикоидов и катехоламинов.

Механизмы гипогликемического влияния IL-1 изучаются. Установлено, что IL-1 угнетает активность глюкокортикоид-зависимых печёночных ферментов глюконеогенеза, а также стимулирует транспорт глюкозы в жировые клетки и фибробласты. Обнаружены и центральные механизмы, опосредующие гипогликемический эффект IL-1. Во всяком случае, интрацеребровентрикулярное введение данного цитокина вызывает гипогликемию, причём данная реакция развивается за счёт изменения активности глюкорцепторных нейронов вентромедиального гипоталамуса.

В данном разделе рассмотрен лишь один пример гомеостатического эффекта цитокинов – влияние IL-1 на обмен глюкозы. Другие лимфокины (в частности, TNF) также оказывают многообразные влияния на обмен веществ.

## **2. ИММУНОНЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ КОНТУР**

**Б**ольшая часть данных, представленных в предыдущем разделе, получена в экспериментах с фармакологическим или хирургическим воздействием на нейроэндокринные механизмы, а также с введением в организм продуктов иммунной системы. В совокупности эти данные показывают наличие тонического регулирующего влияния на иммунную систему, опосредуемого гормонами, нейромедиаторами и нейромодуляторами, и обратного влияния на нейроэндокринные механизмы, опосредуемого иммунными агентами, такими как цитокины. Хорошо известно, что процесс регуляции любой физиологической функции базируется на динамиче-

ских взаимодействиях между регуляторной системой и регулируемыми физиологическими параметрами. В частности, нейроэндокринные реакции на воздействие иммунных продуктов, как правило, возникают после активации иммунной системы. Такие реакции являются результатом сети сложных взаимодействий между иммунными сигналами, с одной стороны, и гормонами, классическими нейромедиаторами и нейропептидами - с другой. Эта сеть взаимодействий имеет первостепенную важность для иммунорегуляции и гомеостаза. Ниже будут рассматриваться конкретные примеры функционирования данной сети взаимодействий. Эти примеры можно классифицировать как (1) взаимодействия в рамках длинной петли иммунонейроэндокринного контура и (2) локальные взаимодействия. К первому виду относятся процессы, при которых стимуляция иммунной системы приводит к выделению иммунных продуктов, оказывающих дистантные влияния на нейроэндокринные структуры. К локальным взаимодействиям относятся такие процессы, при которых и иммунные, и нейроэндокринные агенты демонстрируют реципрокные эффекты в пределах той ткани или органа, где они высвобождаются. Эта классификация до некоторой степени условна, поскольку зачастую взаимодействия, первоначально возникающие в периферической ткани или в ЦНС как локальные, впоследствии способны оказывать влияние на дистантные нейроэндокринные механизмы.

На рис. 2 представлена схема иммунонейроэндокринного контура. ЦНС и иммунная система обмениваются информацией, используя для этой цели гормоны, классические нейромедиаторы, нейропептиды и иммунные продукты. Прямоугольник на схеме, представляющий иммунную систему, включает не только классические иммунные органы, но и периферические ткани, в которых может развиваться иммунный ответ. Эндокринная и периферическая нервная система представлены на схеме вместе, т.к. эти системы тесно взаимосвязаны. В ситуации, когда между иммунными и нейроэндокринными структурами, расположенными дистантно друг от друга, происходит обмен сигналами, устанавливается взаимодействие через длинную петлю контура. В случае иммунонейроэндокринного взаимодействия, основанного на периферическом или центральном обмене паракринными сигналами, устанавливается локальное взаимодействие (на схеме – круговые стрелки). Длинные петли и локальные взаимодействия также взаимосвязаны. Степень активности иммунонейроэндокринной сети может изменяться под влиянием иммунной системы (при формировании иммунной реакции на экзогенный антиген или аутоантиген) или ЦНС (под действием сенсорных или психических стимулов). Толстые стрелки в наружном направлении отражают наличие взаимодействий иммунной, эндокринной и нервной систем с другими системами организма.

### *2.1. Длинная петля иммунонейроэндокринного контура*

Хорошо известно, что инфекционные, воспалительные, аутоиммунные и неопластические заболевания, как правило, сопровождаются разнообразными нейроэндокринными и метаболическими изменениями. Эти изменения могут быть либо непосредственным результатом воздействия инфицирующего агента или неопластических клеток (или их продуктов), либо возникают вторично, как результат повреждения тканей в ходе заболевания. Вместе с тем, изменения нейроэндокринных функций и промежуточного обмена часто развиваются под влиянием факторов, высвобождающихся при активации иммунной системы. В этом случае указанные изменения, являющиеся составной частью защитных реакций организма, в свою очередь оказывают влияние на функции иммунной системы. Для клинической практики крайне важна идентификация иммунных факторов, оказывающих влияние на нейроэндокринные и метаболические процессы при данном заболевании, так же, как и ответ на вопрос о том, как изменяется тяжесть заболевания под действием этих факторов. В целом нейроэндокринные реакции, возникающие под влиянием иммунной системы, могут быть полезными для организма или при определённых условиях могут усугублять тяжесть патологического процесса.

Для выяснения особенностей патогенеза подобных болезней важна дифференцировка нейроэндокринных реакций, связанных с активацией иммунной системы, от нейроэндокринных изменений, являющихся следствием или осложнением заболевания. Такая дифференцировка может проводиться в соответствии с несколькими известными стратегическими приёмами. В частности:

1) с помощью безвредных неинфекционных, неопластических антигенов вызывают иммунный ответ и изучают изменения функций эндокринной, центральной и периферической нервной системы, проявляющиеся после активации иммунной системы;

