

УДК: 612.017.1:616.43+616.8:57.09

## Взаимодействие основных регуляторных систем организма

В.А. Белоглазов, Г.Н. Кошукова, А.А. Алексеева

Крымский государственный медицинский университет им С.И. Георгиевского,  
кафедра внутренней медицины №2, Симферополь

**Ключевые слова:** регуляция, иммунная система, эндокринная система, нервная система

В настоящее время считается, что основой регуляции жизнедеятельности является принцип нервной и гуморальной регуляции. Одним из важнейших достижением современной физиологии является объединение нервных и гуморальных принципов регуляции в единую нейро-гуморальную систему (примером чему является гипоталамус). При этом начальным звеном такого регуляторного механизма считается афферентный сигнал на входе системы, а эффекторные каналы информации-управляющей связей являются либо нервными, либо гуморальными. Другими словами, основным общепринятым механизмом нейро-гуморальной регуляции сегодня считается рефлекс, имеющий два типа путей передачи афферентной информации - нервный и гуморальный [1,2,8,15,18,29].

Однако каким бы сложным не был рефлекс, какие бы сложные каналы при этом не использовались, он представляет собой лишь базисный, относительно простой, уровень регуляции жизнедеятельности.

В тоже время, организм является целостной системой и, следовательно, регуляция его жизнедеятельности носит системный характер, т. е. не определяется простой арифметической суммой рефлекторных регуляций, а проявляется перестройкой всей совокупности взаимоотношений и взаимосвязей внутри живой системы. Очевидно, что механизмы реализации системного принципа регуляции

должны быть весьма сложными и многообразными, особенно принимая во внимание динамичность, т.е. постоянную изменчивость организации и функций живой системы [2,7,12,15,18,21].

Одним из установленных механизмов системной организации процессов регуляции жизнедеятельности является общий адаптационный синдром или стресс, открытый в 40-х годах нашего столетия канадским ученым Г. Селье. Описаны классические проявления стресса, различные его стадии, явления дистресса, показано адаптивное и патогенетическое значение различных форм стресса в зависимости от его глубины, длительности, иницилирующих агентов, исходного функционального состояния организма. Как известно, к основным проявлениям стресса относится повышение в крови уровня ГК, катехоламинов, количества гранулоцитов, а также снижение массы тимуса. Все эти реакции реализуются через центральные нервные механизмы и обуславливают в дальнейшем те или иные перестройки в работе различных органов и клеток, в том числе и иммунной системы. Поэтому одной из важных сторон изучения значения стресса для течения защитных реакций этого рода является сочетанный анализ гормональных и иммунологических сдвигов, возникающих при реализации реакции на антиген в условиях действия стрессовых факторов среды. Обобщая, можно сказать, что стресс представляет собой совокупность специфических и неспецифи-

ческих реакций систем нейро-гуморальной регуляции метаболизма и физиологических функций. Системный уровень нейро-гуморальной регуляции жизнедеятельности проявляется при стрессе в виде повышения устойчивости организма в целом к действию факторов окружающей среды, в том числе и вредных для организма [1,2,7,15,18,20,29].

Дальнейшими исследованиями было установлено, что организм по-разному реагирует на раздражения. Решающее значение при этом имеет сила раздражения. Так, если чрезмерно сильные раздражения (физические и психологические нагрузки, резкие изменения температуры, давления или токсические вещества) отрицательно влияют на нормальное функционирование организма, т.е. оказывают повреждающее действие, то те же раздражения, но умеренной, средней силы, вызывают совершенно иную общую реакцию организма, названную Гаркави - адаптационной реакцией активации [1,2,6].

Другой механизм системной регуляции был сформулирован Анохиным в виде концепции о функциональных системах организма и системогенезе. В качестве функциональной системы он рассматривал динамически складывающиеся единицы целостного организма, с ярко выраженной направленностью на поддержание внутреннего постоянства среды. Другими словами, функциональная система есть временное объединение разных уровней организации

и функционирования различных систем организма и системогенезе. В качестве функциональной системы он рассматривал динамически складывающиеся единицы целостного организма, с ярко выраженной направленностью на поддержание внутреннего постоянства среды. Другими словами, функциональная система есть временное объединение разных уровней организации

и функционирования различных систем организма и системогенезе. В качестве функциональной системы он рассматривал динамически складывающиеся единицы целостного организма, с ярко выраженной направленностью на поддержание внутреннего постоянства среды. Другими словами, функциональная система есть временное объединение разных уровней организации

(клеток, тканей, органов, физиологических систем) и механизмов их регуляции для достижения конкретного, полезного для организма в целом, результата. К сожалению, после смерти автора эта концепция не получила своего дальнейшего завершающего развития, а конкретные механизмы реализующие принципы такого системогенеза не были найдены. Однако на сегодняшний день считается общепринятым, что взаимодействие основных регуляторных систем организма обеспечивает развитие общего адаптационного синдрома, который рассматривается как совокупность общих защитных реакций, возникающих в организме животных и человека при действии значительных по силе и продолжительности внешних и внутренних раздражителей. Эти реакции способствуют восстановлению нарушенного равновесия и направлены на поддержание постоянства внутренней среды организма [1,15].

