

© И. Г. АКМАЕВ, 1997

УДК 612.8:612.017.1:612.43]:001.8

И. Г. Акмаев

НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ФАКТЫ И ГИПОТЕЗЫИнститут экспериментальной эндокринологии ЭНЦ (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН
(дир. — акад. РАМН И. Г. Акмаев), Москва

На рубеже 2 столетий сформировалась новая область знаний — нейроиммуноэндокринология. Чтобы получить о ней представление, полезно вспомнить, как она формировалась, в частности как развивались представления о взаимодействиях основных регулирующих систем — нервной, эндокринной и иммунной. История развития этих представлений примечательна и в известной мере драматична. Ее отсчет начинается с того времени, когда появились факты, свидетельствовавшие о способности отдельных нейронов мозга секретировать гормоны, что сближало их с клетками эндокринных желез. Эти факты не укладывались в традиционные представления и поначалу сильно озадачивали.

Сложившаяся в нейробиологии логика исследовательского мышления не могла мириться с тем, что нервные клетки, характерным свойством которых является способность их электрогенных мембран генерировать и распространять нервные импульсы, могут одновременно вести себя как эндокринные железистые клетки, т. е. синтезировать нейрогормоны и транспортировать их по нервным отросткам. Такое двуединство нейрона, его способность функционировать одновременно как нервная и эндокринная клетка, были впервые описаны в гипоталамических нейронах у рыб [78], которые соответствовали крупным нейронам супраоптического и паравентрикулярного ядер млекопитающих, синтезирующим вазопрессин и окситоцин [14]. Этот факт был подтвержден в широком эволюционном ряду, включающем моллюсков и насекомых [9, 79, 80].

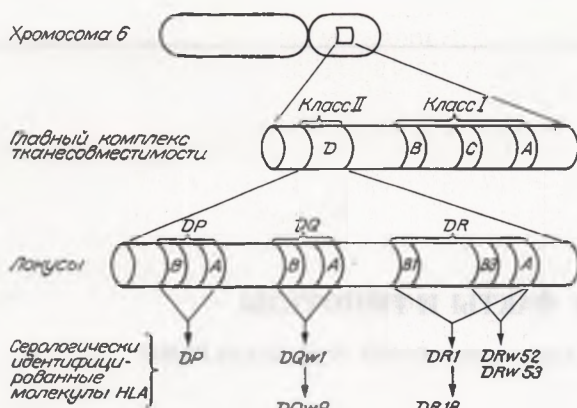
Более поздние наблюдения показали способность к нейросекреции также в тех нейронах гипоталамуса, аксоны которых оканчиваются на капиллярных корнях портальных сосудов гипофиза, приносящих кровь в его переднюю долю [1]. Предполагалось, что гипоталамические нейроны, контролирующие секрецию тропных гормонов гипофиза, выделяют в его портальное русло некие нейрогормоны, которые опосредуют их регулирующие влияния [42]. Нейрогормонами оказались пептидные гормоны, выделенные из этих гипоталамических нейронов, которые в зависимости от их способности стимулировать или тормозить продукцию гормонов гипофиза получили название релизинг-факторов, или ингибирующих факторов [67, 77]. В дальнейшем было показано, что нейросекреторные клетки гипоталамуса вовлечены в механизмы обратных связей с циркулирующими гормонами эндокринных желез и одновременно способны отвечать на нервные сигналы,

опосредуемые через их синаптические связи [88]. Таким образом, двуединство гипоталамических нейронов перестало быть загадочным явлением. Более того, оно стало краеугольным камнем, который лег в основу рождения новой области знаний — нейроэндокринологии, получившей статус самостоятельной дисциплины, имеющей свой международный журнал и свое международное научное общество [2].

Между тем удивительные факты продолжали накапливаться. Было показано, что способность нейронов секретировать пептидные гормоны присуща не только гипоталамической области мозга, но практически всей центральной и периферической нервной системе [48, 87]. Оказалось, что контуры обратных связей с циркулирующими гормонами могут замыкаться не только на гипоталамических нейронах, но и на нейронах периферических вегетативных ганглиев, в связи с чем понятие нейроэндокринного центра стало распространяться также и на них [8].

В недавнее время фокус удивительных открытий сместился в область иммунологии. Иммунную систему в свете накопленных фактов стали рассматривать как некий сенсорный орган [19], способный экспрессировать рецепторы ко всем сигнальным молекулам, опосредующим воздействия нейроэндокринной системы: нейротрансмиттерам, пептидным гормонам, стероидным гормонам, факторам роста, цитокинам [44, 45, 59, 69, 94].

Существенная роль среди сигнальных молекул иммунной системы (на этом подробнее мы остановимся ниже) принадлежит семейству эволюционно консервативных пептидов. В их ряду заслуживают упоминания такие пептиды, как гормон роста (ГР) и пролактин (ПРЛ), рецепторы которых относятся к большому семейству гемопозитиновых: рецепторов к интерлейкинам, эритропоэтину, к гранулоцитарно-макрофагальному колониеобразующему фактору [53]. Активность ГР снижается с возрастом параллельно со снижением реакций иммунной защиты. Сходным образом при физиологических состояниях, сопровождающихся угнетением иммунной системы, например при беременности, снижается секреция ПРЛ. При этом имеет место повышенная секреция половых стероидов эстрогенов, прогестерона. После родов, когда снижается секреция стероидных гормонов и вновь активируется иммунная система, повышается секреция ПРЛ и окситоцина, который, как уже упоминалось, тоже принадлежит к эволюционно древним пептидам [36, 43]. Связь иммун-



Гены главного комплекса гистосовместимости человека, локализованные на коротком плече хромосомы 6.