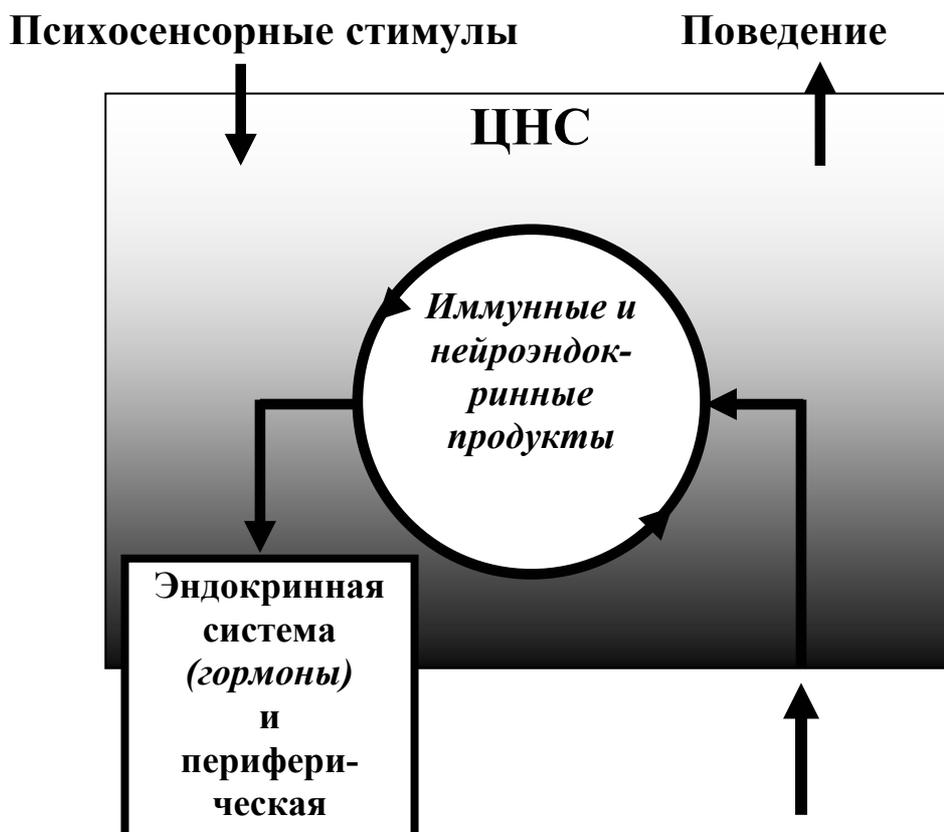




Рис. 2. Схема иммунонейроэндокринного контура

2) если определённые болезнетворные агенты способны вызывать заболевание, сопровождающееся известными нейроэндокринными изменениями, стремятся выяснить, приводит ли прямой контакт этих агентов с иммунными клетками к образованию в последних продуктов, вызывающих аналогичные нейроэндокринные изменения в здоровом организме;

3) в случаях, когда предполагается непосредственное участие иммунной системы в инициации нейроэндокринных сдвигов при определённом заболевании, важно подтвердить, что такие же сдвиги не проявляются у генетических линий организмов, лишённых соответствующего типа иммунных клеток;

4) необходимо установить, что нейроэндокринные изменения, появляющиеся в результате введения в организм инфицирующих или неопластических агентов, стимулирующих иммунную систему, обнаруживаются перед появлением явных признаков болезни.

В дальнейшем представлены данные, касающиеся длинной петли иммунонейроэндокринного контура. В этом аспекте наиболее изученными являются особенности влияния иммунной системы на функцию оси гипофиз-надпочечники. Специфические иммунные реакции на большое количество разнообразных неповреждающих антигенов сопровождаются ростом концентрации глюкокортикоидов в крови. Однако данный признак обнаруживается лишь после того, как интенсивность иммунного ответа достигает некоторой пороговой величины. В частности, использование линии мышей Biozzi, состоящей из особей с низким и высоким порогом иммунного ответа, показывает, что значительный рост уровня концентрации кортикостерона наблюдается лишь у мышей с низким порогом. Резкое повышение уровня концентрации в крови АКТГ и кортикостерона также отмечается у мышей, подвергнутых воздействию вируса болезни Ньюкасла (NDV). Через два часа после введения данного вируса наблюдается примерно семикратный рост концентрации данных гормонов. Эффект вызван не самим вирусом и не стрессовой реакцией на инфицирование; его причиной является высвобождение лимфокинов и монокинов из иммунных клеток. Установлено, что IL-1 – основной цитокин, вызывающий стимуляцию оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники после введения вируса. В результате исследований с вирусом NDV были получены первые доказательства того, что IL-1 способен вызывать рост уровня глюкокортикоидов при попадании в организм природного инфицирующего агента.

Давно известно, что стимуляция оси гипофиз-надпочечники возникает и под влиянием бактериальных эндотоксинов. При этом отмечается повышение уровня концентрации глюкокортикоидов в крови, что расценивается как защитная реакция организма при септическом шоке. Недавно установлено, что в этом случае стимуляция гипоталамусно-надпочечниковой оси

возникает под действием веществ, образующихся в активированных макрофагах, причём основным посредником реакции является IL-1.

В экспериментах с сингенной трансплантацией опухоли также наблюдается повышение концентрации глюкокортикоидов в крови. В частности, трансплантация клеток лимфомы EL-4 вызывает двухфазный рост концентрации этих гормонов. Уже через 24 часа после трансплантации, задолго до того, как опухоль становится заметной, отмечается 8-10-кратное повышение уровня концентрации кортикостерона. Для проявления данной реакции необходимо присутствие Т-лимфоцитов. В специальных экспериментах установлено наличие в асцитической жидкости таких животных особого фактора, способного стимулировать функцию гипофизарно-надпочечниковой оси у интактных животных.

Следует заметить, что не все типы иммунных ответов приводят к стимуляции оси гипофиз-надпочечники. У животных, демонстрирующих реакцию отторжения пересаженной кожи, уровень кортикостерона в крови ниже, чем у животных, у которых кожный ауто трансплантат приживается. Недавно установлено, что при отторжении кожного трансплантата отмечаются выраженные изменения процессинга проопиомеланокортина в гипофизе.

При активации иммунной системы затрагиваются и некоторые другие эндокринные процессы. Во время иммунного ответа на неповреждающие антигены (эритроциты овцы, тринитрофениловая соль гемоцианина и др.) отмечается снижение уровня циркулирующих тиреоидных гормонов. Это наблюдение согласуется с известными данными об угнетении функции щитовидной железы при многих инфекционных заболеваниях. Трансплантация грызунам опухолевых (но не нормальных!) клеток вызывает существенный рост концентрации пролактина, кортикостерона и снижение концентрации тетраодтирониона, инсулина, тестостерона в крови животных через 24-48 часов. Данные эндокринные реакции на несколько дней предшествуют появлению опухоли, и обнаружить корреляцию между динамикой развития большинства эндокринных эффектов и ростом опухоли не удаётся. Этот факт свидетельствует о том, что гормональные реакции не связаны с прямым действием продуктов опухолевых клеток, но скорее являются частью реакции организма на действие эндогенных факторов, способных оказывать влияние на нейроэндокринные механизмы.

