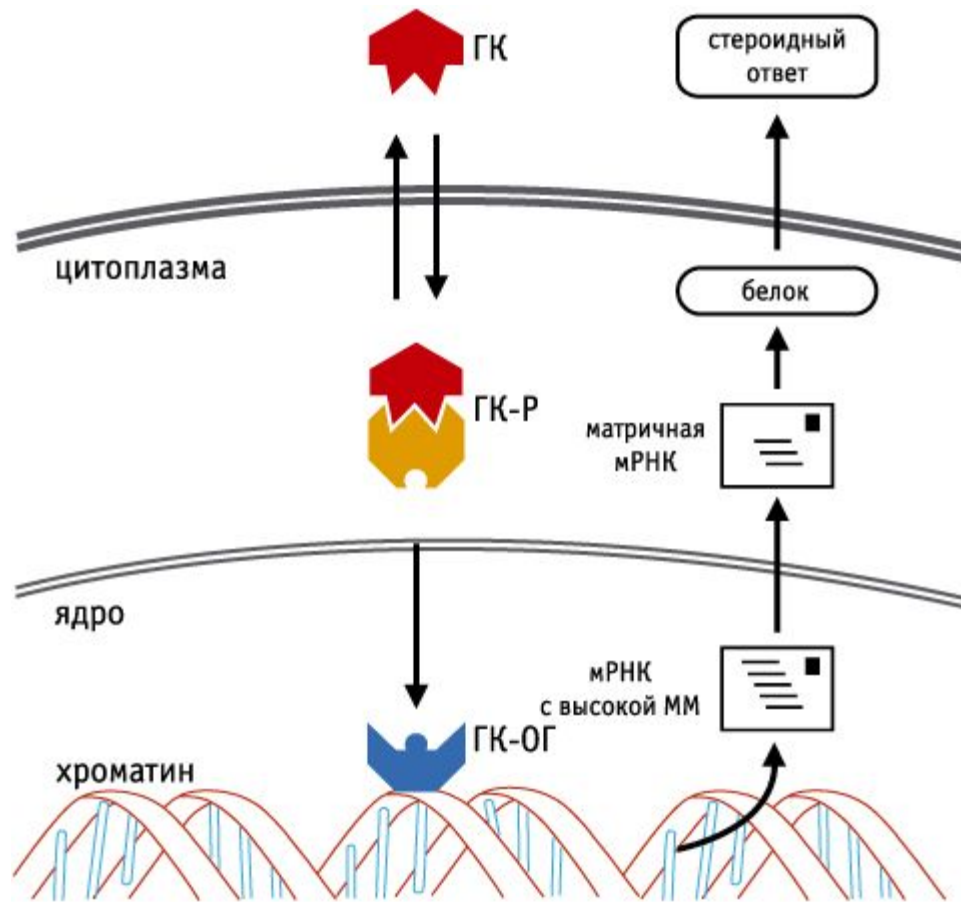


Нейроиммуноэндокрин -
 ные взаимодействия

КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ,
**ПРОДУЦИРУЮЩИЕ ПЕПТИДНЫЕ ГОРМОНЫ И
НЕЙРОМЕДИАТОРЫ**

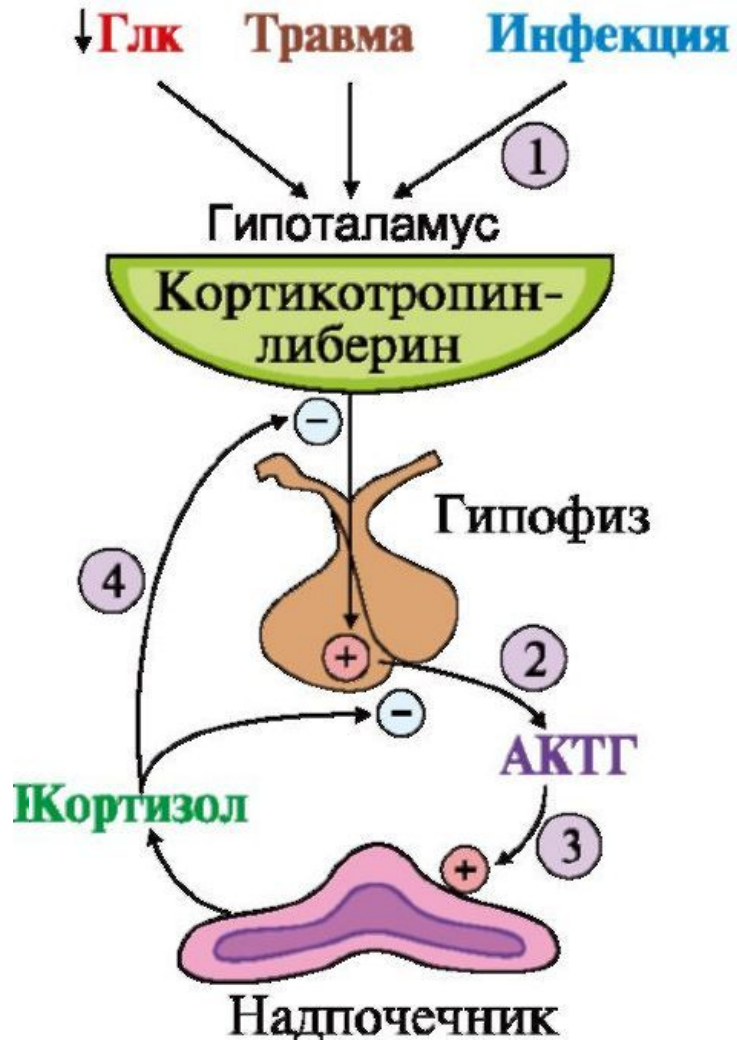
•		
•	КЛЕТКИ	ПЕПТИДНЫЕ БЕЛКИ И МЕДИАТОРЫ
•		
•	Т лимфоциты	АКТГ, энкефалины, ТСГ, ГР, ПРЛ
•		Инсулин-подобный фактор роста
•		(IGF-1)
•	В лимфоциты	АКТГ, эндорфины, ГР, IGF-1
•		
•	Макрофаги	АКТГ, эндорфины, ГР, IGF-1, в-
•		во Р, дофамин, серотонин
•		
•	Спленоциты	ЛГ, ФСГ, КРФ, дофамин
•		
•	Тимоциты	КРФ, ЛРФ, аргенин-вазопрессин,
•		Окситоцин

