

УДК 612.432+612.434.14

**НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИСТЕМЕ:
ГИПОТАЛАМУС-ГИПОФИЗ-КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ВОСПА-
ЛЕНИИ**

Гриневич В.В.*, Волкова О.В.** , Акмаев И.Г.***

* *Российский государственный медицинский университет, Москва*, ** *Эндокринологический научный центр РАМН, Москва*, *** *Институт общей патологии и патологической физиологии РАМН, Москва*

Статья представляет собой краткий обзор, посвященный новой медико-биологической дисциплине – нейроиммуноэндокринологии. Взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем рассматривается на примере гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) в условиях острого и длительного воспаления. Статья главным образом базируется на собственных данных авторов, обнаруживших гиперреактивность ГГАС на новый иммунный стимул в условиях хронически текущего воспаления – аутоиммунного заболевания (артрит).

На рубеже двух столетий зародилась новая интегральная медико-биологическая дисциплина - нейроиммуноэндокринология, которая объединяет и координирует исследования, направленные на изучение механизмов взаимодействия основных регулирующих систем - нервной, эндокринной и иммунной [1,2]. Отправной точкой для выделения этой области знаний как самостоятельной дисциплины стали яркие открытия, сделанные в начале и середине XX столетия, когда было показано, что нейроны гипоталамической области мозга способны, сохраняя присущую им организацию и импульсную активность, секретировать пептидные нейрогормоны [3,4]. Первоначально это относилось к способности крупноклеточных нейронов гипоталамуса синтезировать нонапептиды (окситоцин, вазопрессин и их гомологи), транспортировать их по аксонам в заднюю долю гипофиза и оттуда выделять в общий кровоток. Последнее роднило нервные клетки гипоталамуса с эндокринными, с секреторными клетками эндокринных желез, поэтому сам феномен был назван нейросекрецией [5].

Впоследствии выяснилось, что нейросекреция свойственна также тем популяциям мелкоклеточных нейронов гипоталамуса, которые регулируют гормональные функции передней доли гипофиза с помощью стимулирующих нейрогормонов (либеринов) и тормозящих нейрогормонов (статинов), транспортируемых в переднюю долю гипофиза гуморальным путём через кровоток портальной системы гипофиза [6].

Наконец, когда по аналогии с клетками гипофиза, на мембранах секреторных нейронов гипоталамуса были выявлены рецепторы к гормонам периферических эндокринных желез, стали понятны механизмы гипоталамической регуляции эндокринных функций. В их основе, как было установлено ранее для гипофиза, лежит принцип обратной связи, который определяет работу контролирующих механизмов [6].

Эти яркие открытия и вытекающие из них заключения стали краеугольным камнем, который лёг в основу новой для того времени области знаний – нейроэндокринологии. Родившись на стыке казалось бы различных дисциплин, нейробиологии и эндокринологии, нейроэндокринология дала новое измерение нашим знаниям о механизмах, лежащих в основе регуляции важнейших гомеостатических функций. Родившись на стыке различных дисциплин, нейроэндокринология оказалась важной ветвью нейронаук. Она раскрыла эндокринные функции мозга и подняла завесу над некоторыми его тайнами.

Между тем удивительные факты продолжали накапливаться, однако фокус новых открытий сместился в область иммунологии. Стало обнаруживаться большое сходство в организации и функционировании нервной и иммунной систем. Если выше при обсуждении общности нервной и эндокринной систем упоминалось о том, что нейроны, сохраняя специфическую организацию и функцию (генерирование и распространение нервных импульсов) могут одновременно

функционировать как эндокринные клетки, то оказалось, что аналогичное можно сказать и о клетках иммунной системы. Участвуя в регуляции гомеостаза с помощью специфических иммунных механизмов, эти клетки оказались способными экспрессировать рецепторы ко многим сигнальным молекулам, опосредующим воздействия нейроэндокринной системой [2,7], а также синтезировать некоторые эволюционно древние (консервативные) пептиды. В их ряду заслуживают упоминания нейропептиды, тахикинины, инсулиновые гормоны, проопиомеланокортин, дериватами которого являются АКТГ, β -эндорфин и меланоцит-стимулирующий гормон, и, наконец, гормон роста и пролактин, рецепторы которых относятся к большому семейству гемопозитиновых – рецепторов к интерлейкинам, эритропоэтину, гранулоцитарно-макрофагальному колониобразующему фактору [7-9].

