

Ж. АБЫЛЛАЙУЛЫ, Б. С. ИЛЬЯСОВА, Г. Т. ДЖАКИБАЕВА, К. П. ОШАКБАЕВ

МЕХАНИЗМЫ ИНТЕГРАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ С ЭНДОКРИННОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМАМИ ОРГАНИЗМА

(НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы)

Дан обзор современных представлений о путях взаимодействия трех важнейших систем организма: иммунной, эндокринной и нервной. Механизмы взаимодействия осуществляются через различные рецепторы цитокинов на клетках нервной и эндокринной систем и рецепторах мелатонина на иммунных клетках. Ведущая роль принадлежит мелатонину, который обеспечивает единый биоритм функционирования трех систем.

Многочисленные работы последних лет свидетельствуют о тесных функциональных связях иммунной системы с нервной, эндокринной, кровеносной и другими. Все события иммунного ответа происходят благодаря огромному количеству рецепторов на иммунокомпетентных клетках, возникающих поэтапно на их поверхности.

Сформулированы гипотезы о единых принципах организации неврологической и иммунной памяти [1, 2]. Показано, что при введении цитокинов (интерлейкинов, ФНО и др.) в гипоталамусе происходит стимуляция продукции нейропептидов, нейромедиаторов, кротикотропин-

релизинг-фактора, статинов и либеринов и выделение гормонов гипофиза. Некоторые иммуномодуляторы, например интерфероны, связываются с опиатными рецепторами их [3].

В то же время, как указывает М. А. Пальцев [4], резидентные клетки большинства органов и тканей, а также гемопозитические клетки продуцируют биологически активные аутокоиды (арахидоновая кислота, цитокины, протеолитические ферменты, продукты местного ауто- и паракринного синтеза – ангиотензин 11, эндотелин, брадикинин, аденозин, оксид азота, и др., оказывающие короткодистантное действие, быстро разрушаются под влиянием специфических ферментов.

Не исключено участие иммунных механизмов в их инактивации [4].

Оптимальный уровень функционирования любой живой системы обусловлен реализацией *периодической программы* [5], обеспечивающей необходимую последовательность физиологических, биохимических и метаболических процессов и оптимальное соотношение параметров в каждый момент времени. Циркадианная временная организация иммунной системы, выражающаяся в суточный биоритмов её параметров, синхронизированных между собой – установленный факт [6–8].

Суточные биоритмы содержания цитокинов в крови у здоровых доноров характеризуются повышенным уровнем провоспалительных цитокинов в ночное время суток. Зарегистрированы также вариации цитокинового спектра крови в зависимости от фаз менструально-овариального цикла женщин и сезона года [14–21]. Аналогичные ритмы субпопуляционного состава лимфоцитов крови и лимфоидных органов и уровня иммунного ответа на антиген, применяемый в разное время суток [6, 8, 14]. Обнаружены корреляции INF- γ , IL-1, IL-2, TNF- β , IL-12 с суточной динамикой кортизола в крови [14, 18], IL-1 и IL-6 с циркадным ритмом температуры тела [22], IL-2 с мелатонином [16].

В экспериментах на мышах и крысах показано, что такие ритмы зависят от пола, возраста и генотипа животного, имеют сезонные различия и находятся под регуляцией эндокринной и нервной систем [5, 9–11].

Нарушение ритма чередования света и темноты оказывают десинхронизирующую роль на иммунную систему [12, 13].

Вызывают интерес исследования взаимоотношения цитокинов со сном. Эти данные позволяют предположить, что цитокины не просто продуцируются в соответствии с суточным ритмом целостного организма, но и в какой-то мере включены в регуляцию циркадной временной организации. Известно, что провоспалительные цитокины (ИЛ-1) обладают сомногенным эффектом, проявляющихся при воспалительных и инфекционных заболеваниях. Во время спонтанного сна у здоровых людей повышается ИЛ-1 β , [23]. Ютгенант и соавт., 1995 [24], показали, что во время сна повышается митогениндуцированная продукция ИЛ-2, но сон оказывает ингибирующий

эффект на аналогичную продукцию монокинов ИЛ-1 и ФНО. При нарушениях сна обнаруживаются характерные сдвиги цитокинового спектра крови и мозга. У пожилых нарушения сна коррелирует с уровнем кортизола и ИЛ-1 [25]. Пациенты с патологическим увеличением дневного сна и синдромом усталости имеют повышенное количество циркулирующего ИЛ-6. депривация сна изменяет суточную динамику ИЛ-6, но не его полное количество за сутки – повышается дневная и снижается ночная секреция ИЛ-6, что приводит к сонливости и усталости на следующий день [26]. Введение экзогенных ИЛ1 β и ФНО- β повышает продолжительность медленного сна, их ингибция редуцирует спонтанный сон. У мышей с недостаточностью рецепторов к данным цитокинам уменьшен сон. Таким образом, ИЛ1 β и ФНО- β – признаны двумя частями большого биохимического каскада регуляции сна (19). В этот каскад включены другие цитокины : ИЛ-4, ИЛ-6 [27, 28].