- 3. Связывание АКТГ с рецепторами вызывает увеличение тока ионов Ca^{2+} и синтез цАМФ. Для В-клеток является стимулирующим фактором, который может изменить активность иммунной клетки.
- 4. Экспрессия рецепторов к АКТГ на иммунокомпетентных клетках повышается после введения Т-клеточного митогена Конкавалина А (кон А), ИФН γ и повышения уровня АКТГ. При митогенной стимуляции клеток селезенки количество связывающих мест на них к АКТГ увеличивается в 2-3 раза.
- 5. Избирательность распределения рецепторов к АКТГ на различных типах иммунокомпетентных клеток определяет различное влияние АКТГ на субпопуляции клеток. 47% клеток селезенки, 32% клеток лимфатических узлов и 1% тимоцитов постоянно экспрессируют рецепторы к АКТГ. 47% В-клеток, 47% макрофагов и 23% Т-клеток имеют рецепторы к АКТГ, при этом CD4^+ Т-клетки все имеют рецепторы, а на ЕК они отсутствуют (АКТГ не действует на ЕК-клетки).
- 6. Множественность эффектов АКТГ на В-клетки (подавление антителопродукции и усиление пролиферативной активности) может быть связана с характером действия АКТГ на В-лимфоциты различной стадии зрелости и с различиями в экспрессии рецепторов для АКТГ на разных клетках-мишенях. Синтез АКТГ и эндорфинов иммунных клеток индуцируется кортиколиберином.
- 6. АКТГ, выделенное из лимфоцитов, биологически активно, что показано по его действию на клетки надпочечников, которые использовались как индикатор.



ГК — глюкокортикоиды
 ГК-Р — цитозольный рецептор глюкокортикоидов
 ГК-ОГ — глюкокортикоид – отвечающий ген
 ММ — молекулярная масса

Кортиколиберин и адренокортикотропный гормон



- В 1950 г. Р. Hench, E. Kendall получили **Нобелевскую премию** за успешное применение **ГК при лечении аутоиммунных заболеваний**.
- **Источник ГК – надпочечники и эпителиальные клетки тимуса**, которые продуцируют предгненолон и дезоксикортикостерон. Синтез ГК осуществляется под действием одних и тех же факторов: АКТГ стимулирует, а ингибиторы биосинтеза ГК трилостан и метираспон, а также антагонист ГК рецепторов RU 486 его ингибируют.

- **ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ (ГК)**

- Эффект ГК зависит от:
 1. вида животных; 2 концентрации ГК (физиологическая или фармакологическая) и продолжительности гормональной нагрузки;
 3. источника (синтетические или естественные); 4. состояния других физиол. факторов (гормоны, цитокины, нейромедиаторы); 5. состояния активности иммунной системы; 6. времени изменения уровня ГК по отношению к Аг-ому стимулу

- в больших дозах угнетает гуморальный и клеточный иммунитет. Однократное введение ГК в дозе 0.3 -0.5 мг/100 гр веса за 10 минут до иммунизации ЭБ не изменяет иммунный ответ у крыс, а 5.0 мг/100 гр вызывает значительное снижение Ат в сыворотке крови. У мышей тот же эффект, но низкие дозы ГК вызывают незначительную иммуносупрессию.
- Вызывает торможение миграции стволовых кроветворных клеток из костного мозга в селезенку (хотя считается, что стволовые клетки лишены рецепторов к ГК). Адреналэктомия дает противоположный эффект.
- Снижает продукцию ИЛ-1 макрофагами и угнетают их антигенпредставляющую функцию, изменяют их взаимодействие с другими клетками.
- Подавляют продукцию ИЛ-2 и ИНФ γ Т лимфоцитами и пролиферацию иммунокомпетентных клеток, стимулированных антигенами и митогенами, а также дифференцировку клеток.

- Влияют различно на субпопуляции лимфоцитов: на Т незрелые > Т зрелые, на Т клетки > В клетки. Именно поэтому 95% клеток в коре тимуса, которые представляют менее зрелую, чем в мозговом слое, популяцию клеток с высокой плотностью ГК рецепторов, разрушаются под влиянием ГК. Иммуный ответ к Т зависимым антигенам более чувствителен к ГК, чем к Т независимым антигенам.
- Вызывают индукцию апоптоза тимоцитов на территории тимуса в период лимфопоэза.
- Являются «исполнителями» «индуцированной активацией смерти клеток» (AICD – activation-induced cell death), вариант апоптоза периферических лимфоцитов, т.е. закономерной гибели однажды активированных клеток. Крысы Lewis с генетически детерминированной гипореактивностью ГГА системы предрасположены к хроническим воспалительным, аллергическим и аутоиммунным реакциям. ГК берут на себя функцию Т супрессоров.