Экспрессируемые нами HLA-антигены подразделяются на класс I (A, B, C) и класс II (D). Гены, экспрессирующие HLA-антигены класса II, распределяются в 3 локусах: DP, DQ, DR. Кодированные ими молекулы HLA-антигенов состоят из 2 полипептидных цепей A и B [10].

ной активности с гормональными производными других представителей эволюционно консервативных пептидов прослеживается также на примере опиоидных гормонов и адренокортикотропного гормона (АКТГ), которые являются фрагментами единого предшественника — проопиомеланокортина. В сущности тесные взаимодействия АКТГ с иммунной системой впервые дали начало исследованиям взаимодействий между основными регулирующими системами — нейроэндокринной и иммунной. Приоритет в этом принадлежит Гансу Селье. Итогом редких по прозорливости наблюдений этого ученого явилась концепция об общем адаптационном синдроме, в основе которой лежит идея о нейроэндокринном пути реализации защитной биологической реакции, названной им реакцией-стресс, развивающейся в ответ на действие широкого спектра агрессивных агентов внешней среды, нарушающих гомеостаз, таких как микробные, холодовые, болевые агенты, факторы неподвижности, эмоциональные воздействия и многие другие [83]. При всех этих воздействиях повышается секреция АКТГ и глюкокортикоидных гормонов и угнетается активность иммунной системы, что при сильном стрессе сопровождается инволюцией тимуса. Селье не мог ответить на вопрос, почему угнетается иммунная система. Механизмы последнего стали проявляться лишь в последнее время [3, 4, 6, 30, 55]. Прежде чем перейти к ним, уместно дать общее представление о принципах, лежащих в основе организации иммунной системы и иммунных ответов.

При их рассмотрении обращает на себя внимание сходство в организации нервной и иммунной систем. Последнее проявляется в том, что обе системы состоят из большого числа фенотипически различающихся клеток, организованных в сложные сети [26, 49, 50, 70]. В пределах такой сети отдельные клетки взаимосвязаны и функционируют по принципу обратной связи, когда пусковым сигналом служит адекватный раздражитель, а конечный ответ направлен на обеспечение полезного результата. Различие же 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. Чтобы лучше понять сказанное, напомним, как осуществляется иммунный ответ, в процессе которого представляется возможность проследить тесные взаимодействия регулирующих систем.

Клетки иммунной системы, представленные лимфоцитами и макрофагами, происходят из общего источника — стволовых клеток костного мозга. По мере развития они дифференцируются на 2 группы клеток: предшественники В- и Т-лимфоцитов и клетки (предшественники моноцитов), из которых развиваются макрофаги. Название В-лимфоцитов происходит от английского слова *bone marrow* (костный мозг), а учитывается также и то, что у птиц они развиваются из кишечного кармана, или бursy Фабрициуса. Функция В-лимфоцитов заключается в выработке антител, что определяет их участие в гуморальном иммунитете. Что касается Т-лимфоцитов, то их название и функции, в основе которых лежит организация клеточного иммунитета, тесно связаны с тимусом [31]. На ранней стадии развития часть незрелых лимфоцитов попадает в тимус, где пре-Т-лимфоциты проходят, образно выражаясь, курс обучения, в результате чего они дифференцируются на целый ряд функционально различающихся типов клеток: клетки, помогающие В-лимфоцитам в реализации гуморального иммунитета, а Т-лимфоцитам — в реализации клеточного иммунитета (так называемые Т-хелперы); клетки-тормозящие по механизму обратной связи избыточную активность Т-хелперов (так называемые Т-супрессоры); наконец, клетки, способные уничтожать зараженные (вирусом, бактерией) или трансформированные в опухолевые собственные клеточные элементы — цитотоксические Т-лимфоциты и естественные клетки-киллеры [54, 95].

Тимус до недавнего времени был довольно загадочным органом, и лишь последние десятилетия приподняли завесу над его тайнами. Были выявлены 2 его важные функции: способность обучать пре-Т-лимфоциты не узнавать антигены собственного организма и тем самым предотвращать аутоиммунную агрессию (приобретенная толерантность) и способность развивающихся лимфоцитов узнавать особые антигены, строго специфические для каждого индивидуума, которые маркируют его наподобие номерных знаков автомашины (естественная толерантность). Эти антигены (гликопротеиновой природы) экспрессируются генами главного комплекса гистосовместимости и локализуются на поверхности клеток (см. рисунок). Их называют трансплантационными, так как впервые они были обнаружены у человека после переливания крови и выделены в виде антигенных детерминант, связанных с лейкоцитами. Они известны как антигены HLA (*human leucocyte-associated*) [16, 22, 25, 32, 47, 82].

Хотя существование обоих типов иммунитета (приобретенного и естественного) общепризнано, опосредующие их механизмы не до конца ясны. Предполагается, что в их основе лежат различные способы отбора, или селекции, развивающихся в тимусе лимфоцитов. В случае приобретенного иммунитета, формирующегося в раннем периоде индивидуального развития, имеет место негативная селекция, под которой подразумевают