Главной особенностью при изучении физиологической и патофизиологической роли стресса в течение иммунологических реакций является стрессовый или стрессоподобный эффект самого антигенного воздействия. Поэтому при исследовании влияния различных видов стресса на иммунный ответ внимание уделяют, по меньшей мере, двум агентам: антигену и исследуемому стрессовому фактору [18,20,24].

Таким образом, стресс оказывает значительное существенное для формирования защитных функций организма воздействие на функции иммунной системы, которое может быть стимулирующим (главным образом при так называемых физиологических, адаптивных формах стресса) и тормозным (при длительном, глубоком стрессе, когда адаптивный характер реакций уступает место патологическим проявлениям) [18,20,24].

Начальным звеном приспособления организма к необычным условиям служат рефлекторные процессы (защитные, сосудодвигательные и др. рефлексы); затем включаются гуморальные (поступающие с кровью, лимфой и др.) раздражители (адреналин, гистамин, продукты распада поврежденных тканей). Всё это ведёт к включению механизмов, обеспечивающих приспособительную реакцию организма, в первую очередь ретикулярной формации мозга и системы гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Одновременно в реакцию вовлекаются и другие гуморальные и

нервные механизмы и нервная система в целом [2,25].

Значительный интерес у специалистов вызывают исследования влияния высших отделов ЦНС на течение иммунологических реакций. Для психонейроиммунологов это означает обнаружение еще неизвестных афферентных каналов поступления информации от иммунной к нервной системе. В нервной системе полученная информация закодирована в последовательности электрических импульсов и архитектонике взаимодействия нейронов, в иммунной – в стереохимической конфигурации молекул и рецепторов, в сетевых динамических взаимодействиях лимфоцитов. Последние двадцатилетие отмечено обнаружением тонких молекулярных механизмов функционирования нервной и иммунной систем. Иерархическая организация регулирующих систем, наличие гуморальных механизмов взаимодействия клеточных популяций, точками приложения которых являются все ткани и органы, предполагают возможность обнаружения аналогий в функционировании нервной и иммунной систем. Однако, в этой области, вызывающей столь большой интерес исследователей, сделаны лишь первые шаги [4].

Для нервной и иммунной систем – основных регулирующих систем организма – характерно наличие общих черт организации. Нервная система обеспечивает поступление и переработку сенсорных сигналов, иммунная – генетически чужеродной информации. В данной ситуации иммунный гомеостаз является компонентом в системе поддержания гомеостаза целостного организма. Интеграция регулирующих систем в нервной системе осуществляется наличием отростков нейронов, развитого рецепторного аппарата, с помощью нейромедиаторов; в иммунной системе – наличием высокомолекулярных клеточных элементов и системы иммуоцитокринов. Подобная организация обеих систем позволяет им получать, перерабатывать и сохранять полученную информацию [1,4].

Иммунный ответ организма – процесс высоко специфический, однако его интенсивность неспецифически регулируется нейрогуморальным способом. Как правило, антиген вызывает активацию антиген-чувствительных клеточных элементов, которые продуцируют множество биологически активных агентов, в том чис-

ле цитокины, биогеноамины, гормоны, регуляторные пептиды. Эти агенты, с одной стороны, вызывают межклеточное взаимодействие в иммунной системе, с другой – вызывают стимуляцию функций нейроэндокринной системы, действуя прямо или опосредованно на центральные регулирующие структуры ЦНС. Сходным образом могут действовать медиаторы, освобожденные эффекторными клетками. Антиген, по-видимому, может активировать нервные структуры и другими путями, не связанными со стимуляцией иммунокомпетентных клеток. Вызванная антигеном активация нейроэндокринных функций (или введение экзогенных гормонов) через специфические рецепторы иммунокомпетентных клеток изменяет функции как антигенчувствительных, так и эффекторных клеток. Характер этих изменений – стимуляция или торможение зависят от природы гормонов (медиатора), интенсивности гормонального сдвига (или дозы экзогенного гормона) и характеристик клеток-мишеней.

В процессе формирования иммунного ответа включаются нервные окончания в соответствующих лимфоидных органах. Иницирующие сигналы могут передаваться от иммунной системы в нервную гуморальным путем, в том числе, когда продуцируемые иммунокомпетентными клетками цитокины непосредственно проникают в нервную ткань и изменяют функциональное состояние определенных структур. Описание проникновения через неповрежденный гематоэнцефалический барьер самих иммунокомпетентных клеток с последующей модуляцией функционального состояния нервных структур [4].