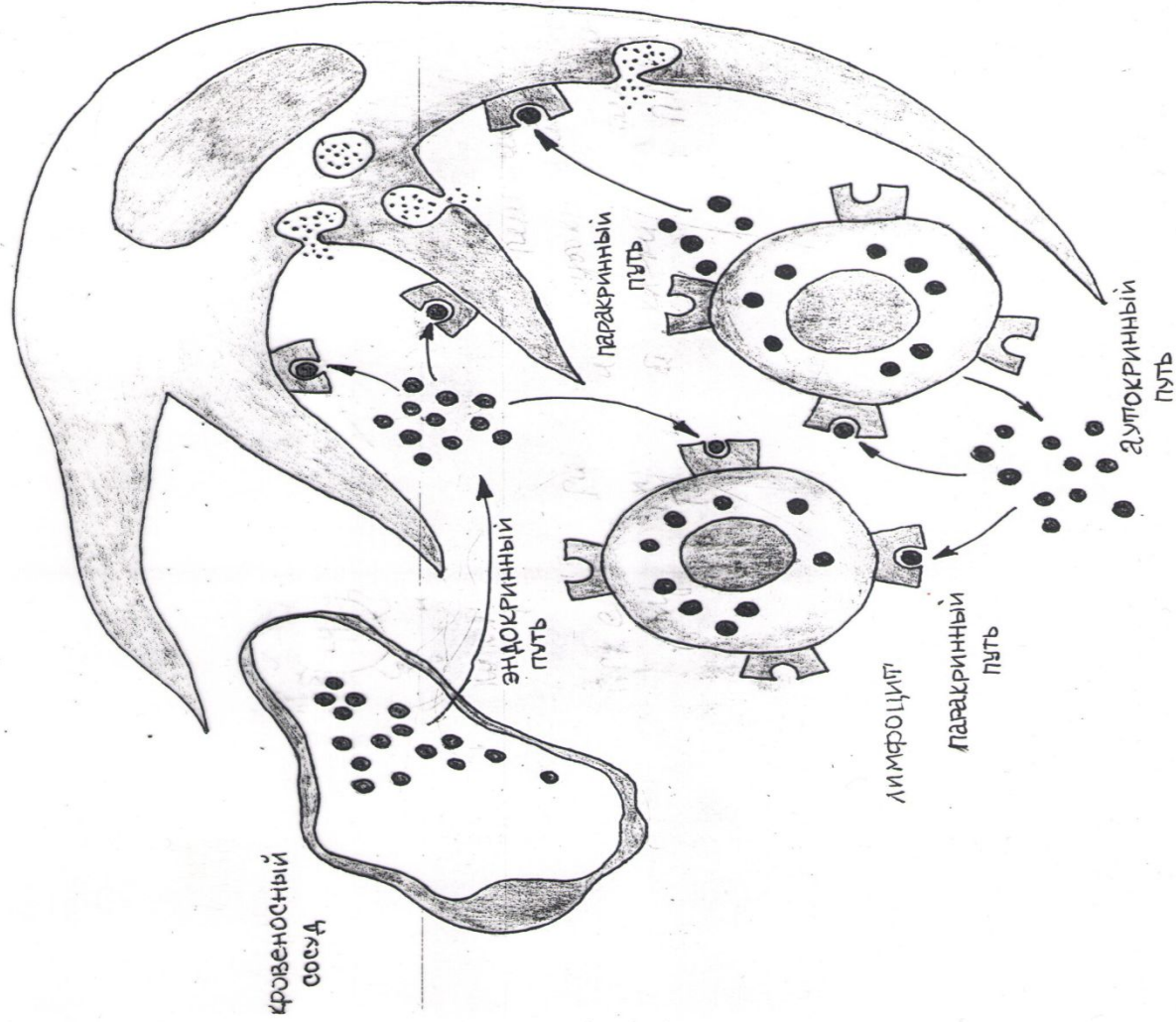
- Длительное повышение кортикостероидов в плазме вызывает снижение числа В клеток в костном мозге (их истощение) за счет индукции апоптоза в предшественниках В клеток.
- Снижают активность ЕК, играющих важную роль в противоопухолевом иммунитете. Изменяют адгезивные свойства эндотелиальных клеток больше чем лимфоидных клеток, подавляют синтез и экспрессию адгезивных эндотелиальных молекул Е-селектина и ICAM, которые обычно экспрессируются под влиянием цитокинов. Возможно опосредованное влияние ГК через цитокины.
- Уменьшают массу и число клеток тимуса и селезенки, вызывают временное увеличение количества Т лимфоцитов в костном мозге («Эффект запираия клеток»).
- Приводят к сдвигу Тх в сторону Тх2, это свойство лежит в основе супрессирующего влияния ГК на аутоиммунные заболевания.

- Противовоспалительное действие ГК - подавляют транскрипцию многих провоспалительных цитокинов, но повышают транскрипцию противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов. Кроме того, они подавляют продукцию гистамина, простагландинов, лейкотриенов, вовлеченных в воспалительные, аутоиммунные и аллергические реакции.
- ГК, как иммуносупрессирующие агенты, широко используются в клинике, вместе с тем считают, что гормоны могут регулировать экспрессию не менее чем 1% всех генов человека, что приводит к проявлению многих побочных эффектов. Один из них, это способность терапевтических доз ГК вызывать задержку в организме натрия, а следовательно воды, увеличение массы тела, симптомы диабета, потеря минеральных веществ из костей, истончение кожи и ухудшение ее барьерных свойств. Для ГК гормонов существуют определенные суточные ритмы, уровень их секреции достигает максимальной величины в ранние утренние часы перед пробуждением. Отклонение от нормального ритма происходит при тяжелой депрессии, стрессе и хронических инфекциях. У больных астмой наблюдается нечувствительность к ГК, снижение сродства рецепторов или изменение числа активированных рецепторов.

