Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: экспериментальные и клинические аспекты

И.Г. Акмаев

Государственное учреждение Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

В основе регуляции важнейших физиологических функций лежат универсальные механизмы, поражающие своим совершенством и в то же время удивительной простотой организации. Речь идёт о механизмах обратной связи, которые лежат в основе работы наиболее совершенных технических приборов. Недаром возникли представлеия о том, что прогресс техники во многом определяется копированием закономерностей организации и функционирования живых систем.

Механизмы положительной обратной связи в природе немногочисленны. В их основе лежит принцип саморегенерации, когда каждый предыдущий процесс является триггером для инициирования последующего. Это приводит к лавинообразному нарастанию изначального процесса, его необратимости и финальной реализации по закону «всё или ничего». Последнее лежит в основе физиологии нервного импульса, предовуляторного выброса гонадотропных гормонов гипофиза и теории взрыва в физике. Основная масса регулирующих механизмов подчиняется принципу отрицательной обратной связи. Примером в технике служат механизмы, заложенные в работу термостатов, холодильных установок и т.д. В этом случае задаётся определённый температурный параметр и в случае его превышения система отключается на то время, которое необходимо для поступления сигнала, корректирующего нарушенное условие. В биологии простейшим примером работы механизмов отрицательной обратной связи служит контрольная система, регулирующая секрецию половых гормонов. В случае недостаточной секреции последних в гипофиз поступает гуморальный сигнал со знаком "минус" (пониженный уровень в крови половых гормонов), который активирует секрецию стимулирующего гормона в гонадотропных клетках гипофиза. Если же секреция половых гормонов повышена, то в гипофиз поступает гуморальный сигнал с противоположным знаком (повышенный уровень в крови половых гормонов), в ответ на который в гонадотропных клетках гипофиза снижается секреция стимулирующего гормона. В результате восстанавливается нарушенный гормональный баланс.

Эти механизмы, столь простые в исполнении и совершенные по своей идее, оказываются крайне беспомощными при поломке какого-либо из их звеньев. Из мудрых они превращаются в бессмысленные и опасные для жизни. Возьмём в качестве примера работу упомянутого механизма в условиях старения. В старости угасает функция половых желез и соответственно «вырабатывается» их гормональный ресурс. Естественным образом исчезает необходимость в стимулирующих гормонах гипофиза. Однако гонадотропным клеткам гипофиза это неведомо. Они с прежним рвением секретируют стимулирующие гормоны. В отсутствие рецепторного восприятия последних адекватной мишенью гормоны связываются с рецепторами половых придатков, в частности простаты, ткани которой отвечают на длительную гормональную стимуляцию гипертрофией. Гипертрофированная простата, окружающая в виде муфты мочеиспускательный канал, начинает сдавливать последний. В этом случае возникает необходимость оперативного вмешательства ввиду угрозы развития опасной для жизни уремии.

Аналогичным образом этот мудрый механизм, регулирующий слаженную работу клеточных элементов иммунной системы, обращается во зло при различных поломках его звеньев. Примером могут служить различные типы аутоиммунной патологии. При анализе их патогенеза привлекает внимание одно существенное обстоятельство: патологический процесс развивается не столько в результате нарушения какого-то звена в регулирующем механизме иммунной системы, сколько вследствие нарушения взаимодействия самой системы с другими регулирующими системами организма – нервной и эндокринной. Тесные взаимодействия основных регулирующих систем и механизмы этих взаимодействий стали предметом пристального изучения новой интегральной дисциплины – **нейроиммуноэндокринологии**. Краткому рассмотрению истории формирования этой новой области знания и её роли в понимании механизмов дисрегуляторной патологии посвящается настоящее сообщение.

Нейроиммуноэндокринные аспекты дисрегуляторной патологии

Отправной точкой к развитию нейроиммуноэндокринологии стали яркие открытия, сделанные в начале и середине 20-го столетия, когда было показано, что нейроны гипоталамической области мозга способны, сохраняя присущую им организацию и импульсную активность, секретировать пептидные нейрогормоны. Первоначально это относилось к способности крупноклеточных нейронов преоптического ядра гипоталамуса рыб (которые соответствуют гомологичным нейронам супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса млекопитающих) синтезировать нонапептиды (гомологи окситоцина и вазопрессина), транспортировать их по аксонам в заднюю долю гипофиза, депонировать там и выделять в общий кровоток [81, 82]. Последнее роднило нервные клетки гипоталамуса с секреторными клетками эндокринных желез, поэтому сам феномен был назван нейросекрецией [11, 25, 83, 84]. Впоследствии выяснилось, что способность к секреции пептидных нейрогормонов свойственна также тем популяциям мелкоклеточных нейронов гипоталамуса, которые регулируют гормональные функции передней доли гипофиза с помощью стимулирующих нейрогормонов (рилизинг-гормонов, или либеринов) и тормозящих нейрогормонов (статинов), транспортируемых в переднюю долю гипофиза гуморальным путём через кровоток портальной системы сосудов гипофиза [1, 74, 80]. Наконец, когда по аналогии с клетками гипофиза на мембранах секреторных нейронов гипоталамуса были выявлены белковые рецепторы к гормонам периферических эндокринных желез, стали понятны механизмы гипоталамической регуляции эндокринных функций. В их основе, как было установлено ранее для гипофиза, лежит принцип отрицательной обратной связи, который определяет работу контролирующих механизмов [96]: секреторные клетки гипоталамуса и гипофиза получают информацию об уровне гормональной активности эндокринной периферии и в случае её недостаточности или избыточности корректируют нарушенный гормональный баланс, выделяя в портальное русло гипофиза соответственно стимулирующие или тормозящие нейрогормоны.

Эти яркие открытия и вытекающие из них заключения лёгли в основу новой для того времени области знаний – **нейроэндокринологии** [2, 85, 96]. Родившись на стыке казалось бы различных дисциплин, нейробиологии и эндокринологии, нейроэндокринология дала новое измерение нашим знаниям о механизмах, лежащих в основе регуляции важнейших гомеостатических функций. Оказалось, что в основе регулирующего влияния как нервной, так и эндокринной системы лежит сходный механизм, который реализуется в форме секреции регуляторного пептида, скорость которой определяется величиной и направлением отклонений в гормональном гомеостазе.