В настоящее время большое количество исследований посвящено хроноэффективности, т.е зависимости выраженности эффекта от времени применения. Хроноэффективность цитокинов связывают с суточными биоритмами чувствительности различных клеточных популяций к цитокинам. Ритмичность обнаружена и для экспрессии цитокиновых рецепторов на иммунокомпетентных клетках и концентрации растворимых рецепторов в плазме крови [29, 30].

Биоритмы функционирования иммунной системы встроены в общую временную структуру организма.

Эта временная организация представляет собой **комплекс миграционных, пролиферативных и дифференцировочных процессов, связанных метаболическими путями и обладающих генетически закрепленными суточными ритмами** [7, 8].

Поскольку функционирование иммунной, нервной и эндокринной систем имеет доказанную синхронность, циркадность, нетрудно предположить, что они находятся под влиянием единого синхронизатора и именно он осуществляет интегративность действия основных систем организма.

Одним из центральных синхронизатора ритма с 24-часовым ритмом является эпифиз. Основной гормон эпифиза – мелатонин, влияет, как показали последние исследования, не только на

функцию эндокринной системы, но и в механизмах регулирования гомеостаза, обеспечивая за счет нервных и эндокринных процессов адаптацию организма к меняющимся в зависимости от длительности и освещения условиям внешней среды [43]. Наряду со вмешательством в эндокринную сферу другим специфическим действием мелатонин оказывает влияние на мозговые структуры, участвующие в поведении [44].

Механизмы влияния эпифиза на иммунную систему осуществляются за счет прямого и опосредованного вмешательства мелатонина (МТ) на функцию иммунокомпетентных клеток.

– Прямое действие может быть направлено на лимфоциты, циркулирующие в крови и расположенные в центральных органах иммуногенеза.

– Опосредованные же реакции зависят от взаимодействия гормона с иммуномодуляторными пептидами, некоторыми эндокринными механизмами, мозговыми структурами управления иммунной реактивностью, а также могут определяться хронотропными свойствами эпифиза.

Прямое влияние. В опытах на культуре лимфоидных клеток человека и грызунов убедительно показано существование мест специфического связывания МТ. Согласно клиническим данным, полученным на макрофагах мышей, аффинность этих мест достаточна высока для обнаружения уже малых, физиологически концентраций плазменного гормона. Объектом непосредственного воздействия МТ служат **клеточные элементы лимфоидных органов**. В тимусе и сумке Фабрициуса птиц выявлены места специфического связывания меченого йодом МТ, у которых он легко вытеснялся экзогенным гормоном. Несистемное, но только прямое введение его в эти структуры снижало их вес, значительно ограничивая продукцию антител [31, 32]. У крыс инъекции МТ стимулировали генную экспрессию пропiomеланокортина в тимусе. Нарушенный при эпифизэктомии такой контроль вновь восстанавливался повторным введением гормона [33]. Независимую от длины фотопериода, или репродуктивного статуса способность МТ потенцировать пролиферацию спленоцитов *in vitro* также объясняют прямым включением высокоаффинных МТ-рецепторов в селезенке [34, 45].

МТ рецепторы могут иметь разную локализацию на иммунокомпетентных клетках. мРНК таких рецепторов экспрессируются как на **цито-**

плазматических мембранах лимфоцитов из селезенки и тимуса крыс, так в ядрах. С помощью меченого МТ показано, что ядерные рецепторы отвечают всем критериям мест специфического рецепторного связывания: зависимость от времени, температуры, обратимость, высокая аффинность. При этом подобные рецепторы в тимусе и селезенке принадлежат к местам связывания одного класса с близкой константой диссоциации. Как полагают, именно **экспрессия ядерных рецепторов обуславливает активизирующее влияние МТ на продукцию интерлейкина-2** мононуклеарами крови человека [35, 36, 37].