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

Наиболее демонстративно взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем проявляется в реакции стресс. Известно, что эта защитная биологическая реакция развивается в ответ на действие широкого спектра агрессивных факторов внешней среды, таких как микробные, температурные, болевые агенты, факторы неподвижности, гравитации, психоэмоциональные воздействия и ряд других. При всех этих воздействиях активируется гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система (ГГАС).

Центральным звеном этой системы являются нейроэндокринные нейроны паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса, синтезирующие кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ). Их аксоны следуют к наружной зоне срединного возвышения, откуда КРГ поступает в порталный кровоток, достигая клеток аденогипофиза. КРГ через рецепторы 1 типа, активирующие цАМФ, стимулирует синтез проопиомеланокортина

(ПОМК) и его деривата - АКТГ. Последний вызывает выделение и синтез глюкокортикоидов, которые оказывают множество общеизвестных эффектов, в том числе ограничивают распространение воспаления. Важно подчеркнуть, что помимо КРГ, в мелкоклеточных нейронах гипоталамуса синтезируется еще один нейрогормон – вазопрессин (ВП), который через рецепторы 1b типа действует синергично с КРГ на АКТГ клетки гипофиза [10,11].

Ещё Ганс Селье, впервые описавший стресс-синдром, отмечал, что иммунная система остаётся безразличной к стрессу. Позднее были исследованы механизмы, с помощью которых иммунная система вовлекается в стрессовые реакции. Так, было показано, что в ответ на действие патогенных агентов макрофаги и лимфоциты выделяют широкий спектр регуляторных пептидов, объединенным общим названием цитокинов. Эти иммунные пептиды способны проникать в мозг через гемато-энцефалический барьер в тех его участках, где существуют "окна" для подобного рода веществ. К ним относятся система циркумвентрикулярных органов (срединное возвышение нейрогипофиза, субфорникальный орган, задняя крайняя область или *area postrema*), в которых существуют специфические механизмы транспорта для цитокинов. Пониженная барьерная активность в таких участках обусловлена особенностями организации, в первую очередь, наличием капилляров с фенестрированным эндотелием, облегчающим транспортировку цитокинов в нервную ткань из общего кровотока [12].

Попав в мозг, цитокины (и, в первую очередь, интерлейкин-1, ИЛ-1) стимулирует секрецию центрального нейрогормона стресса - КРГ в нейросекреторных нейронах ПВЯ гипоталамуса. Причем, этот процесс зависит от присутствия простагландина E_2 и окиси азота. В свою очередь, КРГ стимулирует секрецию АКТГ в гипофизе, что приводит к стимуляции секреции глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников. Последние при повышенной секреции способны тормозить секрецию ИЛ-1 в макрофагах и тем самым угнетать иммунный ответ в случае его избыточности. Таким образом, здесь в чистом виде работают механизмы отрицательной обратной связи, в которых роль триггера выполняет иммунный пептид, а функцию исполнителя – нейрогормон гипоталамуса и гормоны эндокринной системы [1,12].

Изучение тонких механизмов взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем мы продолжили в исследованиях, которые проводили совместно с отделом физиологии эндокринной системы (G. Aguilera) одного из Национальных Институтов Здоровья США. В них мы исследовали влияние острого и хронического иммунного стресса на состояние ГГАС у крыс. Острый иммунный стресс воспроизводился введением эндотоксина липополисахарида (ЛПС) *E. Coli* в дозе 250мкг/100г внутривентриально (в/в), а хронический – длительным введением этого антигена в нарастающих дозах от 25 до 250 мкг/100 г в течение 13-ти дней [13]. Об активности нейроэндокринной оси судили по динамике экспрессии соответствующей мРНК: в паравентрикулярном ядре – КРГ, в гипофизе – ПОМК, в коре надпочечников –11 β -гидроксилазы с помощью метода гибридизации *in situ*. Дополнительно исследовали динамику экспрессии мРНК рецепторов к КРГ и глюкокортикоидам (кортикостерон). Помимо этого, радиоиммунным методом оценивали уровни АКТГ и кортикостерону в крови [13].

Полученные результаты оказались весьма любопытными. Так, было показано, что реакция ГГАС на острое воспаление, вызванное однократной инъекцией ЛПС, характеризуется активацией всех звеньев этой системы, включая синтез КРГ и ВП в мелкоклеточных ПВЯ гипоталамуса [13,14]. Напротив, при длительном введении ЛПС в нарастающих дозах, происходит парадоксальное подавление синтеза КРГ и нарастание синтеза ВП [13].