На современном этапе исследований происходит анализ механизмов нейрогуморальной регуляции, изучаются возможные мишени нейрогуморальных воздействий, компоненты их передачи, причем в последние годы арсенал гуморальных факторов, участвующих в реализации связи между нервной и иммунной системами, существенно увеличился, что обусловлено обнаружением роли в этом процессе регуляторных пептидов. В последние годы были получены данные о выделении нейропептидов из гипофиза, надпочечников, щитовидной железы в кровь при стрессовых состояниях, а также из периферической нервной системы в иннервируемые ткани, в том числе лимфоидные; о продуцировании пептидов клетка-

ми АПУД-системы, в том числе лимфоидных органов. Наличие рецепторов, наряду со способностью самих иммуннокомпетентных клеток продуцировать нейропептиды, создает вероятность их участия в межклеточных кооперативных процессах.

В последнее десятилетие выявлены конкретные медиаторы, с помощью которых реализуется взаимосвязь между иммуннокомпетентными и нервными клетками. Открытие иммунномодулирующих свойств нейропептидов позволило существенно дополнить представление о механизмах передачи сигналов от нервной системы к иммунной. На иммуннокомпетентных клетках обнаружены рецепторы ко многим известным нейропептидам, что доказывает их участие в реализации эфферентного звена нейроиммунного взаимодействия [1,8].

Особое внимание исследователей привлекает участие медиаторов иммунитета в нейроиммунном взаимодействии. Считается, что помимо выполнения своих специфических функций внутри иммунной системы, медиаторы иммунитета могут осуществлять и межсистемные связи, что подтверждается наличием рецепторов к иммуноцитокинам нервной системы. Наибольшее количество исследований посвящено участию ИЛ-1, который не только является ключевым элементом иммунорегуляции на уровне иммуннокомпетентных клеток, но и играет существенную роль в регуляции функций ЦНС [4].

ИЛ-1, синтезированный на периферии, т.е. в месте срыва адаптации, стимулирует синтез ИЛ-1 глиальными клетками головного мозга, который является изолированной системой регуляции, так как ИЛ-1 не проникает из кровотока в головной мозг и наоборот. Дальнейшая передача активирующих и регулирующих сигналов клеткам иммунной системы происходит через нейральные связи и синтез медиаторов в области периферических нервных окончаний. Таким образом, пул, синтезированный в головном мозге ИЛ-1, прямо не связан с пулом этого цитокина на периферии, хотя они сильно зависят друг от друга. В дальнейшем мозговой ИЛ-1 действует на нейроны особой зоны предыдущего в области центра терморегуляции, уменьшая порог чувствительности к эндогенным пирогенам. Повышение температуры тела активирует синтез интерферона и гуморальных факторов иммуните-

та. Действуя на нейро-гуморальные связи гипофизарно-гипоталамической системы, ИЛ-1 образует цепь центральных эффектов, изменяет поведенческие реакции, что является достаточно характерным для обострения хронического процесса. Этот факт может свидетельствовать о том, что целью организма является приспособление, количественно и качественно изменяя среду в зоне дезадаптации, реагирует целостно и постепенно, пребывая под жестким контролем ЦНС. Эта реакция не является специфической, между тем обеспечивает жизнедеятельность организма в целом на определенном этапе количественно-качественных изменений [16].

Вегетативная нервная система, ее симпатический и парасимпатический отделы, может участвовать в реализации центрально обусловленных изменений интенсивности иммунных реакций. Эта передача, по-видимому, может осуществляться через нейро-медиаторы, которые воспринимаются рецепторами, расположенными на лимфоидных клетках, и через систему вторичных передатчиков - циклических нуклеотидов - изменяют метаболизм и функциональную активность лимфоцитов. Центральная модуляция функций иммунной системы может осуществляться, разумеется, и через эндокринную систему, т.е. посредством центрально обусловленных изменений уровня различных гормонов в крови [18,24,29].

Известно, что лимфоидные органы богато снабжены нервами симпатического отдела вегетативной нервной системы. Катехоламины, выделяющиеся нервными окончаниями, способны воздействовать на пролиферацию и дифференцировку иммуннокомпетентных клеток через специфические рецепторы, расположенные на их клеточной мембране. Катехоламины оказывают подавляющее влияние на пролиферацию Т-клеток, ускоряя дифференцировку Т-супрессоров, что также может вести к ингибированию антителообразования плазмодитами. Получены данные, свидетельствующие о том, что депрессия вызывает снижение общего количества Т-клеток (CD3+) и субпопуляции Т-хелперов (CD4+) [8,9,18,20].