Таким образом, Т К оказывают
иммуносупрессивное,
противовоспалительное и
противоаллергическое действие.
Они подавляют продукцию
множественных факторов,
которые играют важную роль для
запуска и развития
воспалительных реакций и
гиперактивации иммунной
системы

Эпителиальная клетка тимуса

Эпителиальная
клетка тимуса



Легенда

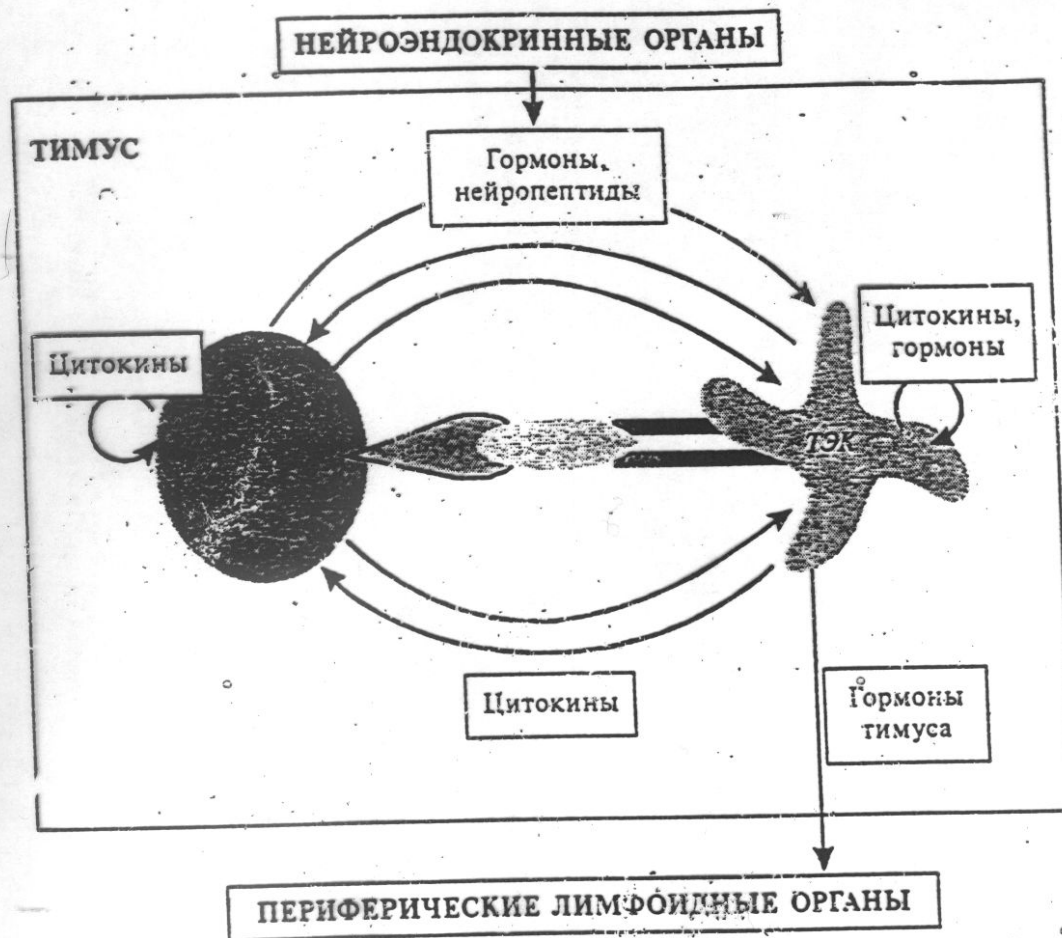
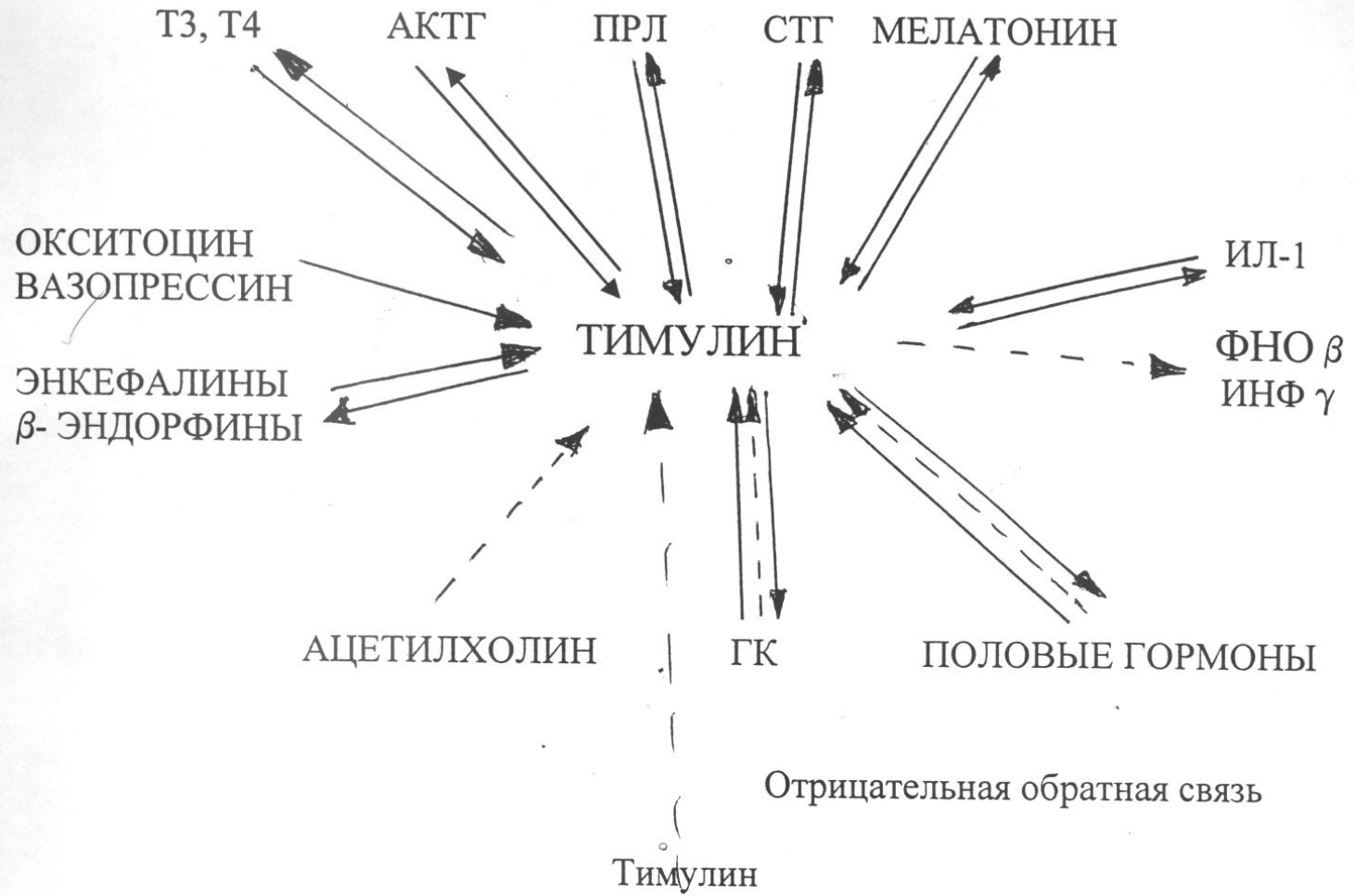