Подобная картина наблюдается и при ряде длительных воспалительных аутоиммунных заболеваний, таких как артрит, системная красная волчанка и аллергический энцефаломиелит и другие [15-17]. Подавление синтеза КРГ в этих случаях может быть связано как с длительным угнетающим действием глюкокортикоидов, уровни которых повышены, так и с дисбалансом нейротрансмиттеров в гипоталамусе. В любом случае, при подавлении синтеза центрального нейрого르몬а ГГАС, отмечается парадоксальная активация ее гипофизарно-надпочечникового звена [15-17].

В качестве модели аутоиммунной патологии, демонстрирующей вовлечённость и взаимодействие трёх регулирующих систем в механизмах развития заболевания, может служить такое ау-

тоиммунное заболевание как артрит, экспериментально вызываемый с помощью введения адьюванта - культуры убитых нагреванием *Micobacterium butyricum* [15]. Как упоминалось ранее, при этой патологии отмечается парадоксальное подавление синтеза КРГ, сочетающееся с повышенной продукцией АКТГ и глюкокортикоидов. В этих условиях ответ на психоэмоциональный стресс заметно снижен.

Однако при изучении реакции этой оси на иммунный стресс (однократное в/в введение ЛПС в дозе 200 мкг животным с артритом) нами в сотрудничестве с Национальными Институтами Здоровья США (G. Aguilera), Университетом Бристолья, Англия (S. Lightman, M. Harbuz) и Свободным Университетом Амстердама, Голландия (F. Tilders) была обнаружена выраженная активация всех ее звеньев ГГАС [18]. Естественно, нас заинтересовали причины такой необычной реакции, в силу чего были исследованы синтез и секреция наиболее значимых провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 и ИЛ-6. Оказалось, что введение ЛПС на фоне артрита приводит к резкому нарастанию в крови уровней цитокинов в крови и их экспрессия в головном мозге и периферических органах [18].

Обобщенная схема нейроиммуноэндокринных взаимодействий в регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при остром и хроническом воспалении представлена на рисунке (приводится по [19]). В то время как при остром воспалении происходит активация центральных звеньев ГГАС, то при хроническом выявляется подавление синтеза КРГ и нарастание синтеза ВП в мелкоклеточных нейронах гипоталамуса, что совпадает с активацией синтеза АКТГ и глюкокортикоидов. При сочетании острого и хронического воспаления обнаруживается цитокин-зависимая потенциация активности всех звеньев ГГАС. Подобная корреляция иммунной и нейроэндокринной систем была обозначена нами как феномен гиперчувствительности ГГАС к иммунному стрессу при хроническом (аутоиммунном) воспалении.

Таким образом, ГГАС служит удобным «объектом» для изучения нейроиммуноэндокринных взаимодействий, а представленные сведения могут являться теоретическим базисом для изучения патофизиологии хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний, их диагностики и коррекции у человека.

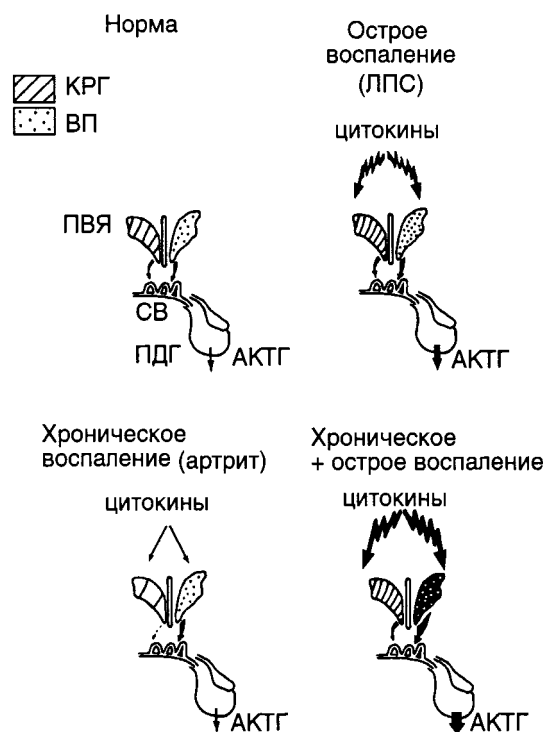


Рис 1. Гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы при хроническом воспалении (артрит) в ответ на острое воспаление, вызванное новым антигеном (ЛПС). Стимуляция синтеза основных нейрогормонов стрессорной оси – кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) и вазопрессина (ВП) “мелкоклеточного происхождения”, а также синтеза проопиомеланокортина в передней доле гипофиза и выделения в кровь АКТГ происходит за счет повышенной продукции цитокинов в головном мозге и периферических органах и их содержания в общем кровотоке. ПВЯ – паравентрикулярное ядро гипоталамуса, ПДГ – передняя доля гипофиза, СВ – срединное возвышение нейрогипофиза (по И.Г.Акмаеву и В.В.Гриневичу, 2001 [19]).