Активация иммунной системы приводит к значительным изменениям функций вегетативной нервной системы. Как показывает определение содержания норадреналина и скорости его обмена в селезёнке, симпатическая активность снижается во время иммунного ответа. Введение полного адьюванта Фрунда (Freund's complete adjuvant) также вызывает уменьшение содержания норадреналина в селезёнке в течение нескольких дней. Таким образом, симпатическая активность снижается при некоторых иммун-

ных реакциях. Вместе с тем, в наблюдениях на крысах установлено, что после введения полного адьюванта Фроунда возрастает активность симпатических и парасимпатических волокон, иннервирующих подчелюстные лимфатические узлы.

Очевидная трудность заключается в том, что взаимодействия между вегетативной нервной системой и иммунными механизмами зачастую трудно классифицировать как взаимодействия по типу длинной петли или как локальные взаимодействия (см. раздел 2.2). Кроме этого, при анализе эндокринных и вегетативных реакций на активацию иммунной системы, как правило, нельзя сделать заключение о непосредственном участии ЦНС в вышеописанных периферических эффектах. Однако если такое участие является непрямым, эндокринные и вегетативные реакции, по всей видимости, отражают существование афферентных путей в коммуникации между иммунной системой и ЦНС. В этом плане в первую очередь изучается роль нейронов гипоталамуса как акцепторов сигналов от иммунной системы, поскольку именно гипоталамус является основным отделом ЦНС, отвечающим за интеграцию большинства эндокринных и автономных функций. Результаты исследований на наркотизированных крысах показали, что во время пика иммунной реакции в несколько раз возрастает частота импульсации нейронов вентромедиального ядра гипоталамуса; изменений активности нейронов *n. arcuatus*, *n. preamillaris dorsalis*, *n. paraventricularis*, *n. preopticus* и других ядер передней и задней области гипоталамуса не обнаруживается. Следовательно, гипоталамический ответ на сигналы от иммунной системы, возникающие при появлении антигена, не проявляется в виде генерализованной активации нейронов гипоталамуса. Наоборот, информация от активированных иммунных клеток поступает в ЦНС по специфическим путям. Техника вживлённых электродов позволила зарегистрировать мультиклеточную активность нейронов гипоталамуса крыс в свободном поведении при возникновении иммунных реакций. Обнаружены существенные изменения активности нейронов паравентрикулярного ядра и передней области гипоталамуса после иммунизации.

Гипоталамус является объектом замыкания обратной связи для гормональных сигналов, поэтому трудно установить, являются ли изменения активности гипоталамических нейронов следствием воздействия иммунных мессенджеров или результатом эмиссии эндокринных сигналов. Следует также иметь в виду, что многие гипоталамические нейроны могут менять активность под влиянием нейромедиаторов, выделяющихся из нервных клеток, принадлежащих к хорошо известным проводящим путям, которые соединяют гипоталамус с другими отделами мозга. В частности, важными регуляторами нейрональной активности гипоталамуса являются проецирующиеся сюда катехоламинергические нейроны. С учётом этого изучали скорость обмена катехоламинов в различных отделах ЦНС при

иммунных реакциях. У животных с выраженным иммунным ответом обнаружено значительное снижение скорости обмена норадреналина в гипоталамусе и снижение его концентрации в паравентрикулярном ядре через 4 дня после введения антигена; подобных изменений не обнаружено у животных со слабым иммунным ответом. Данный эффект, по всей видимости, является специфическим, поскольку сопутствующих изменений обмена дофамина не происходит. Вместе с тем, введение мурамил-дипептида - вещества, выделенного из мембран грам-отрицательных бактерий и вызывающего выброс нескольких цитокинов, вызывает угнетение метаболизма серотонина в ЦНС.

Таким образом, эндокринные и вегетативные реакции, а также изменения электрической активности и обмена катехоламинов головного мозга при активации иммунной системы указывают на существование рецепции иммунных сигналов в ЦНС.

## *2.2. Локальные иммунонейроэндокринные взаимодействия*

Возникновение специфического иммунного ответа связано в первую очередь с активацией клеток макрофагального ряда, важнейшей функцией которых является адекватная презентация антигена лимфоидным клеткам, присутствующим в ткани или поступающим из крови. Параллельно в реакцию вовлекаются другие типы лейкоцитов, участвующие в воспалительном и неспецифическом иммунном ответе. Продукты деятельности этих клеток сосуществуют в интерстициальных пространствах с гормонами и другими регуляторными веществами, в том числе с биогенными аминами и нейропептидами, вырабатываемыми клетками диффузной нейроэндокринной системы. Иммунные клетки также могут вырабатывать пептидные гормоны. Наиболее интенсивное взаимодействие антигенов с продуктами иммунных и нейроэндокринных клеток происходит в эпителии и слизистых оболочках, поскольку последние являются первым биологическим барьером для действующих на организм экзогенных факторов. Эпителий и слизистые оболочки содержат агрегаты лимфоидных клеток, активно участвующие в реализации защитной функции.

Активные иммунонейроэндокринные взаимодействия происходят также в первичных и вторичных лимфоидных органах. Как уже отмечалось, эти органы отличаются богатой иннервацией вегетативными и пептидергическими волокнами. Более того, в тимусе обнаружена локальная продукция пептидов (в частности, вазопрессина, окситоцина, VIP и др.) и стероидных гормонов.

Данные, представленные в предыдущих разделах, показывают, что цитокины способны оказывать влияние на активность периферических нервов. С другой стороны, некоторые классические нейромедиаторы и нейропептиды могут влиять на продукцию цитокинов. Антитела являются

потенциальными медиаторами периферических иммунонервных взаимодействий, во всяком случае Fc-участок молекулы иммуноглобулинов связывается периферическими нервными волокнами у здоровых животных. Локальные иммунонейроэндокринные взаимодействия также могут быть обнаружены в ЦНС, поскольку некоторые цитокины продуцируются как в нейронах, так и в глиальных клетках. Таким образом, в ЦНС имеет место сосуществование цитокинов с нейромедиаторами и нейромодуляторами. К тому же есть доказательства способности активированных Т-лимфоцитов преодолевать гематоэнцефалический барьер и мигрировать в ЦНС. Эти клетки могут непосредственно устанавливать локальные иммунонейроэндокринные взаимодействия в ЦНС с помощью местного высвобождения цитокинов, которые способны оказывать влияние на активность нейронов.