Рис. 6. Схема аутокринной и паракринной гуморальной регуляции тимуса в контексте общей нейроэндокринной регуляции, а также контактного взаимодействия тимоцитов и ТЭК



Гормоны тимуса:

1. Тимулин (тимусный гормон+ионы цинка)
2. альфа1 тимозин (синтезируется и в сводчатом теле и срединном возвышении)
3. Тимопоэтин I и Тимопоэтин II (блокирует нервно-мышечную проводимость, изменяет функциональную активность никотин-ацетилхолиновых рецепторов, что лежит в основе патогенеза тяжелой миастении)

Связь тимуса и гормонов гипофиза и надпочечников

- 1. в/б введение фракции 5 тимозина повышает уровень кортикостерона в крови (альфа1 и бета4 тимозины не оказывают действия);
- 2. Удаление тимуса (ТЭ) у обезьян снижало уровень кортизола в плазме крови (с 29 до 19.5 мкг/мл, АКТГ с 90.7 до 39.6 мкг/мл и уровень бета-эндорфина с 147.1 до 85.8 пг/мл.
- 3. ТЭ вызывает снижение секреторных гранул в ацидофильных клетках аденогипофиза.
- 4. У nude мышей снижен уровень ПРЛ, ГР и гонадотропных гормонов (ЛС и ФСГ).
- 4. Тимусные гормоны могут влиять на синтез релизинг-гормонов в гипоталамусе и на синтез гормонов гипофиза. При этом, тимозин-альфа способен снижать секрецию ТСГ, ПРЛ, АКТГ, но не оказывает действие на уровень ГР. Эффекты частично связаны с влиянием на продукцию релизинг-гормонов гипоталамусом
- 5. Введение тимопоэтина детям вызывает повышения уровня ГР и кортизола.

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЮ ТИМУСА

- Врожденная аплазия гипофиза у карликовых мышей – аплазия тимуса, снижение секреции его гормонов, недоразвитие популяции Т-лимфоцитов.
- Повреждение аденогипофиза, гипопитуитаризм у человека – снижение уровня тимулина, корригируемое СТГ и ПРЛ. Ускорение возрастных изменений, т.е. «старение» тимуса.
- Введение ПРЛ, пролактиномия или повышение активности переднего гипофиза – повышение у разных животных уровня тимулина *in vivo* и его секреции *in vitro* без усиления связывания Zn^{2+}
- Подавление синтеза ПРЛ или патология, сопровождающаяся снижением содержания ПРЛ в крови – снижение уровня тимулина
- Акромегалия (чрезмерный непропорциональный рост конечностей в связи повышения функции гипофиза) – повышение уровня тимулина
- Введение ГР (СТГ) – увеличение массы и клеточности тимуса, повышение уровня тимулина в сыворотке, «омоложение тимуса у старых животных за счет прямого действия гормона на клетки тимуса.

- Дефицит ГР (у детей или при введении АТ против него) – «вастинг» синдром, характерный для бестимусных животных, снижение уровня тимулина.
- Введение АКТГ – усиление секреции тимулина (скорее усиливает выброс гормона, хранящегося в вакуолях)
- Введение ГК – опустошение тимуса. Снижение уровня тимулина в сыворотке. Пример – кортизолацетат в дозе 50 мг/кг снижает массу тимуса через сутки на 90%
- Адреналэктомия – сначала снижение, затем увеличение числа клеток, продуцирующих тимулин, повышение содержания тимулина.
- Гипертиреозидизм – увеличение массы тимусов, под влиянием Т₃ – увеличение числа клеток, секретирующих тимулин, и уровня продукции ими тимулина ин витро.
- Дефицит ТТГ, Т₃ – уменьшение массы тимуса, его гипофункция. Прекращение секреции тимулина. Устраняется введением Т₃
- Введение половых гормонов – эстрадиол, тестостерон, прогестерон стимулирует секрецию тимулина, но не включение Zn²⁺

Гормоны тимуса обладают стресс-протективным, антидепрессивным действием, принимают участие в регуляции секреции ГГА оси, осуществляя связь между иммунной и нейроэндокринной системами

- **Пептиды тимуса видонеспецифичны. Аминокислотная последовательность их молекул у человека и животных не имеет или имеет незначительные различия.**
- **Синтез тимических гормонов не требует активации иммунной системы (антигенного или митогенного стимула)**

