

массой тела девочек. Полученные нами результаты согласуются с данными многих авторов о том, что половое созревание тесно связано с массой тела (Коколина В.Ф., 2001; Вихляева Е.М., 2002; Агаджанян Н.А. и др., 2005; Ямпольская Ю.А., 2006).

НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА

Парахонский А.П.

*Кубанский медицинский университет
Краснодар, Россия*

Родившись на стыке нейробиологии, эндокринологии и иммунологии, новая наука - нейроиммуноэндокринология дала новое измерение нашим знаниям о механизмах, лежащих в основе регуляции важнейших гомеостатических функций. Оказалось, что в основе функционирования регуляторных систем лежит сходный механизм, который реализуется в форме секреции регуляторного пептида, скорость которой определяется величиной и направлением отклонений в гормональном гомеостазе. В основе регуляции важнейших физиологических функций лежат универсальные механизмы, которые подчиняются принципу отрицательной обратной связи. Эти механизмы, 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. К примеру, в старости угасает функция половых желез, вырабатывается их гормональный ресурс и исчезает необходимость в стимулирующих гормонах гипофиза. Однако гонадотропные клетки гипофиза с прежним рвением секретируют такие гормоны. Эти гормоны связываются с рецепторами простаты, ткани которой отвечают на длительную гормональную стимуляцию гипертрофией и сдавливают мочеиспускательный канал. Возникает необходимость оперативного вмешательства ввиду угрозы развития опасной для жизни уремии. Аналогичным образом этот мудрый механизм, регулирующий слаженную работу клеточных элементов иммунной системы (ИС), 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 ИС, 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 изучения новой интегральной дисциплины — нейроиммуноэндокринологии.

При анализе сходства в организации нервной и ИС привлекает внимание факт, что обе системы состоят из большого числа фенотипически различающихся клеток, организованных в сложные сети. 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. Участвуя в регуляции гомеостаза с помощью специфических иммунных механизмов, эти клетки оказались способными экспрессировать рецепторы ко многим сигнальным молекулам, опосредующим воздействия нейроэндокринной системы, а также синтезировать некоторые эволюционно древние пептиды (нейропептиды, тахикины, цитокины, факторы роста и др.). Приходится констатировать в клетках ИС отдельные признаки организации и функционирования клеток нервной и эндокринной систем.

Существует множество примеров тесных взаимодействий нейроэндокринной и ИС в разные периоды жизни и при различных физиологических состояниях, а также при патологии. Известно, что с возрастом ослабевают реакции иммунной защиты и параллельно снижается активность гормона роста. Сходным образом при физиологических состояниях, сопровождающихся угнетением ИС, например при беременности, снижается секреция пролактина, окситоцина и повышается секреция половых стероидов — эстрогенов, прогестерона. После родов, когда уменьшается секреция стероидных гормонов и вновь активизируется ИС, повышается секреция пролактина и окситоцина. Снижение функции иммунной защиты с возрастом идет параллельно с повышением секреции АКТГ.

Весьма демонстративно взаимодействия нейроэндокринной и ИС проявляются в стресс-реакции. Показано, что в ответ на действие патогенных агентов из макрофагов выделяется интерлейкин-1 (ИЛ-1). Попадая в мозг, ИЛ-1 стимулирует секрецию кортиколиберина (КЛ) в нейронных популяциях гипоталамуса. 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. Так работают механизмы отрицательной обратной связи, в которых роль триггера выполняет иммунный пептид, а функции исполнителя — нейропептид и гормоны эндокринной системы.

Ярким примером нейроиммуноэндокринных взаимодействий является развитие сахарного диабета (СД). Нередко у лиц среднего и пожилого возраста после перенесенного психоэмоционального стресса наблюдаются нарушения углеводного гомеостаза. Один из ранних признаков этого — повышение уровня сахара в крови. Этот тревожный сигнал может быть стойким, который в дальнейшем трансформируется в характерный синдром: нарушенная толерантность

к глюкозе, гипергликемия, глюкозурия, высокий уровень гликированного гемоглобина, наличие в крови специфических антител. Вероятный патогенетический механизм СД представляется следующим: стрессовые реакции сопровождаются повышением бактериальных белков теплового шока, которые являются чужеродными для организма. Когда они связываются с антигенами главного комплекса гистосовместимости I класса (HLA- I) на поверхности макрофагов и инсулинсекретирующих β -клеток, они распознаются рецепторами Т-лимфоцитов и инициируют аутоиммунный ответ, направленный на уничтожение β -клеток панкреатических островков.