Дальнейшее развитие нейроэндокринологии сопровождалось не менее яркими открытиями, которые на первых порах сильно озадачивали исследователей. Так, например, было установлено, что секреция пептидных нейрогормонов имеет место не только в гипоталамической области мозга, но практически во всей центральной и периферической нервной системе [62, 95]. Успехи в разработке иммуноцитохимических методов позволили выявить нейропептиды в окончаниях вегетативных нервов, иннервирующих кишечник [60]. Ещё более неожиданным оказалось то, что в нейронах центральной и периферической нервной системы выявляются пептидные гормоны, секретируемые эндокринными железами, включая эндокринные клетки кишечника, кожи и других органов [61, 95].

Какова же роль пептидов в нервных клетках? С одной стороны, нейропептиды отвечают всем требованиям, которые предъявляются к нейротрансмиттерам: в переживающих срезах мозга они выделяются из нервных окончаний в ответ на деполяризацию, этот процесс является кальций-зависимым и подавляется в присутствии ионов магния; при центрифугировании в градиенте плотности нейропептиды выявляются во фракции синаптосом, они способны влиять на нейрональную активность и модифицировать её, для многих из них установлены рецепторы на постсинаптической мембране [90]. С другой стороны, было показано, что нейропептиды сосуществуют в одних и тех же нервных окончаниях с традиционными нейромедиаторами [61]. Между тем последнее входит в противоречие с классическим правилом Дейла (Dale), которое стало догмой в нейробиологии и гласит: один нейрон – один нейромедиатор [40].

Современные исследователи, отдавая должное широкому спектру функциональной активности нейропептидов как биорегуляторов [5, 6, 94], склоняются к тому, что эти соединения способны также выполнять роль нейромодуляторов в процессе транссинаптической передачи, т.е. стимулировать или тормозить нервную передачу, реализуемую с помощью традиционных нейротрансмиттеров [61, 90]. С этих позиций оказалось возможным объяснить некоторые формы патологии центральной нервной системы, в частности, патогенез параноидной формы шизофрении [91].

Было показано, что характерный для этой нозологической формы синдром (галлюцинации, бред, нарушение высшей нервной деятельности) легко воспроизводится экспериментально с помощью фармакологических стредств типа амфетамина (фенамина), которые вызывают избыточное выделение дофамина из пресинаптических терминалей дофаминовой системы нейронов, в частности мезолимбической

системы, тесно связанной с процессами высшей нервной деятельности [38, 39]. С другой стороны, этот синдром может устраняться с помощью нейролептиков, используемых в психиатрической клинике [34]. Оказалось, что в пресинаптических окончаниях упомянутой дофаминовой системы нейронов, наряду с традиционным нейромедиатором дофамином, коэкспрессируется также пептидный гормон ВИП (вазоактивный интестинальный пептид), способный тормозить выделение дофамина из нервных окончаний [61]. Отсюда предполагается, что нейропептид сам по себе или его метаболиты (поскольку нейропептиды являются коротко живущими соединениями) регулируют в норме выделение дофамина из нервных окончаний. При нарушении модулирующей функции нейропептида происходит избыточное выделение дофамина, вызывающее синдром шизофрении. Эти данные не только проливают свет на патогенез параноидной формы шизофрении, но и обосновывают тактику врачей при лечении шизофрении.

Итак, родившись на стыке различных дисциплин, нейроэндокринология оказалась важной ветвью нейронаук. Она раскрыла эндокринные функции мозга и подняла завесу над некоторыми его тайнами [2].

Между тем удивительные факты продолжали накапливаться, однако фокус новых открытий сместился в область иммунологии. Стало обнаруживаться большое сходство в организации и функционировании нервной и иммунной систем. Если ранее при обсуждении общности нервной и эндокринной систем упоминалось о том, что нейроны, сохраняя специфическую организацию и функцию (генерирование и распространение нервных импульсов), могут одновременно функционировать как эндокринные клетки, то оказалось, что аналогичное можно сказать и о клетках иммунной системы. Участвуя в регуляции гомеостаза с помощью специфических иммунных механизмов, эти клетки оказались способными экспрессировать рецепторы ко многим сигнальным молекулам, опосредующим воздействия нейроэндокринной системы [29-31, 59, 70, 76, 98], а также синтезировать некоторые эволюционно древние (консервативные) пептиды [48, 51-53]. В их ряду заслуживают упоминания нейропептиды, тахикинины, инсулиновые гормоны, проопиомеланокортин, дериватом которого является АКТГ, и, наконец, гормон роста и пролактин, рецепторы которых относятся к большому семейству гемопоэтиновых рецепторов к интерлейкинам, эритропоэтину, гранулоцитарно-макрофагальному колониеобразующему фактору [66].

Заслуживают упоминания факты, свидетельствующие о способности гипоталамических нейросекреторных клеток экспрессировать не только рецепторы к ИЛ-1 [21, 22, 50], но и сам ИЛ-1, что было показано как у крыс, так и у человека [20]. Кроме того, было показано, что клетки астроцитарной глии способны секретировать интерферон, выделение которого повышает экспрессию ИЛ-2 в нервных структурах мозга [97].

При анализе сходства в организации нервной и иммунной систем привлекает внимание тот факт, что обе системы состоят из большого числа фенотипически различающихся клеток, организованных в сложные сети [33, 63, 64, 77]. В пределах такой сети клетки взаимосвязаны и функционируют по принципу обратной связи, когда пусковым сигналом служит адекватный раздражитель, а конечный ответ направлен на обеспечение полезного результата. Различие заключается в том, что в нервной системе клетки жестко фиксированы в пространстве, тогда как в иммунной они непрерывно перемещаются и лишь кратковременно взаимодействуют друг с другом. Функциональную близость нервной и иммунной клетки можно проследить на примере некоторых форм патологии.