Литература

1. Besedovsky H., del Rey A., Sorkin E. et al. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. // *Science*. 1986. V. 233. P. 652-654.
2. Blalock J.E., Bost K.L. Neuroimmunoendocrinology. // *Prog. Allergy*. 1988. V. 43. P. 1-165.
3. Scharrer E. Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen (Untersuchungen über das Zwischenhirn der Frische. I). // *Z. Vergleich. Physiol*. 1928. Bd. 7. S. 1-38.
4. Scharrer E., Scharrer B. Secretory cells within the hypothalamus. // *Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.* 1940. V. 20. P. 170-194.
5. Scharrer E., Scharrer B. Neurosecretion. // *Handbuchen der mikroskopischen Anatomie des Menschen* / Hrsg.: W. Bargmann. Berlin. Springer. 1954. Bd. 6. T. 5. S. 953-1066.
6. Schally A.V., Arimura A., Bowers C.Y. et al. Hypothalamic neurohormones regulating anterior pituitary function. // *Rec. Prog. Horm. Res.* 1968. V. 24. P. 497-588.
7. Blalock J.E. The syntax of immune-neuroendocrine communication. // *Immunol. Today*. 1994. V. 15. P. 504-511.
8. Ericsson A., Geenen V., Robert F. et al. Expression of preprotachykinin-A and neuropeptide-Y messenger RNA in the thymus. // *Mol. Endocrinol*. 1990. V. 4. P. 1211-1218.
9. Geenen V., Legros J.J., Franchimont P. et al. The neuroendocrine thymus: coexistence of oxytocin and neurophysin in the human thymus. // *Science*. 1986. V. 232. P. 508-511.
10. Aguilera G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. // *Front. Neuroendocrinol*. 1994. V. 15. P. 321-350.
11. Гриневич В.В., Поскребышева Е.А., Савелов Н.А. и др. Иерархические взаимоотношения между органами гипоталамо-гипофизарно-

адrenalовой системы (ГГАС) при воспалении. // Успехи физиол. наук. 1999. Т.30. С. 50-66.

12. Turnbull A.V., Rivier C.L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. // *Physiol. Rev.* 1999. V. 79. P. 1-71.

13. Grinevich V., Ma X.M., Herman J.P. et al. Effect of repeated lipopolysaccharide administration on tissue cytokine expression and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in rats. // *J. Neuroendocrinol.* 2001. V.13. P. 711-723.

14. Grinevich V., Ma X.-M., Verbalis J., Aguilera G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and hypothalamic-neurohypophyseal responses to restraint or immune challenge in water deprived rats. // *Exper. Neurol.* 2001. V. 171. P. 329-341.

15. Harbuz M.S., Lightman S.L. Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Acute, chronic and immunological activation. // *J. Endocrinol.* 1992. V. 134. P. 327-339.

16. Harbuz M.S., Rees R.G., Eckland D. et al. Paradoxical responses of hypothalamic corticotropin releasing factor (CRF) messenger ribonucleic acid (mRNA) and CRF-41 peptide and adenohipophysial proopiomelanocortin mRNA during chronic inflammatory stress. // *Endocrinology.* 1992. V. 130. P. 1394-1400.

17. Harbuz M.S., Rees R.G., Lightman S.L. HPA axis responses to acute stress and adrenalectomy during adjuvant-induced arthritis. // *Am. J. Physiol.* 1993. V. 264. P. R179-185.

18. Grinevich V., Harbuz M., Ma X.-M et al. Hypothalamic pituitary adrenal axis and immune responses to endotoxin in rats with chronic adjuvant-induced arthritis. // *Exp. Neurol.* 2002. V. 178. P. 112-123.

19. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии. // *Бюл. эксперим. биол.* 2001. Т.131, №1. С. 22-32

Neuroendocrine interactions in the system: hypothalamus-pituitary-adrenal cortex under inflammation

V.V. Grinevich, O.V. Volkova, I.G. Akmayev

This short review addresses the new medical biological discipline - neuroimmunoendocrinology. Authors discuss a number of interactions between nervous, endocrine and immune systems under acute and chronic inflammation. Original author's data suggest novel phenomena of hypothalamic-pituitary-adrenal-system hyperactivity in response to acute immune challenge following autoimmune arthritis.