Опосредованные эффекты. До появления вышеприведенных сведений предполагалось, что способность МТ ослаблять иммунную супрессию (при эмоциональном стрессе, вирусной интоксикации, стареА) не связана с прямым влиянием на иммунокомпетентные клетки. Считалось, что гормон МТ осуществляет влияние посредством **мобилизации системы опиоидных пептидов** [38]. И хотя, судя по представленным фактам, возможность прямого вмешательства гормона теперь трудно отрицать, участие опиоидов в его эффектах аргументировано вполне убедительно.

Известно, что опиоидные пептиды вовлечены в регуляцию многих физиологических функций, обеспечивая гуморальную координацию нервных, эндокринных и иммунных реакций, а потому уже априори должны включаться во взаимодействие эпифиза и иммунной системы. В самом деле, низкие концентрации МТ стимулировали *in vitro* высвобождение из CD4+ Т-лимфоцитов опиоидов, именуемых порой «лимфоморфинами». Посредством опиоидных рецепторов они активируют клеточные элементы тимуса, усиливают синтез антител и воспроизводят *in vitro* иммуностропные и антистрессорные свойства МТ, обнаруживая тождественный ему циркадианный ритм выработки. В то же время иммуностропные эффекты гормона отчасти ослабляются антагонистом опиоидных рецепторов налтрексоном. Из числа обследованных опиоидов ближе всего к МТ по характеру иммунного ответа оказались в-эндорфин и динорфин [39, 46].

Большое количество работ свидетельствуют о стимулирующем влиянии МТ на функции иммунной системы. Он стимулирует выработку

цитокинов и интерферонов, усиливает цитотоксическую функцию натуральных киллеров [40, 47, 48]. При онкологических заболеваниях МТ способствует восстановлению кроветворения и иммунитета в условиях цитотоксической терапии.

Однако результаты исследований иммуноактивизирующего действия цитокинов противоречивы. Шайи и соавт. Сообщают [49], что МТ может селективно активировать Тх2-зависимый иммунный ответ. Гарсия-Марино и соавт. [50] обнаружили, что МТ стимулирует продукцию ИЛ-2 Тх1-лц, а Тх2 не отвечает на МТ продукцией ИЛ-4. Эффект МТ может зависеть от исходной активности клеток, способа их активации, дозы гормона и времени суток, в которое он применяется.

Обнаружена и сезонная динамика взаимоотношений мелатонина с морфофункциональными характеристиками лейкоцитов крови:

С февраля по май было выявлено – постепенное нарастание количества людей с такими особенностями суточных вариаций содержания МТ в слюне, как 1) отсутствие разницы между утренним и вечерним уровнем гормона 2) более высокое содержанием МТ в утреннее время по сравнению с вечерним.

Сезонная перестройка суточного ритма продукции МТ приводит, по-видимому, к его рассогласованию с суточными биоритмами иммунных функций и является одним из факторов, обуславливающих весеннее снижение естественного иммунитета [41].

Результаты исследования подтверждают данные о том, что МТ участвует в координации и синхронизации содержания и активности иммунокомпетентных клеток в физиологических условиях. В то же время нарушение продукции и рецепции МТ может быть одним из звеньев патогенеза большого круга заболеваний, сопровождающихся иммунными нарушениями [42]. Поскольку выраженность и характер взаимоотношений между иммунной системой и эпифизом зависят от фазы суточного цикла, это должно учитываться при оценке иммуноэндокринного статуса и разработке схем применения МТ и его индукторов в целях иммунокоррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П. Загадки и откровения биохимии памяти. Л., 1975.

2. Дергачев В.В. Молекулярные и клеточные механизмы памяти. М., 1977.

3. Blalock J.E., Smith E.M. Human leukocyte interferon (HuIFN2): potent endorphin-like opioid activity // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1981. V. 101. P. 472-478.

4. Пальцев М.А. Патологическая анатомия и молекулярная биология: Актовая речь. М., 1999.

5. Ашофф Ю. (ред) Биологические ритмы. М.: Мир, 1984. Т. 1-2.

6. Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Летягин А.Ю., Шурыгина А.В. Циркадные ритмы иммунной системы. Новосибирск: РИПЭЛ, 1992.

7. Haus E. Chronobiology of circulating blood and platelets // Touitou Y. Haus E. eds. Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine. New York: Springer-Verlag, 1994. 504-526.

8. Шурыгина А.В., Ковшик И.Г., Вербицкая Л.В., Труфакин В.А. Суточные вариации соотношения субпопуляций лимфоцитов в тимусе и селезенке у мышей // Бюл. СО РАМН 1999. 129-133.