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ТИМИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

-
- **Тималин, Тактивин-экстракт из тимуса крупного рогатого скота, Тимоптин (экстракты тимуса, обогащенные активными факторами)**
- **Тимопентин и др. (Синтетические пептиды, воспроизводящие структуру нативных пептидов тимуса)**
- **Имунофан, Тимодепрессин и т.д. (Синтетические пептиды, модифицированные аналоги природных пептидов тимуса).**

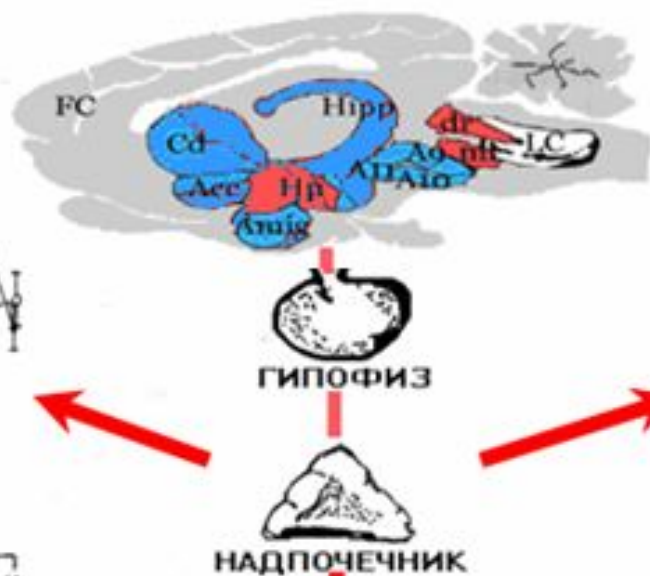
Костный мозг – центральный орган иммунитета, источник СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК -ВСЕХ элементов иммунной системы – лимфоцитарного и моноцитарно-макрофагального ряда, основное место дифференцировки В лимфоцитов.

Клетки костного мозга вырабатывают группу регуляторных пептидов - миелопептидов, обладающих иммунорегуляторной (повышают антителообразование), дифференцировочной (вливают на стволовую клетки и ранние предшественники лимфоцитов) нейротропной активностью (вливают на болевую чувствительность, эффект налоксонзависимый)

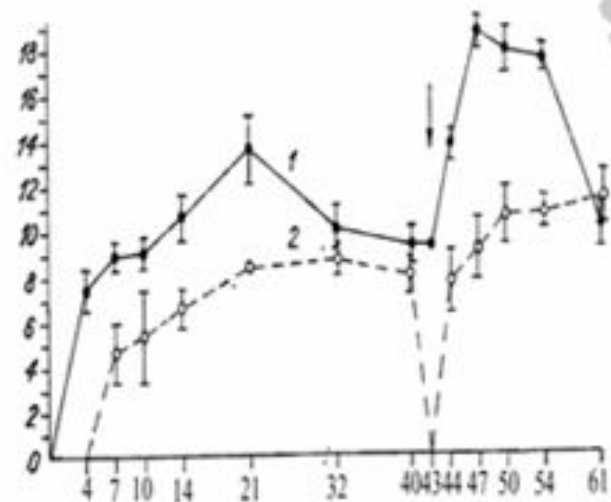
Серамиил –иммуномодулятор с
противобактериальным действием на основе
миелопида (МП) 3;

Бивален иммуномодулятор с
противоопухолевым действием на основе
миелопида (МП) 2;

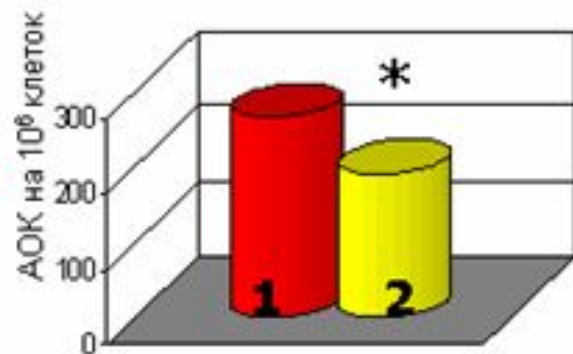
Эффекты и пути реализации иммуносупрессирующего действия серотонинергической системы



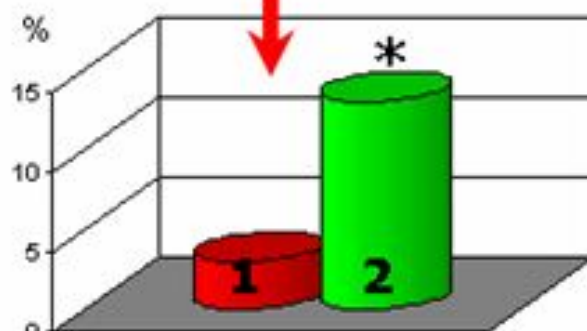
Титры \log_2



Первичный и вторичный иммунный ответ у мышей BALB/c, иммунизированных БСА (5 мг/кг), при введении 5-НТР (2). Контроль (1).