В условиях эмоционального стресса, формирующего патологический очаг возбуждения, создаются условия для генерации нейропатологических синдромов, совокупность которых охватывается понятием дисрегуляторной патологии. В последнее время получила распространение теория молекулярной мимикрии, наиболее удовлетворительно объясняющая механизмы аутоиммунной патологии. 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. Так как отличительной особенностью β -клеток панкреатических островков является наличие на их поверхности HLA-I и HLA-II, они становятся мишенью, как для хелперных, так и для цитотоксических Т-лимфоцитов. Когда рецепторы Т-хелперов узнают чужеродный антиген, ассоциированный на презентующей клетке с HLA-II, происходит активация Т-лимфоцитов, которая складывается из следующих процессов. Активируются тирозинкиназы, стимулируя активность фосфолипазы C, которая катализирует гидролиз мембранных фосфолипидов с образованием диацилглицерола и инозитол-3-фосфата. Под действием последнего происходит откачивание Ca^{2+} из его клеточных депо, который, взаимодействуя с кальмодулином, активирует фермент протеинкиназу C, в чем участвует также и диацилглицерол. Протеинкиназа C активирует транскрипционный фактор гена, который кодирует синтез важного медиатора ИС – ИЛ-2. Этот цитокин выполняет функцию фактора роста в ИС. Он вызывает пролиферацию хелперных Т-лимфоцитов, в результате чего аутореактивный иммунный ответ усиливается. Кроме того, действие ИЛ-2 приводит к пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, 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 мем-

бране β -клеток. Через эти поры в клетки устремляются ионы кальция и натрия, 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 вызывает токсический эффект, а натрий нарушает клеточную осмолярность, что приводит к гибели клеток. В то же время ИЛ-2 вызывает пролиферацию В-лимфоцитов и усиливает в них образование антител. Попадая в кровь, антитела опсонизируют макрофаги, стимулируя выделение из них свободнорадикальных соединений с высокой реакционной способностью и ИЛ-1. Эти факторы усиливают деструкцию β -клеток. Антитела активируют циркулирующую в крови систему комплемента (протеолитические ферменты), которая усиливает деструкцию β -клеток. Так разворачивается массовая гибель β -клеток. Когда уровень гибнущих клеток достигает 80-90%, оставшийся пул секретирующих клеток уже не способен поддерживать жизненно важную гомеостатическую функцию. Для её компенсации требуются инъекции экзогенного инсулина. Развивается инсулинозависимый СД.

Нередко объектом аутоиммунной агрессии становятся нервные клетки. Так, при заболевании несахарным диабетом аутоиммунной агрессии подвергаются гипоталамические нейроны, секретирующие вазопрессин, который обладает антидиуретической активностью. При рассеянном склерозе чужеродным антигеном становится основной белок миелина, покрывающего в виде пограничной мембраны нервные волокна. Миелин выполняет функцию изолятора, предотвращающего утечку ионных токов. При повреждении этого изолятора нервные импульсы затухают и не могут достичь своей мишени - мышечных клеток. В результате больные умирают от паралича дыхательной мускулатуры. Такой же исход наблюдается при тяжелой миастении. В данном случае чужеродным антигеном становятся белковые рецепторы к нейромедиатору ацетилхолину, выделяемому в области нервномышечных синапсов.

Таким образом, в реализацию ответа со стороны каждой из регулирующих систем содружественно вовлекаются две другие, что облегчается сходством в их организации. Важной составляющей нейроэндокринной активности являются механизмы иммунного ответа, а сам по себе иммунный ответ требует согласованного участия нервной и эндокринной систем. С этой точки зрения легко понять и корни аутоиммунной патологии при заболеваниях, поражающих нервную и эндокринную системы. Вышесказанное легло в основу новой области медицины – нейроиммуноэндокринологии, которая представляется весьма перспективной в исследовании физиологических основ жизнедеятельности и патогенетиче-

ских механизмов различных форм дисрегуляторной патологии.

ПАРАКРИННАЯ И АУТОКРИННАЯ ЦИТОКИНОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Парахонский А.П.

*Кубанский медицинский университет
Краснодар, Россия*

Многолетний опыт изучения функционирования иммунной системы в норме и при различных патологических состояниях способствовал проведению анализа механизмов регуляции иммунного ответа (ИО). Клетками иммунной системы продуцируются и секретируются цитокины (ЦК), которые выполняют функции ее медиаторов, обеспечивающих межклеточную кооперацию, позитивную и негативную иммунорегуляцию. Они регулируют амплитуду и продолжительность воспалительного и иммунного ответов. Выяснено, что в отличие от ЕК-клеток Т-лимфоциты для начала продукции интерферона (ИФ γ) нуждаются как минимум в двух сигналах активации: от специфического Т-клеточного рецептора (ТКР) и от рецептора цитокина (ЦК), например интерлейкина (ИЛ-12). Активация Т-хелперных клеток (Тх) ведет к синтезу ИЛ-2 - аутокринного и паракринного Т-клеточного ростового фактора, накопление которого связано со специфическим ИО. По мере накопления клона активированных Тх, они продуцируют и другие ЦК, усиливающие пролиферацию: ИЛ-4 и 6. Параллельно начинают накапливаться ЦК, ограничивающие пролиферацию Тх. Продукция, с одной стороны, ФНО α , и ИФ γ , а с другой — ИЛ-4 и 10 обеспечивает взаимный антагонизм Тх1 и Тх2.