отбраковку (ее механизмы могут быть разными: апоптоз, или запрограммированная смерть клетки, либо формирование функциональной неактивности) тех клонов пре-Т-лимфоцитов, у которых в результате случайной рекомбинации генов экспрессируются рецепторы к антигенам собственного организма, т. е. создаются предпосылки к развитию аутоиммунной агрессии. Позитивная селекция, лежащая в основе естественного иммунитета, допускает экспрессию Т-клеточных рецепторов к собственным антигенам, но не ко всем, а лишь к маркерным HLA-антигенам. Тем самым создаются предпосылки для иммунного ответа, однако иммунный ответ, рестриктированный этими антигенами, носит не агрессивный, а скорее сигнальный характер, информирующий иммунную систему о присутствии в организме чужеродного антигена. Последнее происходит в результате того, что чужеродный антиген способен связываться с HLA-антигенами, которые располагаются либо на поверхности каждой клетки (HLA-антигены I класса), либо на поверхности только клеток иммунной системы (HLA-антигены II класса): макрофагов, В-лимфоцитов, эпителиальных клеток тимуса и др. Таким образом, развивающиеся Т-лимфоциты обучаются узнавать "чужое" через узнавание "своего", т. е. через узнавание маркерных HLA-антигенов I или II класса. Взаимодействуя с HLA-антигенами I класса, они индуцируют цитолитический эффект (активируются цитотоксические Т-лимфоциты), тогда как их взаимодействие с HLA-антигенами II класса индуцирует стимуляцию макрофагов и выделение ими интерлейкинов.

Процесс обучения пре-Т-лимфоцитов, происходящий в тимусе и лежащий в основе механизмов обоих типов иммунитета, начинается с того, что в раннем периоде индивидуального развития антигены собственного организма представляются находящимся в тимусе пре-Т-лимфоцитам. Наиболее важную роль в процессе презентации этих антигенов выполняют эпителиальные клетки тимуса [23, 62, 73, 92], о значении чего будет сказано ниже.

Итак, рассмотрев кратко основные принципы формирования иммунных ответов, вернемся к механизмам, которые лежат в основе взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем, что, как уже упоминалось, удобно сделать на модели реакции-стресс.

Показано, что важную роль посредников во взаимодействиях нейроэндокринной и иммунной систем выполняют клетки иммунной системы макрофаги, способные при их стимуляции секретировать ключевые иммунорегуляторные факторы, такие как интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), фактор некроза опухолей, тромбоцитарноактивирующий фактор и другие [4, 18, 30]. Стимуляцию макрофагов могут вызывать все упомянутые выше агенты, которые провоцируют реакцию-стресс, сопровождающуюся выделением АКТГ и глюкокортикоидов. В физиологических дозах последние способны стимулировать секрецию макрофагами ИЛ-1, который легко преодолевает гематоэнцефалический барьер в тех его участках, где существуют "окна" для такого рода соединений. Пониженная барьерная активность этих участков обусловлена особенностями организации и функциони-

рования своеобразной эпендимной глии, выстилающей желудочки мозга [58]. Попадая в мозг, ИЛ-1 стимулирует секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ), синтезируемого нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса, причем этот эффект является простагландин- E_2 -зависимым [17, 65]. КРФ стимулирует повышенную секрецию АКТГ в гипофизе и соответственно глюкокортикоидов в коре надпочечников. Повышенная секреция этих гормонов тормозит секрецию ИЛ-1 в макрофагах и тем самым угнетает иммунный ответ при его избыточности [51, 56, 68]. Таким образом, здесь в чистом виде работают механизмы отрицательной обратной связи, замыкающиеся между иммунными пептидами (ИЛ-1), нейропептидами (КРФ) и гормонами: АКТГ и глюкокортикоиды [15, 18].

Нередко у лиц среднего и пожилого возраста после перенесенного эмоционального стресса (смерть близкого человека, конфликтные ситуации в быту или на службе и т. д.) наблюдаются нарушения углеводного гомеостаза. Одно из ранних проявлений таких нарушений — повышение уровня сахара в крови, что настораживает как тревожный сигнал возможного заболевания сахарным диабетом. Последнее действительно имеет место, что подтверждается дальнейшими обследованиями и проявляется в виде стойкого или преходящего заболевания. В этом случае легко допустить возможность того, что в механизме развития диабета, т. е. в его патогенезе, важная роль принадлежит описанному выше механизму обратной связи, в котором роль триггера выполняет эмоциональный стресс. Эмоциональный стресс приводит к повышенному выделению КРФ, который, по образному выражению Г. Селье, является "рилизинг-фактором стресса" [84]. Известно, что стрессовые реакции сопровождаются появлением бактериальных белков теплового шока, которые воспринимаются макрофагами как чужеродные антигены и вызывают в них повышенную секрецию иммунопептида ИЛ-1 [10]. Последний в свою очередь усиливает секрецию гипоталамического нейропептида КРФ, что приводит к повышению секреции ключевых гормонов реакции-стресс (АКТГ и глюкокортикоидов) и длительно поддерживает эту реакцию как некую патогенную доминанту, функционирующую в качестве генератора патологически усиленного возбуждения [7]. Образовавшийся замкнутый, или порочный, круг становится причиной нарушений со стороны иммунной системы, в частности нарушения такой важной ее функции, как дифференцирование своего и чужого антигенов. В результате развиваются агрессивные атаки, направленные против собственных клеток. Одной из наиболее частых мишеней таких аутоиммунных реакций являются В-клетки поджелудочной железы, секретирующие инсулин [10]. Таким образом, ломаются физиологические взаимодействия всех 3 регулирующих систем — нервной, иммунной и эндокринной.

Может быть и так, что первичные нарушения функции иммунной системы, приводящие к аутоиммунным ответам, вовлекают нервную систему в качестве мишени. Последнее демонстративно проявляется в форме тяжелого заболевания, из-

вестного как рассеянный склероз. В этом случае чужеродным антигеном становится основной белок миелина, покрывающего в виде пограничной оболочки нервные волокна [29, 71]. Миелин выполняет функцию изолятора, предотвращающего утечку ионных токов. При повреждении этого изолятора нервные импульсы затухают и не могут достичь своих мишеней. В результате нарушается иннервация мышц, и больные погибают от паралича дыхательной мускулатуры. Такой же печальный исход наблюдается при другом аутоиммунном заболевании, известном как тяжелая миастения (*myasthenia gravis*). В данном случае чужеродным антигеном становятся белковые рецепторы к нейромедиатору ацетилхолину, выделяемому в области нервно-мышечных синапсов [60].