9. Труфакин В.А., Шулыгина А.В. Проблемы гистофизиологии иммунной системы // Иммунология. 2002. 1. 4-8.

10. Aardal N.-P. Circannual variations of circadian periodicity in murine colony-forming cells // Exp. Hematol. 1984. 12(1). 61-67.

11. Phtycz B., Seljelid R. Rhythmus of immunity // Arch. Immunol. Ter. Exp. (Warsz.). 1997. 45 (2-3). 157-162.

12. Depres-Brummer P., Bourin P., Pages N. et al. Persistent T-lymphocyte rhythms despite suppressed circadian clock outputs in rats // Am. J. Physiol. 1997. 273 (6, pt 2). 1891-1899.

13. Pelegri C., Vilaplana J., Castellote C. et al. Circadian rhythms in surface molecules of rat blood lymphocytes of rat blood lymphocytes // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2003. 284(1). 67-76.

14. Palm S., Postler E., Hinrichsen H. Twenty-four-hour analysis of lymphocytes subpopulations and cytokines in healthy subjects // Chronobiol. Int. 1996. V. 13. N 6. P. 423-434.

15. Yong M.R., Matthews J.P., Kanabrocki E.L., Sothorn R.B., Roitman-Johnson B., Schewing L.E. Circadian rhythmometry of serum interleukin-2, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in men // Chronobiol. Int. 1995. V. 12. N 1. P. 19-27.

16. Lissoni P., Rovelli F., Brivio F., Brivio O., Fumagalli L. Circadian secretion of IL-2, IL-12, IL-6 and IL-10 in relation to the light/dark rhythm of the pineal hormone melatonin in healthy humans // Nat. Immun. 1998. V. 6. N 1. P.1-5.

17. Schwarz E., Schefer C., Bode J.C. Bode C. Influence of menstrual cycle on the LPS-induced cytokine response of monocytes // Cytokine. 2000. V. 12. N 4. P. 413-416.

18. Petrovsky N., McNair P., Harrison L.C. Diurnal rhythms of pro-inflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications // Cytokine. 1998. V. 10. N 4. P. 307-312.

19. Konecna L., Yan M.S., Miller L.E., Schulmerich J., Falk W., Straub R.H. Modulation of IL-6 Production during the menstrual Cycle in vivo and in vitro // Brain, Behavior and Immunity. 2000. V. 14. N. 1. P. 49-61.

20. McKinney W.J., Jaskot R.H., Richards J.H., Costa D.L., Dreher K.L. Cytokine mediation of ozone induced pulmonary adaptation // Am. J. Respir Cell. Mol. Biol. 1998. V. 18. N. 5. P. 696-705.