Как в строме, так и в паренхиме лимфоидных органов имеются нервные окончания из парасимпатического отдела вегетативной нервной си-

стемы. Известно, что ацетилхолин обладает способностью как стимулировать, так и подавлять пролиферацию лимфоцитов, причем влияние медиатора на данный процесс зависит от исходной интенсивности метагенни-дуцированной пролиферации. Была сформулирована концепция о возможном механизме влияния эндогенного ацетилхолина на иммунный ответ. В основе иммуностимулирующего влияния нейромедиатора может лежать его способность усиливать продукцию ИЛ-1 и, возможно, интерферона. Так, известно, что указанные гуморальные факторы оказывают воздействие на пролиферацию и дифференцировку клеток В-звена иммунитета. Они способствуют образованию зрелых В-лимфоцитов из пре-В-элементов и тем самым могут стимулировать гуморальный иммунный ответ. Имеются сведения, что гамма-интерферон может стимулировать дифференцировку В-лимфоцитов на поздних этапах и выполнять функции фактора некроза опухоли, может являться хелперным и дифференцирующим фактором, обладает антисупрессорным действием [8,9,18,20].

Цитокин ИЛ-2 также оказывает множество различных эффектов на иммунную и нервную систему, опосредуемых путем афинного связывания с соответствующими рецепторами клеточной поверхности. Тропность множества клеток к ИЛ-2 обеспечивает ему центральное место в формировании как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Активирующее влияние ИЛ-2 на лимфоциты и макрофаги проявляется в усилении антителозависимой цитотоксичности этих клеток с параллельной стимуляцией секреции ФНО-а. ИЛ-2 индуцирует пролиферацию и дифференцировку олигодендроцитов, влияет на реактивность нейронов гипоталамуса, повышает уровень АКГП и кортизола в крови. Клетками мишенями для действия ИЛ-2 служат Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-клетки и макрофаги. Помимо стимуляции пролиферации, ИЛ-2 вызывает функциональную активацию этих клеточных типов и секрецию ими других цитокинов. Изучение влияния ИЛ-2 на НК-клетки показало, что он способен стимулировать их пролиферацию с сохранением функциональной активности, увеличивать продукцию НК-клетками интерферона-гамма и дозозависимо усиливать НК-опосредованный цитолизис [4].

Существуют данные о продукции

клетками ЦНС (микроглией и астроцитами) таких цитокинов как ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Продукция ФНО- $\alpha$  непосредственно в ткани мозга специфична для типичного нейроиммунологического заболевания – рассеянного склероза [4].

Таким образом, возможны различные пути нейроиммунного взаимодействия в норме и при патологии. Значение нарушения нормальных механизмов их взаимодействия особенно важно при повреждении или дисфункции глубоких структур мозга, нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера, развитии аутоиммунных процессов [4].

Гормональные, нервные и нейропептидные пути относят к основным способам передачи модулирующих сигналов от головного мозга к иммунной системе. Нервная и гуморальная регуляция осуществляется с помощью нейромедиаторов, нейропептидов и гормонов. Известно, что как строма, так и паренхима лимфоидных органов снабжена нервами симпатической и парасимпатической системы. Нейромедиаторы и нейропептиды достигают органов иммунной системы с помощью аксоплазматического транспорта, т.е. по аксонам симпатических и парасимпатических нервов. Гормоны же выделяются эндокринными железами непосредственно в кровь и доставляются к органам иммунной системы [1]. Действие гормонов, нейромедиаторов и пептидов непосредственно на клетки происходит при их связывании с рецепторами клетки на мембране, в цитоплазме или ядре.

В последние годы получены данные о наличии общего рецепторного аппарата в иммунной системе к нейромедиаторам и в нервной системе к эндогенным иммуномодуляторам, т.е. нейроны и иммунocyты снабжены идентичными рецепторными аппаратами и реагируют на схожие лиганды [4].

Так, иммунная система способна продуцировать различные регуляторные пептидные гормоны: АКПГ, ТПГ, СПГ, аргинин-вазопрессин, окситоцин, нейрофизин, пролактин, вазоактивный интестинальный полипептид. Моноциты, лимфоциты, селезеночные макрофаги продуцируют или стимулируют образование АКПГ, эндорфинов,  $\gamma$ -меланоцитстимулирующих гормонов, кортикотропноподобного пептида. В костном мозге и тимусе синтезируется метэнкефа-

лин,  $\beta$ -эндорфин. Некоторые популяции плазматических клеток слизистой кишечника образуют иммунорегуляторный  $\beta$ -эндорфин. Иммунореактивные энкефалины и СПГ синтезируются Т-лимфоцитами, особенно после активации токсином стафилококка. СПГ может быть произведен стимулированными Т-, В-лимфоцитами и макрофагами, а вазоактивный интестинальный полипептид – полиморфноядерными лейкоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, базофилами. После обработки Т-, В-клеток митогенами они продуцируют фактор, активирующий рост глиии [22].