При обсуждении общности организации и функционирования 2 регулирующих систем (нервной и эндокринной) упоминалось о том, что нейроны, сохраняя специфические особенности регуляции, т. е. способность генерировать и распространять нервные импульсы, могут одновременно функционировать как эндокринные клетки, секретирующие пептидные нейrogормоны. Аналогичное можно сказать и о клеточных элементах иммунной системы, особенно о макрофагах. Участвуя в регуляции гомеостаза с помощью специфических иммунных механизмов, они одновременно проявляют способность секретировать пептиды, например ИЛ, которые можно рассматривать как пептидные иммуногормоны или иммуномедиаторы. Более того, они могут синтезировать пептиды, близкие по иммунореактивности и аминокислотному составу к нейроэндокринным пептидам, в частности к β -эндорфину и АКТГ [5, 61]. Их клеточные мембраны, подобно таковым в нейроэндокринных клетках, содержат рецепторы к гормонам, нейромедиаторам и нейропептидам [15, 19–21, 44, 45, 93], что обеспечивает тесные взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем.

Сходство в организации регулирующих систем усугубляется тем, что в нервных и глиальных клетках мозга в свою очередь обнаруживаются рецепторы к медиаторам иммунной системы, в частности к ИЛ-1 [11, 13, 35]. В них определяется иммунореактивность, свойственная ИЛ-1 [24, 57], последняя возрастает после воздействия эндотоксинов [90]. Показана также способность гипоталамических нейронов, в частности нейронов паравентрикулярного ядра, синтезировать иммуномедиаторы и даже выделен ген, ответственный за продукцию ИЛ-1, причем его экспрессия стимулируется липополисахаридами, т. е. бактериальными антигенами [12]. Подобно тому как гормоны, нейромедиаторы и нейропептиды влияют на секрецию ИЛ-1 в макрофагах, этот иммуномедиатор в свою очередь влияет на обмен и выделение гипоталамических нейромедиаторов и рилизинг-гормонов, в частности КРФ [66, 74, 85, 91]. Более того, показано влияние ИЛ-1 на экспрессию гена, ответственного за продукцию КРФ [52, 86]. С другой стороны, повышенная секреция КРФ под влиянием иммобилизационного стресса индуцирует экспрессию гена, ответственного за продукцию ИЛ-1 в гипоталамусе [64]. Наконец, в астроцитах мозга синтезируется интерферон, выделение которого повышает экспрессию ИЛ-2 в

нервных структурах мозга [89]. Все это заставляет думать, что для формирования оптимальной величины иммунного ответа необходим баланс гормонов, нейропептидов, нейротрансмиттеров и иммуномедиаторов, и позволяет предполагать возможность осуществления иммунных ответов не только системного характера, но и местных, включая головной мозг [4].

Исследования последнего времени показали, что в механизмах взаимодействий нейроэндокринной и иммунной систем важным звеном является тимус, рассматриваемый в качестве некоего полигона, на котором разворачиваются критически важные события при формировании приобретенного и естественного иммунитета. Примечательно, что при развитии представлений о взаимодействиях нервной и эндокринной систем роль такого полигона отводилась гипоталамической области мозга, где впервые были обнаружены в нервных клетках признаки секреции гормонов. Аналогичным образом в эпителиальных клетках тимуса были недавно выявлены почти все известные пептидные гормоны [72, 76]. Это примечательно и потому, что в свете современных концепций важная роль в функциях тимуса отводится тем эволюционно древним пептидам, которые были первоначально выявлены в нейросекреторных клетках гипоталамуса, в частности окситоцину, вазопрессину и их белковым носителям нейрофизинам [41]. В связи с этим полезно напомнить об особенностях гистофизиологии клеток тимуса.

Клеточный состав тимуса, или, как принято говорить, его клеточное микроокружение, представлено тесно перемешанными собственными клетками тимуса эпителиального типа, локализованными субкапсулярно и медуллярно, и пришлыми клетками иммунной системы — развивающимися лимфоцитами и макрофагами. В свою очередь среди собственных клеток тимуса выделяют популяцию, клетки которой называют клетками-кормилицами. Оба типа клеток в равной мере метаются моноклональными антителами, распознающими сложные ганглиозиды тканей мозга и элементов диффузной эндокринной системы [46]. В них в свое время была выявлена секреция иммуномодуляторных пептидов тимозина и тимулина [46, 75], а позднее продемонстрирована способность к секреции эволюционно консервативных пептидов, относящихся к семействам гипоталамо-нейрогипофизарных [38, 39], инсулиновых пептидов [40] и тахикининов [33].

Особая роль во взаимодействиях между синтезируемыми в тимусе пептидами и развивающимися лимфоцитами принадлежит клеткам-кормилицам. Аналогичными по функции являются клетки Сертоли в семенниках. И в том, и в другом органе эти клетки обволакивают незрелые клеточные элементы (в тимусе — пре-Т-лимфоциты, в семенниках — сперматиды), которые, достигнув своей зрелости, мигрируют из этих органов. Недавно была высказана весьма привлекательная и ставшая достаточно признанной гипотеза [37], согласно которой, между клетками-кормилицами и их "воспитанниками" устанавливается межклеточный диалог, заключающийся в передаче созревающим клеткам сигнальных молекул. Функцию последних выполняют пептиды, секретируемые

клетками-кормилицами. Такая секреция была названа кринотропной. Предполагается, что выделяемые путем кринотропной секреции пептидные гормоны индуцируют экспрессию соответствующих рецепторов в развивающихся клетках.