В процессе накопления подобной информации были получены анатомические, биохимические и фармакологические данные, предполагающие существование функциональных иммунонейроэндокринных взаимодействий на локальном уровне. Однако эти взаимодействия трудно обнаружить, т.к. они имеют характеристики паракринного процесса и осуществляются в ограниченных участках специализированных тканей. К тому же нелегко исключить возможность того, что эффект определённого иммунного процесса является следствием действия неиммунных стимулов, возникающих параллельно данному заболеванию. Например, продукция сенсорных пептидов в месте воспаления или локального иммунного процесса не обязательно является следствием взаимодействия между продуктами иммунных клеток и нервными волокнами; эти пептиды могут продуцироваться под действием ноцицептивных или механических стимулов, возникающих при воспалении. Эти трудности, возможно, объясняют относительную немногочисленность доказанных случаев локальных функциональных иммунонейроэндокринных взаимодействий в тканях. Одним из таких случаев является изменение уровня активности брюшных нервов, наблюдающееся у крыс, инфицированных нематодами, под действием эндогенного IL-1. Этот цитокин в данном случае высвобождается главным образом из макрофагов в интрамуральных нервных сплетениях кишечника. В свою очередь IL-1 вызывает изменение содержания и высвобождения нейромедиаторов, что влияет на функции иммунных клеток. Иными словами, в этой ситуации формируется локальный нейроиммунный контур в интрамуральном сплетении. Другим примером могут служить данные о том, что после введения некоторых пищевых антигенов в кишечник крысы стимуляция высвобождения антител (иммуноглобулины IgA и IgG) опосредуется холинергическим механизмом.

Несмотря на свою немногочисленность, эти случаи дают нам в руки ключ к разгадке основных закономерностей локальных взаимодействий. В реализации сосудистого и клеточного компонента локального воспали-

тельного или иммунного процесса важную роль играет механизм аксонного рефлекса. Некоторые цитокины могут оказывать стимулирующее влияние на данный механизм, поскольку они, путём индукции простагландинов, вызывают сенситизацию афферентных нервных волокон. Вследствие этого высвобождаются сенсорные пептиды (субстанция Р, нейрокинин А и др.), что индуцирует продукцию цитокина IL-1, экспрессию рецепторов к IL-2 в лимфоидной ткани. Кроме того, нейропептиды способны оказывать влияние на мобильность мононуклеарных клеток. Таким образом, можно прийти к заключению о существовании локального контура, включающего продукты иммунных клеток и нервные механизмы.

Выше уже отмечались трудности в классификации изменений активности симпатических нервов при активации иммунной системы как взаимодействия по типу длинной петли или как локальные взаимодействия. Например, содержание норадреналина в лимфоидных органах животных, выведенных с помощью искусственного оплодотворения *in vitro* и имеющих в зародышевом периоде незначительный контакт с экзогенными антигенами, значительно выше. Это может указывать на стимуляцию активности симпатических нервов в лимфоидных органах иммунными продуктами; тогда данные взаимодействия должны быть причислены к локальным. В то же время содержание норадреналина в надпочечниках (но не в других нелимфоидных органах!) у крыс с выраженной иммунной реактивностью снижается. Таким образом, в органах, расположенных вдали от основного места образования цитокинов, также изменяется содержание норадреналина, и в данном случае иммуносимпатические взаимодействия должны быть охарактеризованы как часть длинной петли контура.

Становление локальных взаимодействий в процессе развития было продемонстрировано в экспериментах по изучению иннервации селезёнки у голых мышей. Гистохимические исследования и определение содержания норадреналина показало, что данное животное отличается гипериннервацией селезёнки. Если животное подвергается введению Т-лимфоцитов (данные клетки у голых мышей отсутствуют) или имплантации тимуса при рождении, симпатическая иннервация и содержание норадреналина в селезёнке возвращаются практически к нормальному уровню. Таким образом, Т-лимфоциты, находящиеся у нормальных животных в непосредственном контакте с симпатическими волокнами, по всей видимости, являются носителями своеобразного “стоп-сигнала” в отношении роста симпатических волокон. Данный пример даёт объяснение, почему у линий мышей с гиперактивной иммунной системой (в частности, MRL-lpr/lpr) во время аутоиммунных процессов параллельно с развитием болезни наблюдается прогрессирующая атрофия норадренергических волокон в селезёнке. Эти факты в совокупности с данными о влиянии симпатической иннервации селезёнки на характеристики иммунного ответа иллюстрируют двусторонние

взаимодействия между Т-лимфоцитами и нервными волокнами в селезёнке.

Интересной моделью, разработанной в недавнее время, является экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит. Оказалось, что тяжесть данного аутоиммунного процесса снижается после разрушения системы норадренергических нейронов в ЦНС. Таким образом, норадренергические нейроны способны оказывать влияние на течение локального иммунного процесса в мозге. В свою очередь активность этих нейронов изменяется под влиянием цитокинов. Данный пример может служить характерной иллюстрацией локальных нейроиммунных взаимодействий на уровне ЦНС.

### *2.3. Значение иммунонейроэндокринных взаимодействий для иммунорегуляции*

В разделе 1.3 приводились примеры воздействий гормонов, классических нейромедиаторов и нейропептидов на определённые стадии последовательности процессов, приводящих к развитию специфического иммунного ответа. Вклад нейроэндокринных механизмов в регуляцию выраженности иммунного ответа основан главным образом на дифференцированной чувствительности иммунных клеток к нейроэндокринным агентам, зависящей от степени активации этих клеток под действием антигена. Следовательно, чтобы обладать достаточной степенью эффективности, нейроэндокринная реакция должна проявляться на определённой стадии иммунного процесса. Это ясно показывают исследования взаимодействия между иммунной системой и осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