Многие иммунологически активные нейроэндокринные вещества обнаружены как в мозге, так и в тимусе – тимозин, Т3 и Т4, протимозин, эндогенный регулятор протимозина, паратимозин, окситоцин, вазоактивный кишечный пептид (VIP), Thy-1 антиген. Такие нетимические гормоны как окситоцин и вазопрессин, синтезируются в тимусе *de novo* [4,17].

Выраженным «эндокриноподобным» действием обладают медиаторы иммунной системы. Так,  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерфероны способны воспроизводить эндокринную функцию, например, в культуре ткани надпочечников индуцировать синтез кортикостероидов, подобно АКПГ, подобно меланотропину обуславливать синтез меланина, тироксина, увеличить связывание йода клетками ЩЖ, подобно глюкагону подавлять активность инсулина.

Нейротропные эффекты  $\alpha$ -интерферона проявляются в его возбуждающем действии на нейроны. Известна способность ИЛ-1 через гипоталамус модулировать секрецию эндорфинов и тем самым регулировать в крови уровень АКПГ, кортикостерона, глюкозы. Классические медиаторы иммунного ответа имеют отношение к нейроэндокринной регуляции. Так, ИЛ-2 стимулирует пролиферацию, дифференцировку олигодендроцитов, возбуждает реактивность нейронов гипоталамуса, регулирует экспрессию генов на клетках гипофиза, увеличивает уровень АКПГ и кортизона в крови. Альфа-фактор некроза опухолей при внутрижелудочковом введении в мозг увеличивает порог болевой чувствительности и подавляет локомоторную активность. Известны нейротропные эффекты миелопептидов с сохранением эндорфинного эффекта на протяжении 1,5 часов [5,6,13,25].

Гормональным влияниям на иммунные реакции посвящено большое количество работ, но, обобщая, можно отметить, что глюкокортикоиды (ГК), андрогены, эстрогены и прогестерон подавляют иммунные реакции, а гормон роста, тироксин и инсулин обладают стимулирующим эффектом [4]. В отличие от преимущественно ядерных эффектов стероидных гормонов, пептидные гормоны и нейромедиаторы взаимодействуют с рецепторами, расположенными на мембране и регулируемыми ферментативные системы мембраны и цитоплазмы. Это ведет к изменению мембранной проницаемости для ионов кальция. Они поступают внутрь, образуют комплекс с белком кальмодулином и активируют АЦ (аденилатциклазу) и ГЦ (гуанилатциклазу). Это одни из важнейших мембранных ферментов, катализирующих образование цАМФ (аденозинмонофосфата) и цГМФ (гуанозинмонофосфата), которые, в свою очередь, запускают цепь ферментативных реакций, влияющих на функциональную активность клетки. Активацию системы цАМФ связывают с подавлением функций лимфоидных клеток, а активацию системы цГМФ со стимуляцией их функций [23,27,29].

Две цепочки сетевых взаимодействий между иммунной и нейроэндокринной системами сейчас хорошо изучены. Во-первых, это – увеличение синтеза ГК под действием ИЛ-1, которого еще недифференцированного лимфокина и, вероятно, тимического гормона в ходе иммунного ответа. ГК в свою очередь подавляют иммунный ответ по принципу обратной связи, воздействуя на ряд процессов, в том числе и на продукцию ИЛ-1 и ИЛ-2. Во-вторых, это – взаимодействие клеточных рецепторов к гормону, самого гормона, антител к гормону и антиидиотипических антител [4,7,12,15,19].

Большие фармакологические дозы глюкокортикоидных гормонов, особенно при длительном их применении, вызывают торможение гуморального и клеточного иммунного ответа и активности отдельных клеточных пулов, участвующих в иммунологических реакциях. Влияние ГК на реализацию гуморального иммунного ответа в определенных культуральных условиях может зависеть от соотношения Т- и В-клеток. ГК способны активировать не только вызванную присутствием антигена, но и спонтанную продукцию иммуноглобулинов в клеточных культурах,

причем этот эффект проявляется в широком диапазоне концентраций гормонов. Важной стороной действия больших доз глюкокортикоидных гормонов, во многом определяющей их тормозящее влияние на гуморальный клеточный иммунный ответ, является способность гормонов угнетать процессы пролиферации, а их влияние на пролиферативные процессы зависит от способности подавлять продукцию интерлейкина-1 и интерлейкина-2. Известно, что ИЛ-1, вырабатываемый стимулированными макрофагами и моноцитами, является фактором, индуцирующим продукцию Т-клетками ИЛ-2, необходимого для нормального процесса клеточной пролиферации [4,7,12,15].