Идея кринотропной секреции эпителиальных клеток тимуса оказала существенное влияние на развитие современных представлений о механизмах, с помощью которых нейрогормоны могут участвовать в обучении пре-Т-лимфоцитов и соответственно быть причастными к формированию приобретенного и естественного иммунитета. Весьма интригующей в этом смысле представляется гипотеза Гинена [41], развиваемая применительно к взаимодействиям между преобладающим в тимусе эволюционно древним семейством гипоталамических нейропептидов (окситоцином, вазопрессином, их белковыми носителями нейрофизинами) и рецепторами пре-Т-лимфоцитов. Роль этих пептидов и механизмы их секреции в гипоталамо-нейрогипофизарной системе отличаются от таковых в тимусе. В первом случае нейропептиды секретируются нейронами супраоптического и паравентрикулярного ядер и с помощью нейрофизинов транспортируются по аксонам в заднюю долю гипофиза, где они депонируются и по мере надобности выделяются в кровь. Иная ситуация имеет место в тимусе, где совсем другая роль отводится нейропептидам и их белкам-носителям.

Показано, что между нейрофизинами, секретируемыми эпителиальными клетками тимуса, и HLA-антигенами существует сходство, определяемое по целому ряду показателей: сродству к моноклональным антителам и близким значениям молекулярной массы [41], сходству механизмов белок-белкового узнавания в процессе презентации пре-Т-лимфоцитам [34, 63], признакам сходства в молекулярной организации нейрофизинов и протеинов суперсемейства HLA-антигены—иммуноглобулины [27, 28]. Наконец, показана экспрессия в тимусе предшественника нейропептидных гормонов, содержащего короткую аминокислотную цепь, способного воспроизводить все семейство нейропептидов и антигены HLA I класса, родственные нейрофизину [41].

Эти данные позволяли предполагать, что нейрофизины, синтезируемые в эпителиальных клетках тимуса, близкородственны HLA-антигенам и способны выполнять функцию последних, т. е. презентировать пре-Т-лимфоцитам связываемые ими нейропептиды окситоцин и вазопрессин. Принимая во внимание, что развивающиеся Т-лимфоциты обучаются узнавать HLA-антигены, экспрессируя к ним рецепторы, логично было ожидать узнавание Т-лимфоцитами нейрофизинов и экспрессию рецепторов к презентуемым ими нейропептидам. Эти предположения подтвердились. Показано, что в тимусе рецепторы к окситоцину экспрессируются в пре-Т-лимфоцитах в той же временной последовательности, что и в гипоталамо-нейрогипофизарной системе, т. е. первоначально появляются провизорные рецепторы типа VI, а позднее — дефинитивные рецепторы [41]. Как упоминалось выше, пре-Т-лимфоциты обучаются узнавать HLA-антигены и не давать иммунного ответа в случае, когда они пре-

зентируют антигены собственного организма. В полной мере это относится к окситоцину, презентуемому нейрофизинном. Что касается вазопрессина, здесь могут происходить срывы в механизме обучения пре-Т-лимфоцитов: этот нейропептид у отдельных индивидуумов воспринимается как чужеродный антиген. В этих случаях развивается аутоиммунное заболевание, поражающее нейроны гипоталамуса, которые секретируют вазопрессин, т. е. развивается несахарный диабет [81].

Резюмируя вышесказанное, можно сформулировать некоторые заключения, которые носят характер перспективных гипотез. Прежде всего представленные факты позволяют думать, что нейроэндокринная и иммунная системы происходят от общих предков в процессе их эволюционного развития. Далее становится все более очевидным, что эволюционно консервативные пептиды, обнаруживаемые в тимусе, способны вовлекаться в механизмы, опосредующие обучение пре-Т-лимфоцитов в процессе формирования приобретенной и естественной толерантности. На сегодня такая возможность хорошо аргументирована для окситоцина, который, как выяснилось, наделен способностью оказывать митогенное действие на пре-Т-лимфоциты, что немаловажно в процессе положительной селекции, когда необходимо увеличивать популяцию развивающихся Т-лимфоцитов, не дающих аутоиммунной агрессии к собственному антигену [41].

Гипотеза о том, что нейропептиды принимают участие в механизмах селекции, представляется перспективной и с той точки зрения, что она может оказаться полезной в решении некоторых дискуссионных проблем современной иммунологии. До сих пор остается без каких-либо удовлетворительных объяснений некий парадокс в современных иммунологических концепциях, когда в рамках одной и той же тримолекулярной структуры (рецептор Т-лимфоцита—антиген—HLA-молекула) допускается реализация 2 диаметрально противоположных процессов: негативной селекции развивающихся лимфоцитов, когда уничтожаются целые клоны (клональная делеция) клеток, реагирующих на собственные антигены, и позитивной селекции, создающей условия для сохранения клеточных клонов и их размножения. Напрашивается предположение, что одних только HLA-молекул недостаточно для рестрикции этих процессов, что аналогичную функцию могут выполнять синтезируемые в клетках тимуса пептидные молекулы. Последнее может также объяснить столь широкий репертуар пептидов тимуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций. — М., 1979.
2. Акмаев И. Г. // Вестн. Рос. АМН. — 1993. — № 7. — С. 55—59.
3. Акмаев И. Г. // Успехи физиол. наук. — 1996. — № 1. — С. 3—20.
4. Громыкина Н. Ю., Крымская Л. Г., Козлов В. А. // Там же. — 1993. — № 1 — С. 59—79.
5. Завьялов В. П., Денсюк А. И. // Докл. АН СССР. — 1987. — № 3. — С. 727—730.
6. Корнева Е. А., Шхинек Э. К. // Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 8. — С. 44—50.
7. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы: генераторные механизмы нейропатологических синдромов. — М., 1980.