Глюкокортикоиды обладают противовоспалительным действием и действуют как иммунодепрессанты. Вместе с тем глюкокортикоиды способны стимулировать некоторые иммунные механизмы. Эта двойственность в иммунных эффектах глюкокортикоидов интенсивно изучается. Хорошо известно, что иммунодепрессивное действие глюкокортикоидов наиболее выражено, если гормон действует перед иммунизацией. Эффект становится менее значительным, если та же доза гормона вводится в ходе развития иммунного ответа, т.к. активированные В- и Т-лимфоциты менее чувствительны к глюкокортикоидам. Более того, глюкокортикоиды стимулируют синтез антител активированными В-лимфоцитами. Другие процессы, необходимые для развития иммунного ответа (презентация антигена и продукция цитокинов) также чувствительны к глюкокортикоидам. Рост концентрации глюкокортикоидов, наблюдающийся во время иммунного ответа, является поздним феноменом. Поэтому данная эндокринная реакция не имеет непосредственной связи с презентацией антигена, клональной экспансией активированных лимфоцитов и начальной продукцией иммунорегуляторных цитокинов. В этом плане интересно, что IL-1, IL-2 и IL-4, присутствующие в клетках селезёнки, подвергшихся стимуляции митогеном,

специфически защищают Т-хелперы от ингибирующего действия глюкокортикоидов. Во время иммунного ответа стимуляция оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники приводит к угнетению продукции некоторых лимфокинов и монокинов. При этом рост уровня концентрации глюкокортикоидов, вызываемый иммунным ответом, будет оказывать менее выраженное воздействие на уже активированные клетки с высокой аффинностью к антигену, чем на неактивированные лимфоциты с низкой аффинностью. Такая закономерность является отражением феномена *последовательной антигенной конкуренции*. Уровень концентрации кортикостероидов в крови, наблюдающийся на пике иммунного ответа на данный антиген, является фактором угнетения ответа на другие антигены. Такая конкуренция практически отсутствует у адреналектомированных и гипофизектомированных животных. Таким образом, основное функциональное значение взаимодействий между иммунной системой и осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники состоит в предотвращении инадекватной чрезмерной экспансии и активности иммунных клеток и гиперпродукции лимфокинов и монокинов.

Существуют и другие примеры особых эффектов нейроэндокринных сигналов, действующих преимущественно на активированные иммунные клетки. После активации лимфоциты демонстрируют повышенную экспрессию рецепторов к некоторым гормонам и нейромедиаторам. Как уже отмечалось, неактивированные лимфоциты не имеют рецепторов к инсулину, однако эти рецепторы появляются после стимуляции. Экспрессия мускариновых холинорецепторов и  $\beta$ -адренорецепторов также существенно возрастает после активации лимфоцитов. Следовательно, именно активированные лимфоциты в первую очередь обладают способностью воспринимать гормональные и нейромедиаторные сигналы.

Селективность нервных влияний на лимфоциты, стимулированные антигеном, частично определяется локализацией этих клеток во время иммунного ответа. Иммунный ответ развивается в пределах хорошо известных анатомических структур. После иммунизации В-лимфоциты, продуцирующие специфические антитела, прежде всего появляются в белой пульпе селезёнки, вблизи от оболочки артериол. Данная область, являющаяся также обычной для Т-лимфоцитов, служит идеальным местом для взаимодействий между Т- и В-лимфоцитами. Высвобождение норадреналина из симпатических нервных волокон селезёнки преимущественно происходит в этой же зоне. Таким образом, В-лимфоциты, активированные антигеном и находящиеся в области наивысшей концентрации норадреналина, в большей степени подвержены воздействию симпатических сигналов, чем другие В-лимфоциты. Они также более чувствительны к фазным изменениям уровня содержания норадреналина в селезёнке, наблюдающимся во время иммунного ответа. Эти изменения проявляются преиму-

щественно в виде уменьшения содержания норадреналина в лимфоидных органах, что в свою очередь приводит к повышению кровотока и, таким образом, влияет на миграцию иммунных клеток. Поскольку активированные и неактивированные лимфоциты, демонстрирующие разные паттерны миграции и депонирования, изменения кровотока в иммунных органах, возникающие под влиянием нервной системы, вносят свой вклад в иммунорегуляцию.

В разделах 2.1 и 2.2 рассматривались примеры активации иммунной системы безвредными антигенами, приводящей к возникновению иммунонейроэндокринных контуров. Однако в реальных условиях активация иммунной системы обычно связана с патологическими ситуациями, при которых возникновение иммунонейроэндокринных контуров сопровождается изменениями других физиологических механизмов под влиянием заболевания. Приведём конкретный пример функционирования подобного контура в условиях патологии.

Наиболее изученным в настоящее время представляется контур, возникающий на основе взаимодействий между иммунной системой и осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Существуют доказательства того, что нормальная двусторонняя связь между этими системами играет защитную роль, тогда как нарушение данной связи может привести к возникновению предрасположенности к заболеванию или к углублению тяжести уже возникшего патологического процесса. Хорошо известно, что концентрация глюкокортикоидов в крови достигает крайне высокого уровня при сепсисе. Данный феномен представляет собой защитную реакцию организма, т.к. введение в эксперименте адреналектомизированным животным сублетальных доз эндотоксинов (в частности, из группы липополисахаридов), как правило, приводит к их гибели. Также известно, что в данной модели сепсиса стимулирующее влияние эндотоксинов на выброс глюкокортикоидов опосредуется цитокинами, высвобождающимися из макрофагов, в первую очередь ИЛ-1. Цитокины, стимулирующие гипофизарнонадпочечниковую ось, вызывают угнетение воспалительной реакции, которая наблюдается вскоре после инокуляции опухолевых клеток. Характерный пример – эффект инокуляции клеток лимфомы EL-4. Через 24 часа после инокуляции наблюдается угнетение воспалительной реакции, параллельное с ростом концентрации глюкокортикоидов в крови, индуцируемым иммунными клетками. Данный противовоспалительный эффект отсутствует у адреналектомизированных животных. Другой пример подобного модулирующего действия гипофизарно-надпочечниковой оси можно наблюдать у самок крыс линии Lew/N, высокочувствительных к экспериментальному артриту. Установлено, что эти крысы имеют генетический дефект оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, в результате которого функция оси плохо поддается стимулирующему влиянию цитокинов, в частности, ИЛ-1. Данная модель

клинически соответствует нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у больных ревматоидным артритом.