Число АОК у мышей линии C57BL/6J, получавших 8-ОН-ДПАТ(2) и иммунизированных ЭБ (5×10^8). Контроль (1)

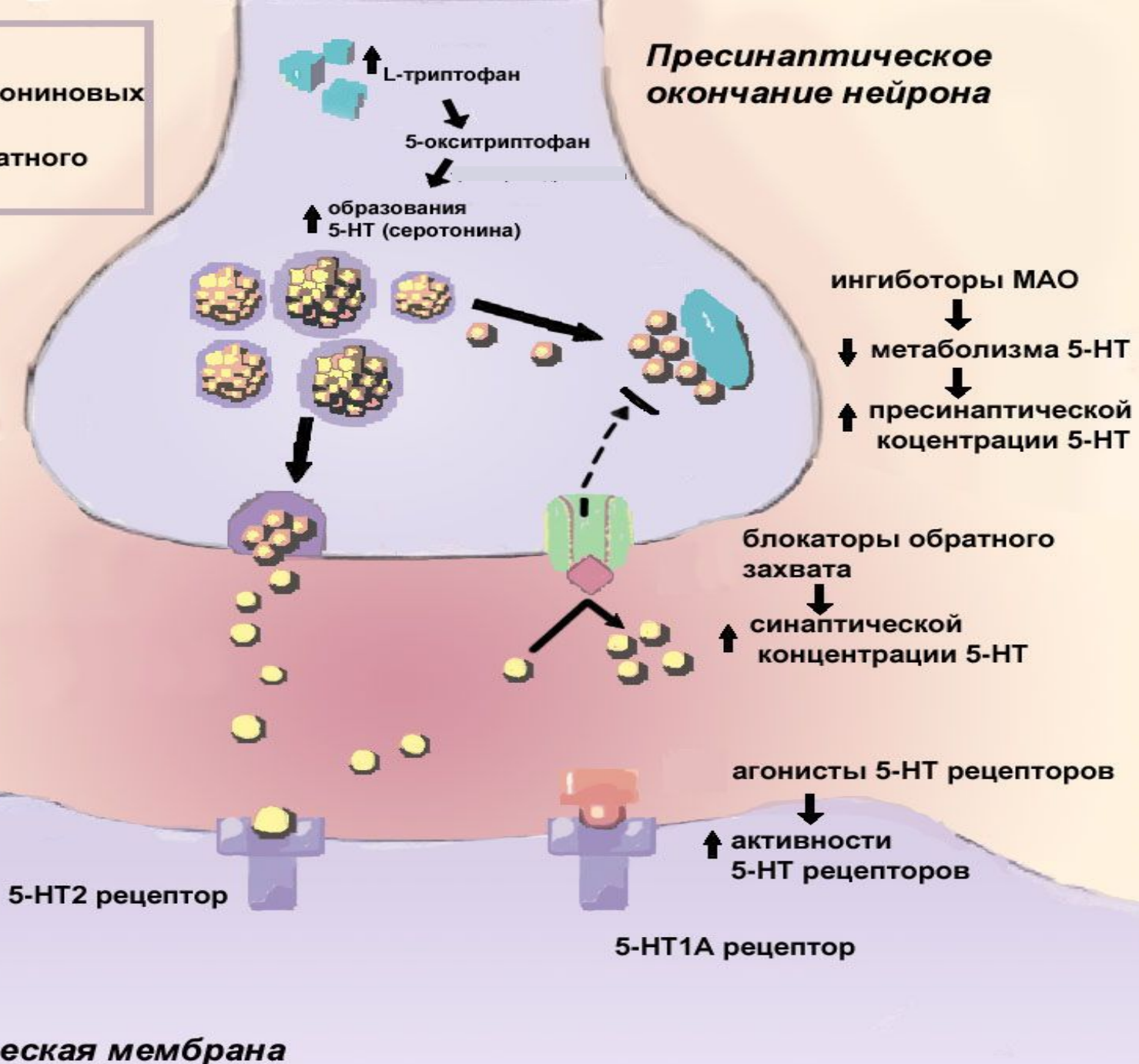


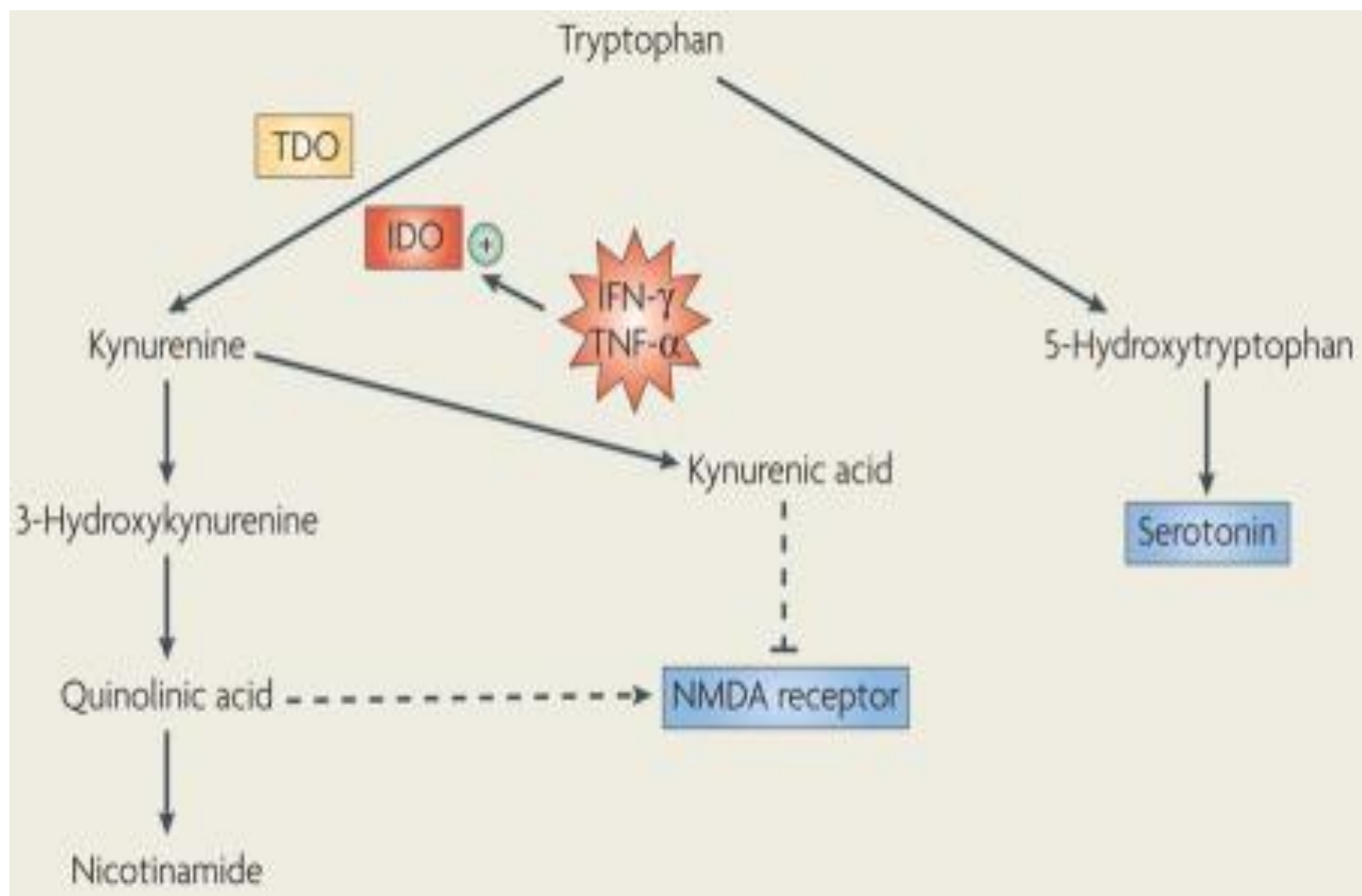
Нарастание CD8+ Т-лимфоцитов в костном мозге, вызванное введением сертралином (2). Контроль (1).