ГК способны ингибировать продукцию и других гуморальных факторов, вырабатываемых активированными клетками иммунной системы. Так, показано снижение продукции лимфоцитами фактора, угнетающего миграцию лейкоцитов. Важно подчеркнуть, что ИЛ-1 и ИЛ-2, а также интерферон в витальных условиях обладают способностью предотвращать или отменять угнетающее действие ГК на функциональную активность клеток иммунной системы. Это свойство представляет существенный интерес в связи с возможным использованием препаратов интерлейкинов в качестве агентов, защищающих иммунную систему от часто встречающихся в клинической практике нежелательных последствий применения фармакологических доз глюкокортикоидных препаратов [19].

На пике ответа на иммунизацию уровень ГК в крови может достигнуть иммуносупрессивных концентраций. ИЛ-1 способен стимулировать синтез ГК, воздействуя на надпочечники через гипофиз.

Гомоны щитовидной железы – трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) – обладают стимулирующим действием на функции клеток иммунной системы [3,4].

Понижение их уровня после удаления щитовидной железы ингибирует интенсивность продукции антител, но не влияет на число антителообразующих клеток. В поздние сроки после тиреоидэктомии происходит стимуляция процесса образования антител, одним из механизмов которой является, по-видимому, резкое угнетение активности Т-супрессоров.

При экзогенном введении Т3 и Т4

существенно изменяют функциональную активность иммунной системы и отдельных популяций иммунокомпетентных клеток и это действие реализуется через цитоплазматические и ядерные рецепторы. Указанные гормоны также обладают стимулирующим влиянием на гуморальный иммунный ответ, однако эффекты влияния существенно зависят от интенсивности гуморальной нагрузки [10,14].

Избыток гормонов паращитовидных желез обуславливает снижение пролиферативной активности тимоцитов и колониеобразующей способности клеток костного мозга, т.е. ограничивает интенсивность иммунологических процессов. Дефицит паратгормона также ингибирует иммунологические реакции, вызывая гипоплазию костного мозга, инволюцию тимуса и понижение переваривающей способности макрофагов [4,15,17,21].

Большинство данных свидетельствуют о роли инсулина как одного из ростовых факторов, поддерживающих готовность лимфоидных клеток к реализации ответа на антиген. Стимулирующее действие этого гормона проявляется преимущественно в условиях патологии поджелудочной железы или функций иммунной системы. Важно заметить, что инсулин (как и соматотропин) принадлежит к числу гормонов, которые при экзогенном, особенно многократном применении, сами выступают как антигены, вызывая выраженный гуморальный ответ, что создает дополнительные проблемы при использовании этих препаратов у больных и затрудняет оценку механизмов их влияния на иммунную систему. При недостаточной продукции инсулина снижается пролиферативная активность лимфоидных клеток, страдает преимущественно Т-клеточное звено [4,15,21].

Обнаружено существенное иммуностимулирующее действие мелатонина – гормона эпифиза, эффекты которого проявляются только в условиях целостного организма и блокируются налоксоном, т.е. опосредованы через опиоидные нейропептиды. Блокада функций этой железы приводит к снижению гуморального иммунного ответа и уменьшению количества антигенобразующих клеток [11].

Гормоны гипофиза, относящиеся к числу пептидных гормонов, облада-

ют различными функциональными свойствами.

ТГ является одним из первых гормонов гипофиза, иммунорегуляторные свойства которого были хорошо изучены в системе *in vivo*. Наиболее полно исследовано его влияние на развитие гуморального иммунитета. В физиологических концентрациях ТГ усиливает антителопродукцию, к тимус-зависимому антигену. Для реализации эффекта ТГ необходимо присутствие Т-лимфоцитов, т.е. его действие опосредуется через Т-лимфоциты. Помимо клеток гипофиза, ТГ может синтезироваться Т-лимфоцитами периферической крови после их стимуляции метагеном *stenterotoxin*, а также в присутствии тиролиберина [3,14].

СТГ, продуцируемый гипофизом, является следующим после тиротропина гормоном, иммунорегуляторные свойства которого хорошо изучены в системе *in vivo*. При развитии Т-клеточного иммунодефицита СТГ стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток-эффекторов СТГ обладает в основном стимулирующим действием. Показано, что СТГ существенно усиливает пролиферативную активность в тимусе и периферических лимфоидных органах, стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ, восстанавливает дисфункции иммунной системы, связанные с недоразвитием гипофиза. Стимулирующее действие СТГ особенно отчетливо проявляется в отношении клеточных иммунных реакций, в частности ГЗТ. Отмечена зависимость действия гормона от интенсивности иммунологической стимуляции: активация иммунных процессов наиболее выражена в условиях действия пороговых доз антигена [4,14].