Как уже отмечалось, взаимодействия между иммунной системой и осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники направлены на сдерживание чрезмерной экспансии иммунных клеток. Нарушения этих взаимодействий могут служить одним из факторов развития лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний у генетически предрасположенных пациентов, в особенности тогда, когда указанные нарушения являются результатом действия различных факторов, прогрессивно повреждающих гомеостаз иммунных клеток. Так, особи тучной линии цыплят (OS chickens) со спонтанным аутоиммунным тиреоидитом не отвечают на иммунизацию овечьими эритроцитами обычным повышением концентрации циркулирующего кортикостерона. Однако в организме тучных цыплят продуцируется некий фактор, вызывающий повышение уровня концентрации глюкокортикоидов после инъекции нормальным цыплятам. Идентификация данного фактора показала, что это цитокин IL-1. Вместе с тем, введение IL-1 тучным цыплятам вызывает лишь незначительный глюкокортикоидный ответ.

Нарушение взаимодействия между иммунной системой и осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники также обнаруживается в экспериментальных моделях волчанки у мышей. Если сравнить рост концентрации кортикостерона при введении IL-1 у модельных и нормальных мышей, выясняется, что при волчанке он выражен значительно меньше. Однако в связи с тем, что животные с аутоиммунным процессом имеют высокий исходный уровень кортикостерона плазмы, после инъекции IL-1 у таких мышей практически тот же уровень кортикостерона плазмы, что и у нормальных.

Ещё одним примером взаимодействий между иммунной системой и осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники как фактором, препятствующим развитию аутоиммунных заболеваний, является экспериментальный аллергический энцефаломиелит. В данном случае повышенный уровень концентрации глюкокортикоидов наблюдается до и во время возникновения клинических проявлений болезни. Этот феномен помогает смягчению клинического течения болезни, поскольку подавляющее большинство адреналектомированных крыс с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом погибает при первом же приступе.

Приведённые примеры показывают, что иммунонейроэндокринные взаимодействия принимают участие в иммунорегуляции. Это положение не противоречит тому факту, что иммунная система одновременно находится под контролем эффективных ауторегуляторных механизмов. Регуляторные механизмы с участием ЦНС могут включаться в зависимости от интенсивности иммунного ответа и типа высвобождающихся медиаторов. Таким образом, регуляторный драйв является результатом совокупности внешних по отношению к иммунной системе нейроэндокринных сигналов

и ауторегуляторных иммунных механизмов. Гормоны, классические нейромедиаторы и нейропептиды могут действовать непосредственно на определённые типы иммунных клеток, а также синергично или антагонистично на ауторегуляторные механизмы иммунной системы.

### **3. ВКЛАД ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ И АНТИГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ЕСТЕСТВЕННЫЙ ОТБОР**

**Г**омеостатическая функция обычно понимается как совокупность физиологических процессов, направленных на сохранение постоянства внутренней среды и установление оптимальных взаимоотношений между организмом и окружающей средой. Иммунная система участвует в гомеостазе путём распознавания и инактивации экзогенных и повреждённых собственных антигенов; таким образом поддерживается адекватный клеточный и молекулярный состав, характерный для данной ткани или органа в различные периоды жизни. Однако, гомеостаз, как продукт естественного отбора, вносит свой вклад в эволюцию до тех пор, пока существование одного индивида не будет угрожать существованию других. В этом аспекте, обсуждая вклад иммунной системы в гомеостаз, необходимо подчеркнуть, что организм, зараженный патогенными микроорганизмами, не только сам подвергается опасности, но и может быть источником распространения патогенного агента к здоровым организмам. Следовательно, направленность влияния иммунной системы на гомеостаз иногда вступает в конфликт с эволюцией. Такой конфликт может возникать, в частности, если организм имеет нормально функционирующую иммунную систему, не способную, однако, справиться с инфицирующим агентом. Чем дольше такой организм-носитель патогенного агента выживает, тем большую опасность он представляет для своего вида. Такой конфликт между иммунным гомеостазом и естественным отбором может быть преодолен с помощью совокупности механизмов, обозначаемых как *антигомеостатические функции иммунной системы*. Накапливаются факты, свидетельствующие о том, что в определённых случаях стимуляция иммунной системы приводит к вредным для организма последствиям и даже к его гибели. Подобные ситуации, в частности, показаны на примере экспериментальных моделей сепсиса. При этом не вызывает сомнений вывод, что основной причиной

гибели являются нейроэндокринные и метаболические нарушения, вызванные инфицирующим микроорганизмом или его продуктами (в особенности, бактериальными эндотоксинами). Однако благодаря исследованиям последних лет, когда в экспериментальной практике стали широко использоваться специфические антагонисты цитокинов, стало известно, что зачастую некоторые цитокины, такие, как IL-1 и TNF, в большей степени, чем инфицирующий агент, ответственны за нейро-эндокринные и метаболические нарушения при сепсисе. Во всяком случае использование антагонистов цитокинов, специфических антител или рецепторов предохраняет животных от летальных эффектов бактериальных эндотоксинов. Как отмечалось выше, липополисахариды индуцируют продукцию цитокинов, которые путём стимуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники вызывают “защитный” рост уровня глюкокортикоидов в крови. Однако при высоких дозах эндотоксина такая защита оказывается недостаточной, и резко повышенная концентрация цитокинов может привести к гибели организма.

Закономерен вопрос о том, почему отсутствуют механизмы, достаточные для предотвращения гиперэкспрессии генов, продукты которых вызывают саморазрушение организма? Возможно, эти продукты являются медиаторами процессов “активного” негативного самоотбора, осуществляющегося с участием иммунной системы. Данные процессы могли закрепиться в ходе эволюции с целью ограничения механизмов гомеостаза в ситуациях, когда выживание отдельного организма становится опасным для других представителей вида.

Другой возможный способ влияния иммунной системы на процесс эволюции видов заключается в особенностях взаимодействия между иммунными и репродуктивными механизмами. В разделе 1.4 было показано, что цитокины, высвобождающиеся при активации иммунной системы, взаимодействуют с осью гипоталамус-гипофиз-половые железы. Согласно некоторым предположениям, угнетающее влияние цитокинов на репродуктивную функцию может служить препятствием для распространения болезнетворных микроорганизмов к потомству через плаценту или материнское молоко. Ещё одна ситуация, при которой взаимодействие иммунных и репродуктивных функций может оказать влияние на процесс естественного отбора, наблюдается при нарушении развития иммунной системы. Например, голая мышь (животное с генетически детерминированным отсутствием тимуса и Т-лимфоцитов) имеет грубые нарушения половых функций. Эта мышь так же, как мышь, тимектомированная при рождении, отличается крайне медленным половым созреванием и нарушенным половым циклом. Эти дефекты можно устранить с помощью имплантации тимуса при рождении. Вместе с тем, нарушения половых функций по-прежнему проявляются, если попытаться восстановить иммунные процессы с помощью переливания Т-лимфоцитов или содержать животное в стерильных условиях, что позволяет добиться нормальной продолжительности жизни. В дан-

ном случае именно отсутствие тимуса, а не иммунодефицит является причиной половых нарушений. Похожая ситуация наблюдается у цыплят после хирургического удаления в эмбриональном периоде Фабрициевой сумки. В дополнение к отсутствию зрелых В-лимфоцитов у таких животных в момент вылупления из яйца (т.е. до встречи с экзогенными антигенами) отмечается полная атрофия яйцевода. Если ткань бурсы пересажена в эмбриональном периоде, данный дефект не обнаруживается. Таким образом, существует фенотипическая связь между функциями первичных лимфоидных органов, регулирующих развитие иммунной системы, и репродуктивными функциями. Эта связь направлена на невозможность размножения у животных с иммунодефицитом.