21. Mann D.R., Akinbami M.A., Gould K., Ansari A.A. Seasonal variations in cytokine expression and cell-mediated immunity in male rhesus monkeys // *Cell. Immunol.* 2000. V. 15. N 2. P. 105-115.
22. Zabel P., Linnemann K., Schlaak M. Circadian rhythm in cytokines // *Immun. Infekt.* 1993. V. 21. Suppl 1. P. 38-40.
23. Covelli V., Disease Andrea L., Savastano S., Valentino R. Interleukin-1 beta plasma secretion during diurnal spontaneous and induced sleeping in healthy volunteers // *Acta Neurol. (Napoli)*. 1994. V. 16. N 3. P. 79-86.
24. Uthgenannt D., Schoolman D., Pietrowsky R., Fehm H.L. // Born J. Effects of sleep on the production of cytokines in humans // *Psychosom. Med.* 1995. V. 57. N. 2. P. 97-104.
25. Prinz P.N., Bailey S.L., Woods D.L. Sleep impairments in healthy seniors: roles of stress, cortisol and interleukin-1 beta // *Chronobiol. Int.* 2000. V. 17, N. 3. P. 391-401.
26. Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A., Bifler E.O., Loutsikis A., Zachman K. et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. V. 84. N. 8. P. 2603-2607.
27. Kushikata T., Fang J., Wang Y., Krueger J.M. Interleukin-4 inhibits spontaneous sleep in rabbits // *Am. Physiol.* 1998. V. 275. N. 4. Pt 2. P. 1185-1191.
28. Spath-Schwalbe E., Hansen K., Schmidt F. et al. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep function in healthy men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. V. 83. N. 5. P. 1573-1579.
29. Massera R.G., Carignola R., Sturengi A.H. et al. Altered circadian rhythms of natural killer (NK) cell activity in patients with autoimmune rheumatic diseases // *Chronobiologia.* 1994. V. 21. N 1-2. P. 127-132.
30. Massocoli G., Bianco G., Correria M. et al. circadian variation of lymphocyte subsets in health subjects // *Recenti. Prog. Med.* 1998. V. 89. N. 11. P. 569-572.
31. Gianessi F., Bianchi J., Dollfi A. // *In vivo.* 1992. 6(5). 507-512.
32. Liu Z.M., Pang S.F. // *Biol. signal.* 1992. 4(5). 250-256.
33. Stone A.A., Boubjerg D.G. // *Adv. Neuroimmunol.* 1994. 4(1). 49-55.
34. Drazen D.L., Klein S.L., Yellon S.M. // *J. Pineal Res.* 2000. 28(1). 34-40.
35. Guerrero J.M., Pozo D., Maurino S. et al. // *Ann. J. Y. Acad. Sci.* 917. 397-403.
36. Pozo D., Mdelgado, Calvo J. et al. Therapeutic Potential of melatonin // *Basl.* 1997. P. 36-42.
37. Rafii-El-Idrissi M., Calvo J., Harmuch A. et al. // *J. Neuroimmunol.* 86(2). 190-197. 36-42.
38. Pierpaoli W., Mestroni G.J. // *Immunol Lett.* 1987. 16 (3,4). P.355-361.
39. Maestrini G.J., Conti A. // *J. Immunopharmacol.* 1989. 11(2). P. 333-340.
40. Maestrini G.J., Conti A. The pineal-immuno-opioid network. Mechanisms and significance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1992. 650. P. 56-59.
41. Mann D.R., Akinbani M.A., Lunn S.F. et al. Endocrine-immune integration: alterations in immune function result from neonatal treatment with a GnRH antagonist in male primates // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000. 441. P. 30-40.
42. Penev P., Zee P.C. Melatonin: a clinical perspective // *Ann. Neurol.* 1997. 42(4). P. 545-543.
43. Арушанян Э.Б. К фармакологии мелатонина // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 1992. Т. 55. № 5. С. 72-77.
44. Арушанян Э.Б., Анушанян Л.Г., Ованесов К.Б. // *Фармакология и токсикология.* 1998. № 5. С. 105-111.
45. Kriegsfeld L.J., Drazen D.L., Nelson R.J. // *J. Pineal Res.* 2001. 30(4). 193-198.
46. Maestrini G.J., Conti A. // *Int. J. Neurosci.* 1991. 61(3-4). P. 289-298.
47. Maestrini G.J., Conti A. Immuno-derived opioids as mediators of the immuno-enhancing and anti-stress action of melatonin // *Acta Neurol. (Napoli)*. 1991. 13(4). P. 356-360
48. Lissoni P., Barni S., Cazzaniga M. et al. Efficacy of the concomitant administration of the pineal hormone melatonin in cancer immunotherapy with low-dose IL-2 in patients with advanced solid tumors who had progressed on IL-2 alone // *Oncology.* 1994. 51. P. 344-347.
49. Shaji A.V., Kulrmi S.K., Agrewala J.N. Regulation secretion of IL-4 and IgG 1 isotype by melatonin-stimulated ovalbumin-specific T-cells // *Clin. Exp. Immunol.* 1998. 111(1). P. 181-185
50. Garcia-murino S., Gonzalez-Haba M.G., Calvo J.R. et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6 and INF-gamma product by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T-helper type 1 lymphocytes and monocytes // *J. Immunol.* 1997. 159(2). P. 574-581.

Резюме

Мақалада үш маңызды: иммунды, эндокринді және жүйке жүйелерімен әртүрлі әрекеттесу нүктелері көрсетілген. Әрекеттесу механизмдері эндокринді және жүйке жүйелері жасушаларындағы цитокиндердің әртүрлі рецепторлары және иммунды жасушалардың мелатонин рецепторлары арқылы жүзеге асырылады. Үш жүйе қызметінің бірыңғай биоритмін қамтамасыз ететін мелатонин жетекші роль атқарады.

Summary

In the paper is described about different points of interaction of the three important systems immune, endocrine and nervous. The mechanisms of interaction act over the different receptors of cytokines on the cells of nervous and endocrine systems and receptors of melatonin on the immune cells. The leader role belongs to the melatonin which provides the single biorhythm of function of the three systems.