Известен феномен глутаматной гибели нейронов. Он наблюдается в нейронах мозга, возбуждающим медиатором которых является глутамат – доминирующий нейромедиатор мозга. Этот феномен наблюдается в ишемизированных участках мозга, в частности при ишемических инсультах. В глутаматэргических нейронах таких участков мозга регистрируются высокочастотные разряды, создающие глутаматный каскад. Разряды, следующие один за другим, не позволяют потенциалзависимым кальциевым каналам закрываться, что приводит к избыточному поступлению Ca^{2+} в постсинаптические нейроны. Связываясь в них со своим рецептором кальмодулином, кальций активирует фермент NO-синтазу. Активированный фермент в присутствии восстановленного НАДФ катализирует превращение L-аргинина в газообразный промежуточный метаболит – окись азота (NO). Окись азота, диффузно выделяясь из клетки, взаимодействует с соседними нейронами. Её рецепторной мишенью является атом железа в активном центре молекулы фермента гуанилатциклазы. Связываясь с железом, NO инициирует конформационные изменения молекулы фермента, что приводит к активации последнего (аллостерический эффект) и, в конечном счёте, к продукции цГМФ, выполняющего функцию вторичного мессенджера. Последний, взаимодействуя с G-белками, возбуждает соседние нейроны. Это позволяет рассматривать NO как нетрадиционный нейромедиатор [32, 42]. Отличительными его особенностями является то, что он не запасается в синаптических пузырьках, как обычные нейромедиаторы, и выделяется не в области синаптических контактов, а диффузно – так называемая объемная передача.

Этой особенностью NO-продуцирующих нейронов можно объяснить так называемую глутаматную гибель нейронов. Последняя, как упоминалось, имеет

место в ишемизированных участках мозга, в частности при инсультах. При анализе этого явления напрашивается его сходство с таковым при посттетанической потенциации, которая, как известно, вызывает облегчение синаптической передачи. В обоих случаях разряды, следующие один за другим, не позволяют потенциалзависимым кальциевым каналам закрываться, что приводит к избыточному поступлению кальция в клетку и, как следствие, – к повышенному выделению нейромедиатора, в частности глутамата. Результатом глутаматной бомбардировки аргининсодержащего постсинаптического нейрона в ишемизированных участках мозга является повышенная продукция NO, что обусловливает его повышенное выделение из клетки, оказывающее токсический эффект на близлежащие нейроны. В этом случае NO-синтезирующие нейроны проявляют сходство с активированными макрофагами. Иллюстрацией сказанного могут быть следующие эксперименты.

В культурах нейронов коры головного мозга куриных эмбрионов моделировали экспериментальный инсульт, при котором погибало до 90% нейронов после воздействия НМДА (синтетическое соединение Н-метил-Д-аспартат, обладающее высокой аффинностью к наиболее хорошо изученному подтипу глутаматных рецепторов), продолжавшегося всего 5 минут. Ингибиторы синтеза NO (метил- или нитроаргинин либо гемоглобин) эффективно защищали нейроны от воздействия глутаматного каскада: при этом гибель нейронов сокращалась на 73% [35, 44, 45].

Таким образом, после стимуляции умеренными дозами глутамата окись азота усиливает образование цГМФ в соседних нейронах и проявляет свойства нейромедиатора. После стимуляции большими дозами глутамата нейроны, синтезирующие окись азота, ведут себя как макрофаги. Удивительно, что сами NO-синтезирующие нейроны защищены от нейротоксического действия окиси азота. Высказываются различные предположения в пользу защитных свойств этих нейронов. Согласно одному их них, защитную функцию обеспечивает фермент супероксиддисмутаза, способная удалять супероксидные анионы, которые, взаимодействуя с NO, образуют пероксинитрит – высокотоксичное соединение [43]. В основе другого предположения [72] лежат данные, свидетельствующие о том, что окисленная форма свободного радикала (NO^+) обладает свойствами нейропротектора. Возможно, макрофаги защищены от продуцируемого ими свободнорадикального соединения (NO) с помощью тех же механизмов.

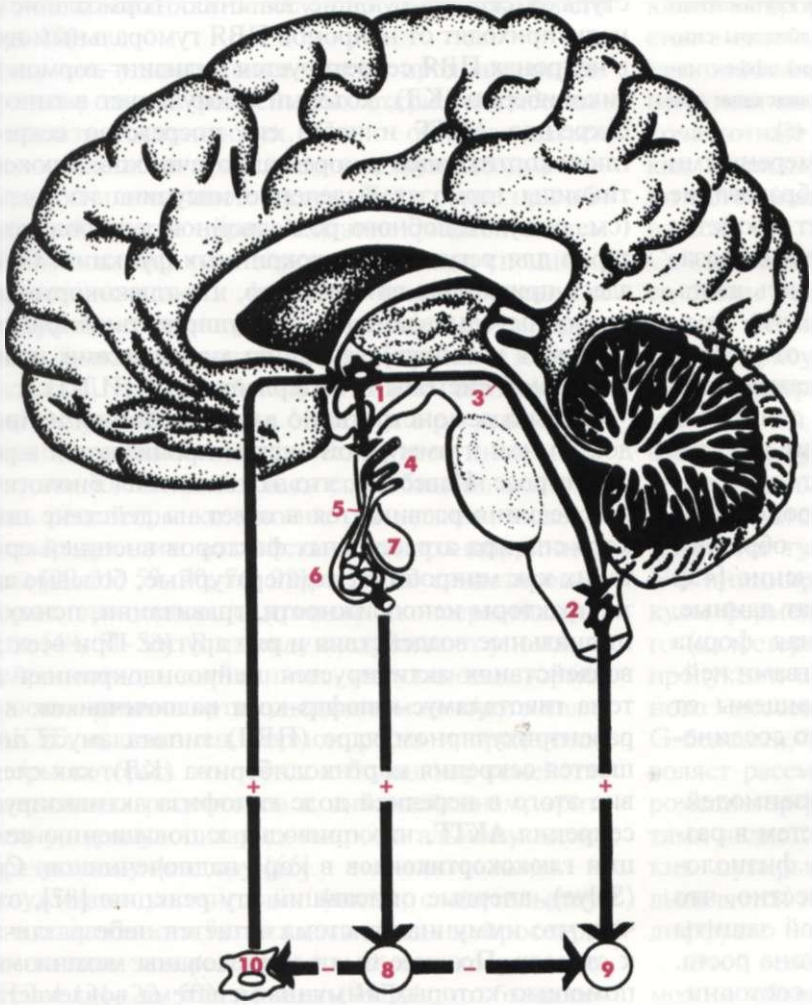
Существует много примеров тесных взаимодействий нейроэндокринной и иммунной систем в различные периоды жизни и при различных физиологических состояниях. Так, например, известно, что с возрастом снижаются реакции иммунной защиты и параллельно снижается активность гормона роста. Сходным образом при физиологических состояниях, сопровождающихся угнетением иммунной системы, например при беременности, снижается секреция пролактина, окситоцина и повышается секреция половых стероидов – эстрогенов, прогестерона. После родов, когда снижается секреция стероидных гормонов и вновь активизируется иммунная система, повышается секреция пролактина и окситоцина. Снижение функции иммунной защиты с возрастом идет параллельно с повышением секреции АКТГ.