8. *Hozdrachev A. D., Буколова П. П.* // Успехи физиол. наук. — 1993. — № 1. — С. 80—98.
9. *Acher R.* // Regul. Pept. — 1993. — Vol. 45. — P. 1—13.
10. *Atkinson M. A., Maclaren N. K.* // Sci. Am. — 1980. — Vol. 263. — P. 42—49.
11. *Ban E., Milon G., Prudhomme N. et al.* // Neuroscience. — 1991. — Vol. 43. — P. 21—30.
12. *Ban E., Haour F., Lenstra R.* // Cytokine. — 1992. — Vol. 4. — P. 48—54.
13. *Ban E., Sarlieve L. L., Haour F.* // Neuroscience. — 1993. — Vol. 52. — P. 725—733.
14. *Bargmann W., Scharer E.* // Sci. Am. — 1951. — Vol. 39. — P. 255—259.
15. *Bateman A., Singh A., Kral T. et al.* // Endocrine Rev. — 1989. — Vol. 10. — P. 98—112.
16. *Benacerraf B.* // J. Immunol. — 1978. — Vol. 120. — P. 1809—1812.
17. *Bernardini R., Calogero A. E., Mauceri G. et al.* // Life Sci. — 1990. — Vol. 47. — P. 1601—1607.
18. *Besedovsky H., Del Rey, Sorkin E. et al.* // Science. — 1986. — Vol. 233. — P. 652—654.
19. *Blalock J. E.* // J. Immunol. — 1984. — Vol. 132. — P. 1067—1070.
20. *Blalock J. E., Bost K. L.* // Prog. Allergy. — 1988. — Vol. 43. — P. 1—165.
21. *Blalock J. E.* // Immunol. Today. — 1994. — Vol. 15. — P. 504—511.
22. *Boehmer H. von, Haas W., Jerne N. E.* // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1978. — Vol. 75. — P. 2439—2442.
23. *Bonomo A., Matzinger P.* // J. exp. Med. — 1993. — Vol. 177. — P. 1153—1164.
24. *Breder C. D., Dinarello C. A., Saper C. B.* // Science. — 1988. — Vol. 240. — P. 321—324.
25. *Burnet F. M.* The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. — Cambridge, 1959.
26. *Cantor H., Gershon R. K.* // Fed. Proc. — 1979. — Vol. 38. — P. 205—2064.
27. *Carpa J. D., Cheng K. W., Friesen H. G. et al.* // FEBS Lett. — 1974. — Vol. 46. — P. 71—74.
28. *Carpa J. D., Walter R.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1975. — Vol. 248. — P. 397—407.
29. *Cohen I. R.* // Sci. Am. — 1988. — Vol. 258. — P. 34—42.
30. *Dantzer R., Kelly K. W.* // Life Sci. — 1989. — Vol. 44. — P. 1995—2008.
31. *Davies A. J. S.* // Transplant. Rev. — 1969. — Vol. 1. — P. 43—91.
32. *Dorf M. E. (Ed.)* The Role of the Major histocompatibility Complex in Immunology. — New York, 1981.
33. *Ericson A., Geenen V., Robert F. et al.* // Mol. Endocrinol. — 1990. — Vol. 4. — P. 1211—1218.
34. *Falk K., Rotzschke O., Stevanovic S. et al.* // Nature. — 1991. — Vol. 351. — P. 290—296.
35. *Farrar W. L., Killian P. L., Ruff M. R. et al.* // J. Immunol. — 1987. — Vol. 139. — P. 459—463.
36. *Friesen H. G., Di Mattia G. E., Too C. K. L.* // Prog. Neuro-Endocrinol. Immunol. — 1991. — Vol. 4. — P. 1—9.
37. *Funder J. W.* // Mol. Cell Endocrinol. — 1990. — Vol. 70. — P. C21—C24.
38. *Geenen V., Legros J. J., Franchimont P. et al.* // Science. — 1986. — Vol. 232. — P. 508—511.
39. *Geenen V., Legros J. J., Franchimont P. et al.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1987. — Vol. 497. — P. 56—66.
40. *Geenen V., Achour I., Robert F. et al.* // Thymus. — 1993. — Vol. 21. — P. 115—127.
41. *Geenen V., Cormann-Goffin N., Vandersmissen E. et al.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 741. — P. 85—99.
42. *Green J. D., Harris G. W.* // J. Endocrinol. — 1947. — Vol. 5. — P. 136—146.
43. *Grossman C. J.* // Science. — 1985. — Vol. 227. — P. 257—261.
44. *Hall N. R.* Psychoneuroimmunology. — New York, 1981.
45. *Harting H. P., Walters K., Toyka K.* // J. Immunol. — 1986. — Vol. 136. — P. 3856—3863.
46. *Haynes B. F., Shimizu K., Eisenbarth G. S.* // J. clin. Invest. — 1983. — Vol. 71. — P. 9—14.
47. *Howard J. G., Mitchison N. A.* // Prog. Allergy. — 1975. — Vol. 18. — P. 43—96.
48. *Inagaki S., Kito S.* // Prog. Brain Res. — 1986. — Vol. 66. — P. 269—316.
49. *Jerne I.* // Sci. Am. — 1973. — Vol. 229. — P. 52—69.
50. *Jerne N. K.* // Ann. Immunol. — 1974. — Vol. 125C. — P. 378—389.
51. *Johnson H. M., Tozres B. A.* // Prog. Allergy. — 1988. — Vol. 43. — P. 37—67.
52. *Kakucska I., Qi Y., Clark B. D. et al.* // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P. 815—821.