Установлено, что секретируемый Тх ИФ γ паракринно активирует макрофаги к продукции ИЛ-12 в синергизме с аутокринным действием ФНО α . Этим обеспечивается паракринная позитивная регуляция с обратной связью: ИЛ-12 активирует продукцию ИФ γ , который в свою очередь активирует макрофаги к его продукции. ИФ γ повышает экспрессию антигенов МНС I и II классов на моноцитах/макрофагах, что усиливает эффективность презентации антигенов. Отмечено, что ИФ γ стимулирует экспрессию HLA II класса на большинстве клеток, угнетает экспрессию тех же молекул на мембране В-лимфоцитов, ингибирует их пролиферацию и дифференцировку.

Показано, что экспрессия стимулирующих молекул на мембранах макрофагов модулируется ЦК. Кинетика взаимодействия антигенпрезентирующих клеток (АПК) с Тх-лимфоцитами характеризуется переключением через 2-3 сут со стимуляции, опосредованной взаимодействием поверхностных молекул В7 и CD28, на супрессию, опосредованную взаимодействием В7 с аналогом CD28 — молекулой CTLA-4. Вследствие контакт-

ного взаимодействия макрофагов с Тх1, эти клетки активируются при связывании антигенного пептида в комплексе с HLA II класса с ТКР, и начинают экспрессировать CD40 и секретировать колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и ИЛ-3. Последние паракринно стимулируют экспрессию CD40 на АПК, что индуцирует продукцию ими ИЛ-12 - стимулятора пролиферации Тх1-клеток и продукции ими ИФ γ , который активирует макрофаги, усиливая продукцию ИЛ-12 и ингибируя - ИЛ-10.

Выявлено, что ИФ γ является синергистом ИЛ-12, который обеспечивает аутокринный стимулирующий сигнал при индукции дифференцировки Тх1 и повышает чувствительность Т-лимфоцитов к ИЛ-12. Активация макрофагов под влиянием ИФ γ (паракринная регуляция) проявляется: повышением микробицидности, противовирусной активности, противоопухолевой цитотоксичности, экспрессии HLA II класса, продукции супероксидных радикалов и ряда ЦК (ИФ γ , ИЛ-1 и 12, ФНО α), антигенпрезентирующей активности, усилением дифференцировки. Индуцированные при этом провоспалительные ЦК оказывают аутокринное стимулирующее действие на макрофаги в синергизме с ИФ γ . На ЕК-клетки действуют ФНО α и ИФ γ , повышая выход защитных клеток и молекул из сосудов в ткани, где разыгрывается иммунное воспаление. В процессе активации Т-лимфоциты усиленно экспрессируют рецепторы для ИЛ-2 и ФНО α , что усиливает продукцию Т-клетками ИФ γ . Активированные Т-лимфоциты продуцируют ИЛ-2, который обеспечивает их клональную экспансию при ответе на распознавание антигена.

Макрофаг, активированный ИФ γ , выполняет функции эффекторной клетки в защитных и повреждающих реакциях клеточного иммунитета. При этом макрофаги синтезируют и секретируют широкий спектр ЦК, обладающих эффекторной и регуляторной активностью, разрушительных ферментов и супероксидных радикалов. Продукция ИЛ-12 и ИФ γ в свою очередь контролируется альтернативной субпопуляцией Тх, продуцирующей ИЛ-10. Показано, что при отсутствии должного контроля синтез ИЛ-12 ведет к избыточной активации ИС с иммунопатологическими последствиями. Регулирующим ЦК для макрофагов является ИЛ-10 - антагонист ИФ γ . Его продуцентами могут быть моноциты/макрофаги, Т-клетки. Этот ЦК является антагонистом и ингибитором синтеза ИЛ-12, продукции ИФ γ и всего Тх-ответа. ИЛ-10 ингибирует продукцию макрофагами всех провоспалительных ЦК, экспрессию рецепторов ФНО α и ИЛ-12 на ЕК. Способность ИЛ-10 ингибировать продукцию ИЛ-1 и 6, ФНО α макрофагами и их окислительный взрыв, связана с его способностью угнетать продукцию ИЛ-12. Он ингибирует продукцию ИФ γ Т-лимфоцитами, супрессируя экспрессию на мембране АПК стимулирующих молекул В7 и синтез макрофагами ИЛ-12. Обраща-