Факты, представленные в настоящем разделе, показывают, что иммунонейроэндокринные взаимодействия способны участвовать в естественном отборе. В случаях, когда гиперпродукция эндогенных иммунных цитокинов при инфекционных заболеваниях становится опасной, она приводит к негативному отбору. При этом использование антагонистов и блокаторов цитокинов на определённых стадиях болезни может быть эффективным способом лечения иммунных, нейроэндокринных и метаболических нарушений.

## 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### 4.1. Иммунная система как диффузный сенсорный орган

**И**нформация, поступающая в виде стимулов из внешней и внутренней среды, действует на специализированные сенсорные органы – рецепторы. Начальным этапом любого сенсорного механизма является восприятие и первичное преобразование этой информации. В дальнейшем сигналы с периферии поступают в ЦНС, где участвуют в формировании и реализации сложных адаптивных программ. В определённом смысле иммунная система имеет сходную функциональную организацию. По аналогии с рецепцией первой стадией в деятельности иммунной системы при появлении стимула является его распознавание, причём иммунные клетки распознают не только чужеродные антигены, но и видоизменённые собственные антигены. Собственные антигены, присутствующие в клеточных мембранах и жидких средах организма, могут рассматриваться как биологические маркеры клеток и тканей. Следовательно, иммунные клетки, используя имеющееся у них широкое разнообразие рецепторов, получают информацию о “внутреннем имидже” частей тела и реагируют на изменение этого имиджа. К этому необходимо добавить, что информация, получаемая иммунной системой, также поступает в ЦНС.

В качестве носителей информации в коммуникации между иммунной системой и ЦНС используются различные мессенджеры, высвобождающиеся из иммунных клеток: лимфокины и монокины, некоторые фракции комплемента, иммуноглобулины, гистамин, серотонин, медиаторы воспаления и гормоны тимуса. В зависимости от типа антигенного стимула для передачи информации в ЦНС могут использоваться различные комбинации этих мессенджеров. Кроме этого, информация о месте развития иммунного ответа передаётся при раздражении нервных волокон в “стратегически” расположенных лимфоидных органах или в тканях, где возникает ответ. Таким образом, существование афферентных путей передачи информации от иммунной системы в ЦНС позволяет рассматривать иммунную систему в качестве диффузного сенсорного органа.

Сенсорная функция иммунной системы отнюдь не предполагает, что ЦНС всегда реагирует на поступающие от туда сигналы. Так же, как и лю-

бая другая информация, поступающая в ЦНС, иммунные мессенджеры являются объектом действия фильтрационных механизмов. Нейроэндокринный ответ на иммунные сигналы является пороговым и очень редко становится очевидным. Очевидность ответа чаще проявляется при развитии заболевания, чем при воздействии случайных агентов.

Кроме представленных выше примеров, показывающих, что активация иммунной системы оказывает влияние на функции ЦНС, есть и другой феномен, отражающий восприятие сигналов из иммунной системы на уровне ЦНС. Хорошо известно, что выраженность некоторых иммунных реакций поддается условно-рефлекторной модуляции. Очевидно, в процессе интеграции нейроэндокринного ответа на уровне ЦНС осуществляется условно-рефлекторная стимуляция или угнетение иммунного ответа. Такие механизмы вносят свой вклад в расширение сенсорных характеристик иммунной системы, поскольку они поставляют в мозг информацию об эффектах необычных стимулов (например, об эффектах иммунодепрессантов на уровне иммунных клеток).

#### *4.2. Перспектива*

Механизмы эндокринных обратных связей и регуляция некоторых физиологических констант, таких, как концентрация глюкозы в крови, являются классическими процессами, базирующимися на сигналах, поступающих с периферии. Весь представленный материал показывает, что клетки иммунной системы путём продукции цитокинов и некоторых других веществ также поставляют информацию в ЦНС. Когда цитокины действуют в качестве носителей афферентных сигналов для ЦНС, они могут рассматриваться как часть ретрогормональной сигнальной системы. Возникает вопрос, являются ли приведённые выше примеры, полученные при изучении иммунных клеток, отражением более общего процесса, с помощью которого и другие клетки могли бы информировать ЦНС об их функциональном состоянии.

Так же, как иммунные, клетки других типов получают сигналы из окружающей среды и в то же время являются объектом для генетически определённых механизмов образования продуктов, регулирующих дифференцировку, обмен, репарацию клеток на различных стадиях их жизни. Многие из этих продуктов либо не способны достигать ЦНС, либо вовсе не покидают пределов клетки. Большинство клеток являются объектом разнообразных аутокринных и паракринных воздействий, благодаря которым устанавливаются динамические контакты с другими клетками. Вследствие действия локальных стимулов могут возникать разнообразные изменения функционального состояния клетки. Следовательно, когда определённый гормон или нейромедиатор достигает клетки, его эффект оказывается практически непредсказуемым и, следовательно, не может регулироваться ЦНС. Для эффективной регуляции мозг нуждается в точной информации о периферических событиях и в “мониторинге” эффектов нейроэндокринных регуляторных воздействий; лишь в этом случае становится возможным подобрать адекватную регуляцию физиологических параметров. Цитокины выполняют функцию носителей информации о состоянии иммунных кле-

ток. Однако в настоящее время имеется крайне недостаточный объём экспериментальных данных о существовании ретрогормональных путей в ЦНС от периферических клеток других ключевых типов. Одним из таких примеров является недавно клонированный специфический ген жировых клеток, который, как предполагается, способен через воздействие на структуры ЦНС регулировать размер жировых депо. Данный пример является одним из частных случаев, указывающих на принципиальную возможность коммуникации периферических клеток с ЦНС.