Примером тесного взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем могут служить физиологические механизмы, лежащие в основе гипоталамической регуляции секреции одного из важных факторов поддержания гомеостаза – инсулина. В результате многолетних поисковых исследований нам удалось показать, что гипоталамус способен стимулировать выделение инсулина из β-клеток панкреатических островков по нервнопроводниковому пути, который мы назвали **паравентрикуло-вагусным** [3, 14, 15]. Этот путь начинается от нервных клеток паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса, переключается синаптически в продолговатом мозге на нейроны дорсального ядра вагуса и в составе вагуса достигает панкреатических островков. По нему к β-клеткам поступают стимулирующие влияния. Тормозящие сигналы приходят от нейронов ПВЯ гуморальным путём: в нейронах ПВЯ секретируется рилизинг-гормон кортиколиберин (**КЛ**), который стимулирует в гипофизе секрецию АКТГ и через его посредство секрецию глюкокортикоидов в коре надпочечников. Глюкокортикоиды тормозят выделение инсулина из β-клеток (см. рис.). Подобного рода двойной контроль характерен для регуляции эндокринных функций. Однако здесь привлекает внимание то, что глюкокортикоиды способны одновременно стимулировать (в физиологических условиях) секрецию макрофагами пептида иммунной системы – интерлейкина-1 (ИЛ-1).

Весьма демонстративно взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем проявляются в реакции стресс. Известно, что эта защитная биологическая реакция развивается в ответ на действие широкого спектра агрессивных факторов внешней среды, таких как микробные, температурные, болевые агенты, факторы неподвижности, гравитации, психоэмоциональные воздействия и ряд других. При всех этих воздействиях активируется нейроэндокринная система **гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников**: в паравентрикулярном ядре (ПВЯ) гипоталамуса повышается секреция кортиколиберина (КЛ), как следствие этого в передней доле гипофиза активизируется секреция **АКТГ**, что приводит к повышению секреции **глюкокортикоидов** в коре надпочечников. Селье (Selye), впервые описавший эту реакцию [87], отмечал, что иммунная система остаётся небезразличной к стрессу. Позднее были исследованы механизмы, с помощью которых иммунная система вовлекается в стрессовые реакции [7, 8, 41].

Было показано, что в ответ на действие патогенных агентов из макрофагов выделяется интерлейкин-1. Этот иммунный пептид способен проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер в тех его участках, где существуют "окна" для подобного рода веществ. К ним относится система циркумвентрикулярных органов [69], в которых существуют специфические механизмы транспорта для цитокинов [23, 24, 47, 49]. Попав в мозг, ИЛ-1 стимулирует секрецию КЛ в нейронных популяциях ПВЯ гипоталамуса [65, 93], причем этот процесс зависит от присутствия простагландина E_2 [27, 73]. В свою очередь, КЛ стимулирует секрецию АКТГ в гипофизе, что приводит к стимуляции секреции глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников. Последние при повышенной секреции способны тормозить секрецию ИЛ-1 в макрофагах и, тем самым, угнетать иммунный ответ в случае его избыточности. Таким образом, здесь в чистом виде работают механизмы отрицательной обратной связи, в которых роль триггера выполняет иммунный пептид, а функции исполнителя – нейропептид и гормоны эндокринной системы [26, 28].

С этими механизмами мы столкнулись в исследованиях, которые проводили совместно с отделом физиологии эндокринной системы (зав. – Greti Agui-lera) одного из Институтов Национального Здоровья (Бетесда) США [4, 54]. В них изучалось влияние иммунного стресса на состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы крыс в условиях острого и хронического стресса. Иммунный стресс воспроизводили введением эндотоксина (его антигена, в качестве которого были использованы липополисахариды, или ЛПС). Острый стресс моделировали однократным введением ЛПС в дозе 250 мкг/100 г внутрибрюшинно, а хронический – длительным введением антигена в нарастающих дозах от 25 до 250 мкг в течение 13 дней. Об активности нейроэндокринной оси судили по динамике экспрессии соответствующей мРНК (в паравентрикулярном ядре – мРНК КЛ, в гипофизе – мРНК проопиомеланокортина, являющегося



Схематическое воспроизведение механизмов обратных связей, лежащих в основе взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем в процессе гипоталамической регуляции углеводного гомеостаза.

1 - паравентрикулярное ядро гипоталамуса;
2 - дорсальное ядро вагуса в продолговатом мозге;
3 - паравентрикуловагусная система нервных связей;
4-6 - портальная система сосудов гипофиза:
4 - капиллярные корни портальных вен в стебле гипофиза;
5 - портальные вены гипофиза;
6 - распад портальных вен в передней доле гипофиза на вторичную сеть капилляров;
7 - задняя доля гипофиза;
8 - клетки коры надпочечников, секретирующие глюкокортикоиды;
9 - инсулинсекретирующие β-клетки панкреатических островков; 10 - макрофаги, секретирующие ИЛ-1.

предшественником АКТГ, в коре надпочечников – мРНК 11β-гидроксилазы, ключевого фермента в биосинтезе кортикостерона) с помощью метода гибридизации *in situ*, а также по уровню циркулирующих гормонов (АКТГ и глюкокортикоидов), концентрация которых в плазме крови определялась с помощью стандартных методов.

Полученные результаты оказались весьма любопытными (см. рис.). При моделировании острого стресса они свидетельствовали об активации всех звеньев нейроэндокринной оси, т.е. о повышенной секреции КЛ в нейронах ПВЯ и, соответственно, о высоком уровне секреции АКТГ в гипофизе и глюкокортикоидов в коре надпочечников. Что касается хронического стресса, был получен парадоксальный эффект: секреция КЛ в ПВЯ резко угнеталась, в то время как секреция АКТГ в гипофизе и глюкокортикоидов в коре надпочечников сохранялась на том же уровне, что и при остром стрессе. Подобная картина наблюдается и при ряде хронических воспалительных аутоиммунных заболеваний, таких как артрит, вызванный введением адъюванта, системная красная волчанка и аллергический энцефаломиелит [55, 56, 78, 89]. Подавление синтеза КЛ в этих случаях может быть связано как с длительным ингибиторным действием глюкокортикоидов, уровни которых повышены, так и с дисбалансом нейротрансмиттеров в гипоталамусе [36, 57, 58]. В любом случае, при подавлении синтеза центрального нейрогормона гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси отмечается парадоксальная активация ее гипофизарно-надпочечникового звена.