53. *Kelly P. A., Ali S., Rozakis M. et al.* // Rec. Prog. Horm. Res. — 1993. — Vol. 48. — P. 123—164.
54. *Kiessling R., Wiggzell H.* // Immunol. Rev. — 1979. — Vol. 44. — P. 165—208.
55. *Korneva E. A., Khai L. M.* // Foundations of Psychoneuroimmunology / Ed. S. Locke et al. — New York, 1986. — P. 11—20.
56. *Knudsen P. J., Dinarello C. A., Strom T. B.* // J. Immunol. — 1987. — Vol. 139. — P. 4129—4134.
57. *Lechan R. M., Toni R., Clark B. D. et al.* // Brain Res. — 1990. — Vol. 514. — P. 135—140.
58. *Leonhardt H.* // Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. / Hrsg A. Oksche. — Berlin, 1980. — Bd. 4, T. 10. — S. 177—666.
59. *Levi-Montalcini R.* // Science. — 1987. — Vol. 237. — P. 1154—1162.
60. *Lindstrom J.* // Adv. Immunol. — 1979. — Vol. 27. — P. 1—50.
61. *Lobait S. J., Lim A. T. W., Toh B. et al.* // J. clin. Invest. — 1984. — Vol. 73. — P. 277—280.
62. *Marrack P., McCormack J., Kappler J.* // Nature. — 1989. — Vol. 338. — P. 503—505.
63. *Maryanski J. L., Romero P., Van Pel A. et al.* // Int. Immunol. — 1991. — Vol. 3. — P. 1035—1042.
64. *Minami M., Kuraishi Y., Yamaguchi T. et al.* // Neurosci. Lett. — 1991. — Vol. 123. — P. 254—256.
65. *Navarra P., Tsagarakis S., Faria M. S. et al.* // Endocrinology. — 1991. — Vol. 128. — P. 37—44.
66. *Palazzolo D. L., Quardi S. K.* // Life Sci. — 1990. — Vol. 47. — P. 2105—2109.
67. *Pelletier G.* // Hypothalamus and Endocrine Function / Ed. F. Labrie et al. — New York, 1976. — P. 433—450.
68. *Peretti M., Becherucci C., Scapigliati G. et al.* // Brit. J. Pharmacol. — 1989. — Vol. 98. — T. 1137—1142.
69. *Plaut M.* // Ann. Rev. Immunol. — 1987. — Vol. 5. — P. 621—629.
70. *Raff M.* // Nature. — 1977. — Vol. 265. — P. 205—207.
71. *Rennie J.* // Sci. Am. — 1990. — Vol. 263. — P. 76—85.
72. *Robert F. R., Mariens H., Cormann N.* // Dev. Immunol. — 1992. — Vol. 2. — P. 131—140.
73. *Salaun J. C., Bandeira A., Khazaai I. et al.* // Science. — 1990. — Vol. 247. — P. 1471—1473.
74. *Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G. et al.* // Ibid. — 1987. — Vol. 238. — P. 522—524.
75. *Savino W., Dardenne M., Papiernik M. et al.* // J. exp. Med. — 1982. — Vol. 156. — P. 628—632.
76. *Savino W., Dardenne M.* // Immunol. Today. — 1995. — Vol. 16. — P. 318—322.
77. *Schally A. V., Arimura A., Bowers C. Y. et al.* // Rec. Prog. Horm. Res. — 1968. — Vol. 24. — P. 497—581.
78. *Scharer E.* // Z. vergleich. Physiol. — 1928. — Bd 7. — S. 1—38.
79. *Scharer E., Scharer B.* // Biol. Rev. Camb. Phil. Soc. — 1937. — Vol. 12. — P. 185—216.
80. *Scharer E., Scharer B.* Neuroendocrinology. — New York, 1963.
81. *Scherbaum W. A., Botazzo G. F., Czernichow P. et al.* // Front. Horm. Res. — 1985. — Vol. 13. — P. 232—238.
82. *Schwartz R. H.* // Scand. J. Immunol. — 1978. — Vol. 7. — P. 3—10.
83. *Selye H.* // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1946. — Vol. 6. — P. 117—129.
84. *Selye H.* The Stress of Life. — New York, 1976.
85. *Shintani F., Kanba S., Nakai T. et al.* // J. Neurosci. — 1993. — Vol. 13. — P. 3574—3581.
86. *Suda T., Tozawa F., Ushiyama T. et al.* // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126. — P. 1223—1228.
87. *Swaab D. F.* // Prog. Brain Res. — 1982. — Vol. 55. — P. 97—122.
88. *Szentogothai J., Flerkó B., Mess B., Halász B.* Hypothalamic Control of the Anterior Pituitary. — Budapest, 1962.
89. *Tedeschi B., Berrett J. N., Keane R. W.* // J. Cell Biol. — 1986. — Vol. 102. — P. 2244—2253.
90. *van Dam A. M., Brouns M., Lousee S. et al.* // Brain Res. — 1992. — Vol. 588. — P. 291—296.
91. *Watanabe H., Sasaki S., Takebe K.* // Neurosci. Lett. — 1991. — Vol. 133. — P. 7—10.
92. *Webb S., Sprent J.* // Eur. J. Immunol. — 1990. — Vol. 20. — P. 2525—2530.
93. *Werb Z., Foley R., Munch A.* // J. exp. Med. — 1978. — Vol. 147. — P. 1684—1694.
94. *Wybran J., Appelboom T., Famaey J. P. et al.* // J. Immunol. — 1979. — Vol. 123. — P. 1068—1071.