## **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

Абрамов В.В. Взаимодействие между нервной и иммунной системами // Успехи физиол. наук. - 1986. - Т. 17. - № 4. - С. 85-104.

Гордон Д.С., Сергеева В.Е., Зеленова И.Г. Нейромедиаторы лимфоидных органов // Функциональная морфология. - Л., 1982. - 128 с.

Корнева Е.А. О взаимодействии нервной и иммунной систем // Иммунофизиология. - Спб.: Наука, 1993. - С. 7-10.

Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. - Л., 1988. - 251с.

Михайлова А.А., Захарова Л.А. Миелопептиды: структура и функция // Иммунология. - 1985. - № 4. - С. 5-7.

Чеботарёв В.Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза. - Киев, 1979. - 159 с.

Ader R. & Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression // Psychosom. Med., 1975. Vol. 37. P. 333-340.

Ader R. & Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus // Science Wash. DC., 1982. Vol. 215. P. 1534-1536.

Ansar Ahmtd S., Dauphinee M.J., Montoya A.I., Talal N. Estrogen induces normal murine CD5+ B cells to produce autoantibodies // J. Immunol., 1989. Vol. 142. P. 2647-2653.

Ansar Ahmed S. & Talal N. Sex hormones and the immune system. Part 2. Animal data // Bailliere's Clin. Rheumatol., 1990. Vol.4, P. 13-31.

Araneo B.A., Woods M.L., Daynes R.A. Reversal of the immunosenescent phenotype by dehydroepiandrosterone: hormone treatment provides an adjuvant effect on the immunization of aged mice with recombinant hepatitis B surface antigen // J. Infect., 1993. Vol. 167. P. 830-840.

Blauer K.L., Poth M., Rogers W.M., Bernton E.W. Dehydroepiandrosterone antagonizes the suppressive effects of dexamethasone on lymphocyte proliferation // Endocrinology. 1991. Vol. 129. P. 3174-3179.

Blecha F., Barry R.A., Kelley K.W. Stress-induced alterations in delayed-type hypersensitivity to SRBC and contact sensitivity to DNFB in mice // Proc. Soc. Exp. Med., 1982. Vol. 169. P. 239-246.

Clevenger C.V., Russell D.H., Appasamy P.M., Prystowsky M.B. Regulation of interleukin 2-driven T-lymphocyte proliferation by prolactin // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990. Vol. 87. P. 6460-6464.

Cohen S., Tyrrell A.J., Smith A.P. Psychological stress and susceptibility to the common cold // N. Eng. J. Med., 1991. Vol. 325. P. 606-612.

Dafny N. Is interferon- $\alpha$  a neuromodulator? // Brain Res. Rev., 1998. Vol. 26. P. 1-15.

Edwards C.K., Yunger L.M., Lorence R.M., Dantzer R., Kelley K.W. The pituitary gland is required for protection against lethal effects of *Salmonella typhimurium* // Proc. Natl. Acad. USA, 1991. Vol. 88. P. 2274-2277.

Felten D.L., Cohen N., Ader R., Felten S.Y., Carlson S.L., Roszman T.L. Central neural circuits involved in neural-immune interactions. In: Ader R., Felten D.L., Cohen N. (eds.) // Psychoneuroimmunology. Academic, San Diego, CA, 1991. Vol. II. P. 3-25.

Felten S.Y., Felten D.L., Bellinger D.L., Olschowka J.A. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid organs. In: Ballock J.E. (ed.) // Chemical Immunology: Neuroimmunoendocrinology. Karger, Basel, 1992. P. 25-48.

Folch H. & Waksman B.H. The splenic suppressor cell. I. Activity of thymus-dependent adherent cells: changes with age and stress // J. Immunol., 1974. Vol. 113. P. 127-139.

Geenen V., Legros J.J., Franchimont P., Baydrihaye M., Defresene M.P., Boniver J. The neuroendocrine thymus: coexistence of oxytocin and neurophysin in the human thymus // Science Wash., 1986/ Vol. 232. P. 508-510.

Lahita R.G. Sex hormones and the immune system. Part 1. Human data // Bailliere's Clin. Rheumatol., 1990. Vol. 4. P. 1-12.

Landmann R.M.A., Wesp M., Box R., Keller U., Buhler F.R. Distribution and function of  $\beta$ -adrenergic receptors in human blood lymphocytes // Interactions among CNS, Neuroendocrine and Immune systems. Pythagora Press, Rome, 1989. P. 251-264.

Maestroni G.J.M., Conti A., Pedrinis E. Effect of adrenergic agents on hematopoiesis after syngenic bone marrow transplantation in mice // Blood, 1992. Vol. 80. P. 1178-1182.

Shavit Y., Lewis J.W., Terman G.W., Gale R.P., Liebeskind J.C. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity // Science Wash. DC, 1984. Vol.223. P. 188-190.

Singh U. Lymphopoiesis in the nude fetal mouse thymus following sympathectomy // Cell. Immunol., 1985. Vol. 93. P. 222-228.

Smith E.M., Galin F.S., Leboeuf R.D., Copenhaver D.H., Harbour D.V., Ballock J.E. Nucleotide and amino acid sequence of lymphocyte-derived corticotropin: endotoxin induction of a truncated peptide // Proc. Natl. Acad. USA, 1990. Vol. 87. P. 1057-1060.

Sundar S.K., Cierpial M.A., Kamaraju L.S., Long S., Hsieh S., Lorenz C., Aaron M., Ritchie J.C., Weiss J.M. Human immunodeficiency virus glycoprotein (gp120) infused into rat brain induces interleukin 1 to elevate pituitary-adrenal activity and decrease peripheral cellular immune responses. Proc // Natl. Acad. Sci. USA, 1991. Vol. 88. P. 11246-11250.

Wybran J., Appelboom T., Famaey J.-P., Govaerts A. Suggestive evidence for receptors for morphine and methionine-enkephalin on normal human blood T lymphocytes // *J. Immunol.*, 1979. Vol.123. P. 1068-1070.

Zalcman S., Shanks N., Anisman H. Time-dependent variations of central norepinephrine and dopamine following antigen administration // *Brain Res.*, 1991. Vol. 557. P. 69-76.