Ситуация отчасти напоминает ту, с которой исследователи неожиданно столкнулись в середине прошлого столетия при изучении патогенеза диффузного токсического зоба (болезни Грейвса). В ряде работ было показано, что это заболевание характеризуется гиперсекрецией тиреоидных гормонов при нормальных значениях тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ). При попытке объяснить этот парадоксальный факт было высказано предположение, что существует некий длительно действующий тиреостимулятор (его англоязычная аббревиатура LATS), который способен связываться с рецепторами тироцитов, конкурентно вытесняя ТТГ [13]. Действительно, такой стимулятор был идентифицирован. Им оказался иммуноглобулин класса G, растворимая форма которого циркулировала в крови в виде тиреостимулирующих антител [68]. Их появление в крови связывали с неполадками в иммунной системе и рассматривали как одно из проявлений аутоиммунной патологии.

Подобного рода прецедент позволяет допустить, что роль стимулятора АКТГ при хроническом иммунном стрессе могут брать на себя цитокины, в частности ИЛ-6, секретируемый клетками передней доли гипофиза [17, 19, 67, 79, 92]. Секреция цитокинов в клетках передней доли гипофиза и в нейронах ПВЯ является простагландин E_2-зависимой и так же, как в макрофагах, она усиливается при действии ЛПС [12, 19, 20]. Известно, что цитокины, секретируемые в гипофизе, способны вызывать пролиферацию различных тропных (в том числе и АКТГ-секретирующих) клеток и быть причиной возникновения соответствующих аденом гипофиза, в частности адренокортикотропином [16, 75]. Последнее может пролить свет и на патогенез болезни Иценко-Кушинга. Для этого сложного по своей этиологии заболевания характерной особенностью являются наличие аденомы (адренокортикотропиномы) гипофиза, высокие уровни секреции АКТГ и глюкокортикоидов и отсутствие чётких доказательств повышенной секреции КЛ.

Еще одним ярким примером нейроиммуноэндокринных взаимодействий является развитие сахарного диабета. Нередко у лиц среднего и пожилого возраста после перенесенного психоэмоционального стресса (смерть близкого человека, конфликтные ситуации в быту или на службе и т.д.) наблюдаются нарушения углеводного гомеостаза. Одним из ранних признаков бывает повышение сахара в крови. Этот тревожный сигнал возможного заболевания сахарным диабетом оказывается либо преходящим симптомом, либо стойким, который в дальнейшем трансформируется в характерный синдром: нарушенная толерантность к глюкозе, гипергликемия, глюкозурия, высокие цифры гликированного гемоглобина, наличие в крови специфических антител и т.д. Вероятный патогенетический механизм представляется следующим: стрессовые реакции сопровождаются появлением бактериальных белков теплового шока, которые являются чужеродными для организма, так как они не презентируются развивающимся Т-лимфоцитам в период становления приобретенного иммунитета. Когда они связываются с антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA второго класса на поверхности макрофагов и инсулинсекретирующих β-клеток), они распознаются рецепторами Т-лимфоцитов и инициируют аутоиммунный ответ, направленный на уничтожение β-клеток панкреатических островков. Cohen и его коллеги из Вейцмановского института (Израиль) показали это, иммунизируя белками теплового шока нормальных мышей и пересаживая Т-лимфоциты иммунизированных мышей здоровым животным [37].

Психоэмоциональный стресс, как известно, стимулирует секрецию КЛ, который по образному выражению Selye [88], является «рилизинг фактором стресса». В норме КЛ стимулирует секрецию АКТГ и глюкокортикоидов, а через их посредство – секрецию цитокинов (ИЛ-1) в макрофагах. Как упоминалось выше, эти гормоны и иммуномедиаторы

участвуют с помощью механизмов отрицательной обратной связи в регуляции секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы (см. рис.). В условиях эмоционального стресса, формирующего патологический очаг возбужденияя, создаются условия для генерации нейропатологических синдромов, совокупность которых охватывается понятием дисрегуляторной патологии [9, 10]. Это понятие распространяется и на различные формы проявления аутоиммунной патологии.

В последнее время получила распространение теория молекулярной мимикрии, наиболее удовлетворительно объясняющая механизмы аутоиммунной патологии [18, 37]. Согласно этой теории, молекулы патогенного агента, попавшего в организм, могут проявлять химическое или конформационное сходство с собственными молекулами, встроенными в мембраны эндокринных клеток. В этом случае хелперные Т-лимфоциты, принимая их за чужеродный антиген, инициируют аутоиммунную агрессию против собственных клеток, используя весь арсенал атакующих средств. События разворачиваются по следующему сценарию [18].