I. G. Akmayev — NEUROIMMUNOENDOCRINOLOGY: EVIDENCE AND HYPOTHESIS

Summary. Three regulating systems, nervous, endocrine, and immune, are involved in the maintenance of homeostasis. The interactions between the nervous and endocrine systems are well studied and give rise to the development of an independent science —

neuroendocrinology. The interactions between the neuroendocrine and immune systems are intensively studied and regarded as the most promising trend of research. Numerous data available up to date permit a new outlook at the bilateral exchange of signals in the interacting systems. The present review analyzes the information shedding light on the formation of a new integrative science in biology: neuroimmunoendocrinology. Special attention is paid to the regularities underlying the integration of each system in the universal operating system. Recent information on the mechanisms of interaction between the neuroendocrine and immune systems is discussed from the same viewpoint.

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.379-008.64-053.2-076.5

Г. Д. Жумагалиева, Э. Г. Скрябина, В. В. Смирнов, Н. П. Микаелян, К. В. Петракова, Ю. А. Князев, А. Н. Чердеев

ИНСУЛИНСВЯЗЫВАЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Российский государственный медицинский университет, Москва

Инсулин как природный ростовой фактор регулирует участие Т-лимфоцитов в клеточно-опосредованных реакциях [11, 12]. Влияние гормона на иммунокомпетентные клетки (ИКК) реализуется через мембранные рецепторы к инсулину (ИР). ИР определяется на нейтрофилах, эритроцитах, моноцитах, культивируемых фибробластах, активированных Т- и В-лимфоцитах и других инсулинчувствительных клетках человека и животных [7, 11]. До сих пор дискутируется вопрос о существовании ИР на покоем Т-клетках [9, 12]. Считают, что покоем Т-лимфоциты лишены ИР [16] или плотность их настолько низкая, что находится за пределами чувствительности существующих методов идентификации. Антигенная или митогенная стимуляция приводит к появлению ИР, что может отражать процесс дифференцировки клетки и свидетельствовать о приобретении компетентности для ответа на стимулы, специфичные для этих рецепторов [6, 7, 13].

Экспрессия и функциональная полноценность ИР зависят от многих факторов, в том числе и от концентрации инсулина крови. Дефекты состояния ИР могут обуславливать нарушения эффекторных и иммунорегуляторных свойств ИКК и иметь патогенетическое значение при сахарном диабете (СД) [18].

В связи с особой значимостью состояния ИР на инсулинчувствительных ИКК при СД наибольший интерес представляет исследование инсулинрецепторного связывания гормона мононуклеарными клетками (МНК) и Т-лимфоцитами.

Материалы и методы

В задачи нашего исследования входило изучение инсулинсвязывающей активности (ИСА) ИР МНК и Т-лимфоцитов крови детей с сахарным диабетом I типа в зависимости от длительности и состояния компенсации заболевания.

Объектом исследования служили клетки периферической крови детей ($n = 31$) в возрасте 7—14 лет, больных СД, нахо-

дившихся в эндокринологическом отделении детской клинической больницы № 1 Москвы.

Обследованные однократно дети были разделены на 2 группы: 1-я — 15 детей с начальным диабетом (длительность до 12 мес) и 2-я — 16 детей с длительно текущим СД (от 1 года до 10 лет).

При госпитализации в стационар 3 ребенка с начальным СД были в состоянии кетоацидотической комы, 17 больных поступили в фазе декомпенсации, из них 10 с длительно текущим процессом; в декомпенсации без кетоацидоза было 11 детей.

В связи со значительной ролью углеводного обмена в функции ИКК мы сочли целесообразным разделить каждую группу обследованных на подгруппы декомпенсированных (1а, 2а) и компенсированных (1б, 2б) больных в зависимости от степени компенсации заболевания.

Показатели гликемии у декомпенсированных больных обеих обследованных групп были в пределах 10,2—23,5 мм/л, в то время как уровень глюкозурии у детей с начальным СД варьировал в пределах до 82 г/сут, а у длительно болеющих — до 42,9 г/сут. При компенсации СД показатели углеводного обмена у больных соответствовали принятым критериям компенсации независимо от длительности заболевания.

На фоне комплексного патогенетического и симптоматического лечения проводили инсулинотерапию человеческим инсулином Actrapid и Protaphan фирмы "Novo". Суточная потребность в экзогенном инсулине составляла при декомпенсации заболевания у больных с начальным СД I типа 0,23—1,2 ЕД на 1 кг массы ребенка, с длительно текущим диабетом 0,73—1,1 ЕД/кг, а при компенсации у детей с начальным СД I типа 0,05—0,48 ЕД/кг, у длительно болеющих 0,2—1,1 ЕД/кг.

Группу сравнения составили 10 здоровых детей. МНК выделяли из периферической крови методом центрифугирования в градиенте плотности фикола—верографина по А. Вбум [5]. Т-обогатненную фракцию лимфоцитов получали выделением Е-розеткообразующих клеток (Е-РОК) при повторном центрифугировании в градиенте плотности фикола—верографина; для реакции розеткообразования использовали эритроциты барана, обработанные нейраминидазой.

ИР ИКК изучали *in vitro* по инсулинсвязывающей способности МНК и Т-лимфоцитов радиоиммунным методом конкурентного вытеснения радиоактивного инсулина возрастающими концентрациями немеченого гормона [14].

ИСА, выраженную в процентах, рассчитывали по формуле

$$\text{ИСА} = \frac{A-B}{A} \cdot 100;$$

где А — общее связывание (в имп/мин/кл.), В — неспецифическое связывание в присутствии немеченого гормона в дозе 100 имп/мин/кл.).

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента—Фишера.