АКТГ оказывает влияние на функцию по крайней мере трех типов иммунокомпетентных клеток: Т-, В-лимфоцитов и макрофагов. Действие АКТГ на иммунные клетки-мишени реализуется через С-концевой фрагмент молекулы. В отличие от супрессирующего влияния на антителообразование, АКТГ усиливает рост и дифференцировку В-клеток. Множественность эффектов АКТГ на В-клетки (подавление антителопродукции и усиление пролиферативной активности) может быть связана с характером действия АКТГ на В-лимфоциты различной стадии зрелости и с различиями в экспрессии рецепторов для АКТГ на разных клетках-мише-

нях. Синтез АКГТ и эндорфинов иммунных клеток индуцируется кортиколиберином.

Существенное значение имеет целостность гипофиза для развития органов иммунной системы в онтогенезе: врожденная гипофизарная недостаточность приводит к резкому недоразвитию тимуса и лимфоидной ткани, что в целом приводит к снижению иммунологических реакций организма [17,25].

Фармакологические дозы эстрагенов и андрогенов вызывают снижение массы тимуса, активности иммунокомпетентных клеток, подавляют проявления гуморальных и клеточных иммунных реакций, повышают чувствительность к химической индукции опухолей в экспериментальных моделях [4].

Следует подчеркнуть, что влияние различных гормонов на иммунные процессы как в витальных условиях, так и при введении в организм, определяется не только природой гормонального агента (т.е. его химической структурой), но и множеством других факторов. К их числу относятся прежде всего доза и продолжительность гормонального воздействия. Эффекты действия практически всех рассмотренных гормональных препаратов дозозависимы. При этом могут наблюдаться как односторонние изменения иммунологических функций различной степени интенсивности (например, стимулирующие эффекты влияния соматотропина проявляются в большом диапазоне концентраций гормона), так и противоположные по характеру изменения. Ярким проявлением последнего типа взаимодействия является влияние ГК на гуморальный ответ: низкие концентрации гормонов стимулируют, а высокие тормозят развитие этой реакции, что особенно четко проявляется в витальных моделях. Длительное применение больших доз гормонов может приводить к существенному торможению иммунных процессов и функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Это относится не только к ГК, но и к некоторым половым стероидам, а также к тиреоидным гормонам. Менее выражена дозозависимость в действии пептидных гормонов, возможно в связи с чрезвычайной неоднородностью применяемых препаратов и недостаточностью имеющихся в настоящее время сведений [4,7,26].

Поиск возможностей воздействия

на течение иммунологических процессов через центральные регулирующие структуры нервной системы основывается на фундаментальных законах физиологии и достижениях иммунологии.

В медицине вопросами стимуляции депрессии иммунной системы в целом и ее отдельных клеточных популяций занимается иммунокоррекция. Иммунодепрессивная и стимулирующая терапия основана на принципах тотальной депрессии и стимуляции иммунного ответа.

Гипоталамические факторы нонапетидергических нейросекреторных центров гипоталамуса являются межуровневыми регуляторами структурного гомеостаза про- и эукариот, выполняя важную роль в осуществлении компенсаторных и приспособительных реакций. При взаимодействии про- и эукариотических клеток существенно изменяется диапазон гисто- и органотипических свойств морфологических элементов эукариот, направленность которых имеет выраженный репаративный характер. Совокупность полученных данных создает прочную методологическую основу для дальнейшей разработки более эффективных способов диагностики и лечения раневых процессов, в том числе и с использованием в комплексе корригирующих мер гипоталамических нонапетидов (окситоцин, вазопрессин).

По мнению многих авторов, наиболее актуальной проблемой является поиск средств и способов избирательного воздействия на отдельные субпопуляции клеток иммунной системы. Изыскание средств направленного воздействия на главные регуляторные клетки, на Т-хелперы и Т-супрессоры с нахождением путей их избирательной активации или подавления даст возможность клинической медицине целенаправленно регулировать иммунные процессы, так как эти два типа клеток определяют активность развития всех вариантов иммунитета. Основная задача иммунокоррекции - найти способы активации супрессии не иммунной системы в целом, а отдельных ее звеньев [28].

В настоящее время анализируется возможность саморегуляции, применения психотерапевтических воздействий и других немедикаментозных факторов для влияния на течение иммунозависимых заболеваний, особое значение придается использованию различных вариантов

обратной связи.