Ввиду того, что отличительной особенностью β-клеток панкреатических островков является наличие на их поверхности антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов (или HLA-I и HLA-II), они становятся мишенью как для хелперных, так и цитотоксических Т-лимфоцитов. Когда рецепторы Т-хелперов узнают чужеродный антиген, ассоциированный на презентирующей клетке с HLA-II, происходит активация Т-лимфоцита, которая складывается из следующих процессов. Активируются тирозинкиназы, стимулируя активность фосфолипазы С. Последняя катализирует гидролиз мембранных фосфолипидов (являющихся фосфорилированным предшественником вторичных мессенджеров, в частности, фосфоинозитидов) с образованием диацилглицерола и инозитол-3-фосфата. Под действием последнего происходит откачивание Ca^{2+} из его клеточных депо (из митохондрий и гладкого эндоплазматического ретикулума), который, взаимодействуя с кальмодулином, активирует фермент протеинкиназу С (или С-киназу), в чём участвует также и диацилглицерол. С-киназа активирует транскрипционный фактор того гена, который кодирует синтез важного медиатора иммунной системы – ИЛ-2. Этот цитокин выполняет функцию фактора роста в иммунной системе. Он вызывает пролиферацию хелперных Т-лимфоцитов, в результате чего аутореактивный иммунный ответ масштабируется. Кроме того, действие ИЛ-2 приводит к пролиферации другого пула Т-лимфоцитов, цитотоксических, которые способны узнавать чужеродный антиген, ассоциированный с HLA-I на поверхности β-клеток. В результате активации цитотоксические Т-лимфоциты выделяют перфорин, который создает пористую структуру в мембране β-клеток. Через эти поры в клетки устремляются ионы кальция и натрия. Каждый миллиэквивалент натрия связывает 5-6 миллиэквивалентов воды, что приводит к обводнению цитоплазмы β-клеток и набуханию митохондрий. Повреждение митохондрий нарушает клеточную энергетику и выводит из строя энергозависимые насосы, откачивающие из клетки избыток Ca^{2+} и Na^{+} . Избыток кальция вызвает токсический эффект, а избыток натрия нарушает клеточную осмолярность. В итоге клетки гибнут путём гидропического перерождения. Часть β-клеток гибнет в результате апоптоза. В этом случае через пористую мембрану в клетки проникают другие ферменты, выделяемые активированными цитотоксическими Т-лимфоцитами, – гранзимы. Последние, взаимодействуя с протеазами, подобными ИЛ-1-конвертирующему ферменту, активируют эндонуклеазы, которые рассекают ядерный хроматин на отдельные нуклеосомы, выявляемые в составе «апоптозных тел» [46]. Но этим не исчерпывается арсенал атакующих средств: ИЛ-2 вызывает также пролиферацию В-лимфоцитов и усиливает в них образование антител. Попадая в кровь, антитела опсонизируют макрофагов, стимулируя выделение из них свободнорадикальных соединений (в частности NO) с высокой реакционной способностью и ИЛ-1. Эти факторы усиливают деструкцию β-клеток. Наконец, антитела активируют циркулирующую в крови систему комплемента (мощную систему протеолитических ферментов каскадного механизма действия), которая усиливает деструкцию β-клеток.

Таким образом, разворачивается драматический сценарий массовой гибели инсулинсекретирующих β-клеток. Когда уровень гибнущих клеток достигает 80-90%, оставшийся пул секретирующих клеток уже не способен поддерживать жизненно важную гомеостатическую функцию. Для компенсации последней требуются инъекции экзогенного инсулина. Развивается инсулинзависимый сахарный диабет.

Аутоиммунная природа эндокринной патологии выявляется не только у больных, страдающих болезнью Грейвса и сахарным диабетом, но также у больных с первичной хронической недостаточностью коры надпочечников (болезнь Аддисона) и патологией гормональной функции гонад, приводящей к бесплодию.

Нередко объектом аутоиммунной агрессии становятся нервные клетки. Так, при заболевании несахарным диабетом аутоиммунной агрессии подвергаются гипоталамические нейроны, секретирующие вазопрессин, который обладает антидиуретической активностью [86]. При рассеянном склерозе чужеродным антигеном становится основной белок миелина, покрывающего в виде пограничной мембраны

нервные волокна [37]. Миелин выполняет функцию изолятора, предотвращающего утечку ионных токов. При повреждении этого изолятора нервные импульсы затухают и не могут достичь своей мишени, т.е. мышечных клеток. В результате больные погибают от паралича дыхательной мускулатуры. Такой же печальный исход наблюдается при тяжелой миастении (myasthenia gravis). В данном случае чужеродным антигеном становятся белковые рецепторы к нейромедиатору ацетилхолину, выделяемому в области нервно-мышечных синапсов [71].

Заключение

В завершение хотелось бы высказать некоторые соображения, которые могут пролить свет на понимание столь тесных взаимодействий этих регулирующих систем.

Понимание глубокого взаимопроникновения функций нервной, эндокринной и иммунной систем затрудняется, если рассматривать механизмы их взаимодействия на уровне сформированных высокоспециализированных систем у млекопитающих. История их изучения отмечена драматическими коллизиями. Исследователям приходилось сталкиваться с фактами, которые не укладывались в привычную логику исследовательского мышления: оказывалось, что нервные клетки при всей их высокоспециализированной функциональной организации ведут себя подобно эндокринным, в эндокринных клетках (АПУД клетках) обнаруживается свойственная нейронам способность захватывать предшественники синтеза биогенных аминов, декарбоксилировать их и выделять в виде традиционных нейромедиаторов – катехоловых или индоловых аминов. Наконец, приходилось констатировать в клетках иммунной системы отдельные признаки организации и функционирования клеток нервной и эндокринной систем.

Отсюда возникает необходимость вспомнить об истоках развития сложноорганизованных регуляторных систем, функции которых изначально воспроизводились в упрощеннном виде одноклеточными организмами. Одноклеточным организмам приходилось непосредственно соприкасаться с агрессивными факторами внешней среды и с целью защиты и приспособления к ним вырабатывать механизмы адаптации. С помощью простейших анализаторов они выработали реакцию избегания, используя присущий одноклеточным организмам механизм сократительной активности. Другим защитным средством стал фагоцитоз и выработка веществ, уничтожающих и переваривающих патогенные агенты. К числу важных приобретений в ходе эволюции следует отнести способность секретировать биологически активные вещества, т.е. гормоны, способствующие поддержанию гомеостаза. Поскольку все эти события происходили в одной и той же клетке, сложилась некая кооперация перечисленных функций, которая запечатлелась (назовём это **биологическим импринтингом**) на последующих этапах эволюции, когда одноклеточные организмы становились многоклеточными, а перечисленные функции, сохраняя принцип кооперативности, воспроизводились в высокоспециализированных функциональных системах. Отсюда становится понятным, что в реализацию ответа со стороны каждой из регулирующих систем содружественно вовлекаются две другие, что облегчается сходством в их организации. С этой точки зрения легко понять, что важной составляющей нейроэндокринной активности являются механизмы иммунного ответа, а сам по себе иммунный ответ требует согласованного участия нервной и эндокринной систем. Легко понять также и корни аутоиммунной патологии при заболеваниях, поражающих нервную и эндокринную системы.

Вышесказанное легло в основу новой области знания – **нейроиммуноэндокринологии**, которая сформировалась на рубеже XX и XXI веков и представляется весьма перспективной в исследовании физиологических основ жизнедеятельности и патогенетических механизмов различных форм дисрегуляторной патологии. Последние были подробно рассмотрены на примерах наиболее распространённых видов аутоиммунной патологии.

Литература

1. Акмаев И.Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций. М. Наука, 1979.
2. Акмаев И.Г. // Успехи физиол.наук.. - 1996. -Т.27. - С.3-20.
3. Акмаев И.Г. // Бюл.экспер.биол. - 1999. - Т.127. - №2. - С.124-128
4. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. // Бюл.экспер.биол. - 2001. - Т.131. - №1. - С.22-32
5. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. // Биохимия. - 1986 - Т.51. - С.531-545.
6. Гомазков О.А. Функциональная биохимия регуляторных пептидов. - М., 1992.
7. Громыхина Н.Ю., Крымская Л.Г., Козлов В.А. // Успехи физиол.наук. - 1993. - Т.24. - С.59-79.
8. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. - Л., 1988.
9. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы: генераторные механизмы нейропатологических синдромов. М., Медицина, 1980.
10. Крыжановский Г.Н. Введение в общую патофизиологию. М. 2000.
11. Поленов А.Л. Гипоталамическая нейросекреция - Л., 1968.
12. Abraham E.J., Minton J.E. // Comp.Biochem.Physiol. - 1997. - Vol.116. - P.203-207.
13. Adams D.D., Purves H.D. // Proc.Univ.Otago med.Sch. - 1956. - Vol.34. - P.11-16.
14. Akmayev I.G. // Acta morph.Acad.Sci.hung. - 1983. - Vol.31. - P.137-158
15. Akmayev I.G. // Exp.Clin.Endocrinol. - 1986. - Vol.88. - P.129-141.
16. Arzt E., Buric R., Stelzer G. et al. // Endocrinology. - 1993. - Vol.132. - P.459-467.
17. Arzt E., Stalla G.K. // Neuroimmunomodulation. - 1996. - Vol.3. - P.28-34.