## Литература

1. Абрамов В.В. "Взаимодействие иммунной и нервной систем". - Новосибирск: Наука, 1988.
2. Акмаев П.Г. Взаимодействия основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений // *Клин. мед.* - 1997. - № 11. - С. 8-13.
3. Белецкая О.М. Патогенез и перспективы лечения синдрома низкого трийодтиронина (научный обзор). - Харьков: ХИУВ, 1992.-82с.
4. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике. - Под редакцией П.А. Столярова. - СПб.:Сотис, 1999.-176с.
5. Пегер А. Клиническая иммунология и аллергология в 3-х томах// Москва «Медицина».1986.
6. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. СПб., «Гипократ»,1998.-156с.
7. Корнева Е.А., Шхинец Э.К. Гормоны и иммунная система. - А.: Наука, 1988.
8. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. *Нейроиммунопатология*.//Москва. -1997.
9. Кузюкова Н.А., Жуковкий А.В. Оценка функциональной активности клеток системы иммунитета на субклеточном уровне // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2001.-№3.-С.31-37.
10. Кузьменок О.П., Романовский А.А., Данилова А.П., Пешняк Ж.В. и др. Нарушения Т-клеточного звена иммунитета у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. // *Иммунология*.-2000.-№2.-С.44-48
11. Лесков В.П., Череев А.Н., Горлина Н.К., Новоженко В.Г. Клиническая иммунология для врачей. - Москва «Фармарус-Принт», 1997. 127с.
12. Поленов А.А. *Нейроэндокринология*. - СПб.: Наука, 1993. - 229 с.
13. *Руководство по иммунофармакологии* / Под ред. М.М. Дэйла, Дж. К. Формена. -М.: Медицина,1998.
14. Гранкова А.А., Верещина Г.В. Физиологические механизмы стабилизации тиреоидного статуса (обзор литературы). *Медицинский реферативный журнал*.-1990.-№3.-С.7-10.
15. Урлюмов М.В. *Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе*. - М.: Наука, 1989. - 248 с.
16. Христин Е.М., Кулик О.В., Тодорко А.Д., Волощук Т.Г. Сучасні дискусійні питання про механізми прогресування хронічного бронхіту // *Український терапевтичний журнал*. -2004. -№3.-С.18-21.
17. Ярилин А.А., Пинчук В.Г., Гриневич Ю.А. // *Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов*. - Киев, 1991. - 243 с.
18. Ann N. Y. *Neural-immune interactants in health and disease. Acad Sci.* - 2002 Jun; 966:20-7
19. Ashwell J.D., Lu F.W.M., Vaccio M.S. *Glucocorticoids in T cell development and function.* -2000. *Annu. Rev. Immunol.* 18:309-45
20. Godfrey D.I., Purton J.F., Boyd R.L., Cole T.L. *Stress-free T-cell development: Glucocorticoids are not obligatory.* - 2000. *Immunol. Today* 21:606-11.
21. Halasz B. *Complexity of the neuroendocrine system* // *Acad. Royal Med. Belg.* -1999/ 154. -N 10-12. -P.349-355.
22. Howard M., O'Garra A.// *Immunol. Today.* - 2002. - N13.-P.198-200.
23. Kino T., Chrousos G.P. *Glucocorticoid and mineralocorticoid resistens/hypersensitivity syndromes.* - 2001. *J.Endocrinol.* 169:437-45
24. Kohm A.P., Sanders V.M. *Norepinephrine: a messenger from the brain to the immune system* - 2000. *Immunol. Today* 21:539-42
25. Mastorakos G., Zapanti E. *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in the Neuroendocrine Regulation of Food Intake and Obesity: The role of Corticotropin Releasing Hormone* // *Nutritional Neuroscience, Volume 7. October 2004*, -P. 271 - 280.
26. Purton J.F., Boyd R.L., Cole T.L., Godfrey D.I. *Intrathymic T cell development and selection proceeds normally in the absence of glucocorticoid receptor signaling* / - 2000. *Immunity* 13:179-86.
27. Rask E., Olsson T., Soderberg S., Andrew R et al *Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity.* - 2001. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*

### Взаємодія основних регуляторних систем організму

*В.А. Белоглазов, Г.Н. Кошукова, А.А. Алексеева*

Стаття описує сучасні погляди на інтегральні зв'язки основних регуляторних систем організму людини. Висвітлені основні механізми взаємодії та взаємо регуляції імунної, ендокринної та нервової систем, вказані деякі шляхи можливої дії на головні регуляторні механізми з метою збереження гомеостазу людини.

### The interaction of the main regulatory systems of the human body.

*V.A. Beloglasov, G.N. Koshukova, A.A. Alexeeva*

The article describes modern views on integral connections of the main regulatory systems of the human body. Main mechanisms of interactions and regulations between the immune, endocrine and nervous systems are reviewed. Some ways of actions for the main mechanism of regulations for save of the homeostasis of the human body are described.