18. Atkinson M.A., Maclaren N.K. // Sci.Am. - 1990. - Vol.263. - P.42-49.
19. Aubry J.M., Turnbull A.V., Pozzoli G. et al. // Endocrinology. - 1997. - Vol.138. - P.1621- 1626.
20. Ban E., Haour F., Lenstra R. // Cytokine. - 1992. - Vol.4. - P.48-54.
21. Ban E., Milon G., Prudhomme N. et al. // Neuroscience. - 1991 - Vol.43- P.21-30.
22. Ban E., Sarlieve L., Haour F. // Neuroscience. - 1993. - Vol.52. - P.725-733.
23. Banks W.A., Kastin A.J., Broadweel R.D. // Neuroimmunomodulation. - 1995. - Vol.2 . - P.241 - 248.
24. Banks W.A., Plotkin S.R., Kastin A.S. // Neuroimmunomodulation. - 1995. - Vol.2. - P.161-165.
25. Bargmann W. Das Zwischenhirn-hypophysensystem. - Berlin, 1954.
26. Bateman A., Singh A., Kral T. et al. // Endocrin Rev. - 1989. - Vol.10. - P.98-112.
27. Bernardini R., Calogero A.E., Mauceri G. et al. // Life Sci. - 1990. - Vol.47. - P.1601-1607.
28. Besedovsky H., Del Rey A., Sorkin E. et al. // Science. - 1986. - Vol.233. - P.652-654.
29. Blalock J.E. // J.Immunol. - 1984. - Vol.132. - P.1067-1070.
30. Blalock J.E. // Immunol.Today. - 1994. - Vol.15. - P.504-511.
31. Blalock J.E., Bost K.L. // Prog.Allergy. - 1988. - Vol.43. - P.1-165.
32. Bredt D.S., Snyder S.H. // Neuron. - 1992. - Vol.8. - P.3-11.
33. Cantor H., Gershon R.K. // Fed.Proc. - 1979. - Vol.38. - P.2059-2064.
34. Carlsson A., Lindqvist M. // Acta pharmacol.toxicol. - 1963. - Vol.20. - P.140-144.
35. Choi D.W. // Neuron. - 1988. - Vol.1. - P.623-634.
36. Chowdrey H.S., Larsen P.J., Harbuz M.S. et al. // Life Sci. - 1995. - Vol.57. - P.2021-2029.
37. Cohen I.R. // Sci.Am. - 1988. - Vol.258. - P.34-42.
38. Connell P.H. Amphetamine psychosis. - Oxford Univ.Press, 1958.
39. Crow T.J. Schizophrenia. In: Disorders of Neurohumoral transmission / Ed. T.J.Crow., N.Y.: Acad Press, 1982.
40. Dale H.H. // Proc.Roy.Soc.Med. - 1935. - Vol.28. - P.319-332.
41. Dantzer R., Kelly K.W. // Life Sci. - 1989. - Vol.44. - P.1995-2008.
42. Dawson T.M., Dawson V.L., Snyder S.H. // Ann.Neurol. - 1992. - Vol.32. - P.297-311.
43. Dawson T.M., Snyder S.H. // J.Neurosci. - 1994. - Vol.14. - P.5147-5159.
44. Dawson V.L., Dawson T.M., London E.D. et al. // Proc.Natl.Acad.Sci.USA. - 1991. - Vol.88. - P.6368-6371.
45. Dawson V.L., Dawson T.M., Bartley D.A. // J.Neurosci. - 1993. - Vol.13. - P.2651-2661.
46. Duke R.C., Ojcius D.M., Young D.-E. // Sci.Am. - 1996. - Vol.275. - P.48-55.
47. Ericsson A., Ek M., Wahlstorm I. // In: Stress: Molecular genetic and neurobiological advances. Cordon and Breach Science Publishers S.A. New York, USA. Editors: R.McCarty et al. - 1996. - P. 101 - 120.
48. Ericsson A., Geenen V., Robert F. et al. // Mol.Endocrinol. - 1990. - Vol.4 - P.1211-1218.
49. Ericsson A., Liu C., Hart R.P., Sawchenko P.E. // J. Comp. Neurol. - 1995. - Vol.361. - P.681 - 698.
50. Farrar W.L., Killian P.L., Ruff. M. et al. // J.Immunol. - 1987. - Vol.139. - P.459-463.
51. Geenen V., Achour I., Robert F. et al. // Thymus. - 1993. - Vol.21. - P.115-127.
52. Geenen V., Legros J.J., Franchimont P. et al. // Science. - 1986. - Vol.232. - P.508-511.
53. Geenen V., Legros J.J., Franchimont P. et al. // Ann.N.Y.Acad.Sci. - 1987. - Vol.497. - p.56-66.
54. Grinevich V., Xin-Ming Ma., Herman J.P., Jezova D., Akmayev I.G., Aguilera G. // J.Neuroendocrinol. - 2001. - Vol.12. - P.711-723.
55. Harbuz M.S., Rees R.G., Eckland D.et al. // Endocrinology. - 1992. - Vol.130. - P.1394-1400.
56. Harbuz M.S., Leonard J.P., Lightman S. L.et al. // J. Neuroimmunol. - 1993. - Vol.45. - P.127-132.
57. Harbuz M.S., Chover-Gonzalez A.J., Biswas S. et al. // Br. J. Rheumatol. - 1994. - Vol.33. - P.205-209.
58. Harbuz M.S., Perveen-Gill Z., Lalies M.D. et al. // Br.J.Rheumatol. - 1996. - Vol.35. - P.112-116.
59. Harting H.P., Walters K., Toyka K. // J.Immunol. - 1986. - Vol.136. - P.3856-3863.
60. Hokfelt T., Johansson O., Efendic S. et al. // Experientia. - 1975. - Vol.31. - P.852-854.
61. Hokfelt T., Johansson O., Ljungdahl et al. // Nature. - 1980. - Vol.284. - P.515-521.
62. Inagaki S., Kitos S. // Progr.Brain Res. - 1986. - Vol.66. - P.269-316.
63. Jerne N.K. // Sci.Am. - 1973. - Vol.229. - P.52-60.
64. Jerne N.K. // Ann.Immunol. - 1974. - Vol,125C. - P.378-389.
65. Kakucska I., Qi Y., Clark B.D. et al. // Endocrinology. - 1993. - Vol.133. - P.815-821.
66. Kelly P.A., Ali S., Rozakis et al. // Res.Progr.Horm.Res. - 1993. - Vol.48. - P.123-164.
67. Kovach K.J., Elenko I.J. // J.Neuroendocrinology. - 1995. - Vol.7. - P.15-23.
68. Kriss J.P., Pleshakov V., Chien J.R. // J.clin.Endocr. - 1964. - Vol.24. - P.1005-1028.
69. Leonhardt H. Ependym und Circumventriculare Organ // Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd.4. T.10. / Ed. A.Oksche. Berlin: Springer. 1980. - S.177-666.
70. Levi-Montalcini R. // Science. - 1987. - Vol.237. - P.1154-1162.
71. Lindstrom J. // Adv.Immunol. - 1979. - Vol.27. - P.1-50.
72. Lipton S.A., Choi Y.B., Pan Z.H. et al. // Nature. - 1993. - Vol.364. - P.626-632.
73. Navarra P., Tsagarakis S., Faria M.S. et al. // Endocrinology. - 1991. - Vol.128. - P.37-44.
74. Pelletier G. Immunohistochemical localization of hypothalamic hormones at the electron microscope level // Hypothalamus and endocrine functions / Ed. F.Labrie et al., N.Y.: Plenum Press, 1976. - P.433-450.
75. Pereda M.P., Goldberg V., Chervin A. et al. // Molec. cell Endocr. - 1996. - Vol.124. - P.33- 42.
76. Plaut M. // Ann.Rev.Immunol. - 1987. - Vol.5. - P.621-629.
77. Raff M. // Nature. - 1977. - Vol.265. - P.205-207.
78. Sakic B., Laflamme N., Crnic LS. et al. // J.Neuroimmunol. - 1999. - Vol.96. - P.80-91.
79. Sarlis N.J., Stephanou A., Knight R.A. et al. // Brit.J.Rheum. - 1993. - Vol.32. - P.653-657.
80. Schally A.V., Arimura A., Bowers C.Y. et al // Recent Progr.Horm.Res. - 1968. - Vol.24. - P.497-581.
81. Scharrer E. // Z.vergleich.Physiol. - 1928. - Bd.7 - S.1-38.
82. Scharrer E. // Scientia. - 1952. - Vol.46. - P.177-183.
83. Scharrer E., Scharrer B. // Res.Publ.Ass.Nerv.Ment.Dis. - 1940. Vol.20. - P.170-194.
84. Scharrer E., Scharrer B. Neurosecretion. - In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen / Hrsg: W. Bargmann. Berlin: Springer. - 1954. - Bd.6. - T.5. - S.953-1066.
85. Scharrer E., Scharrer B. Neuroendocrinology. - N.Y., 1963.
86. Scherbaum W.A., Botazzo G.F., Czernichow P. et al. // Front.Horm.Res. - 1985. - Vol.13. - P.232-238.
87. Selye H. // J.clin.Endocrinol.Metab. - 1946. -Vol.6. - P.117-129.
88. Selye H.The stress of life. N.Y.: McCraw - Hill Book, 1976.
89. Shanks N., Moore P. M., Perks P. et al. // Brain, Behav., Immun. - 1999. - Vol.13. - P.348-360.
90. Snyder S.H. // Science. - 1980. - Vol.209. - P.976-983.
91. Snyder S.H. // Lancet. - 1982. - No.2. - P.970-974.
92. Spangelo B.l., Judd A.M., Call G.B. et al. // Neuroimmunomodulation. - 1995. - Vol.2. - P.299-312.
93. Suda T., Tozawa F., Ushiyama T. et al. // Endocrinology. - 1990. - Vol.126. - P.1223-1228.
94. Sundler F. (Ed.) Regulatory peptides. - N.Y.: Pergamon Press., 1986.
95. Swaab D.F. // Progr.Brain Res. - 1982. - Vol.55. - P.97-122.
96. Szentagothai J., Flerko B., Mess B., Halas B. Hypothalamic control of the anterior pituitary Budapest, 1962.
97. Tedeschi B., Barret J.N., Keane R.W. // J.Cell Biol. - 1986. - Vol.102. - P.2244-2253.
98. Wybran J., Appelboom T., Famaey J.P. et al. // J.Immunol. - 1979. - Vol.123. - P.1068-1071.