 = серотонин

 = агонист серотониновых рецепторов

 = блокатор обратного захвата



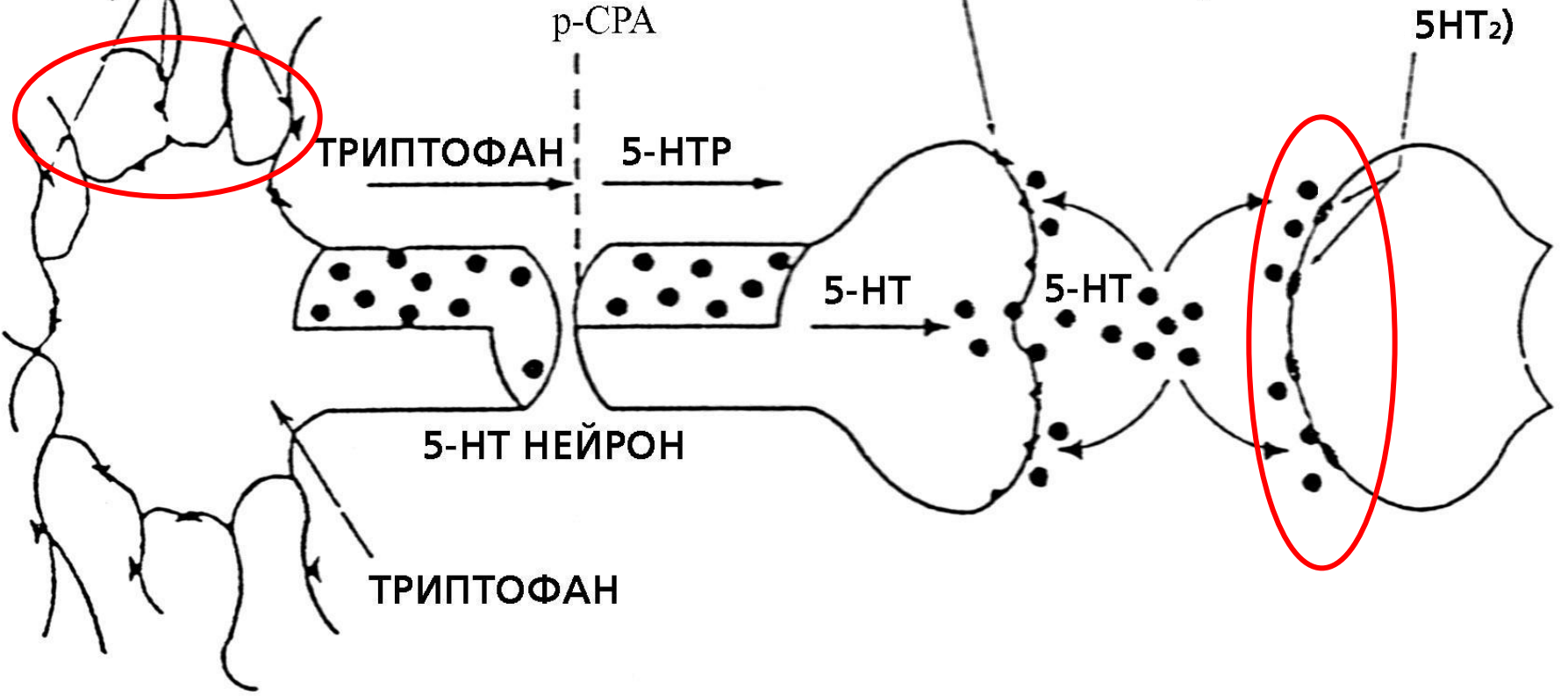


Схематическое изображение серотонинергического нейрона с обозначением возможной локализации подтипов серотониновых рецепторов

СОМАТОДЕНДРИТНЫЕ АУТОРЕЦЕПТОРЫ (5-НТ_{1А})

ТЕРМИНАЛЬНЫЕ АУТОРЕЦЕПТОРЫ (5-НТ_{1В}/5-НТ_{1D})

ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ (5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В}/5-НТ_{1D}, 5НТ₂)



ТРИПТОФАН

5-НТР

5-НТ

5-НТ

5-НТ НЕЙРОН

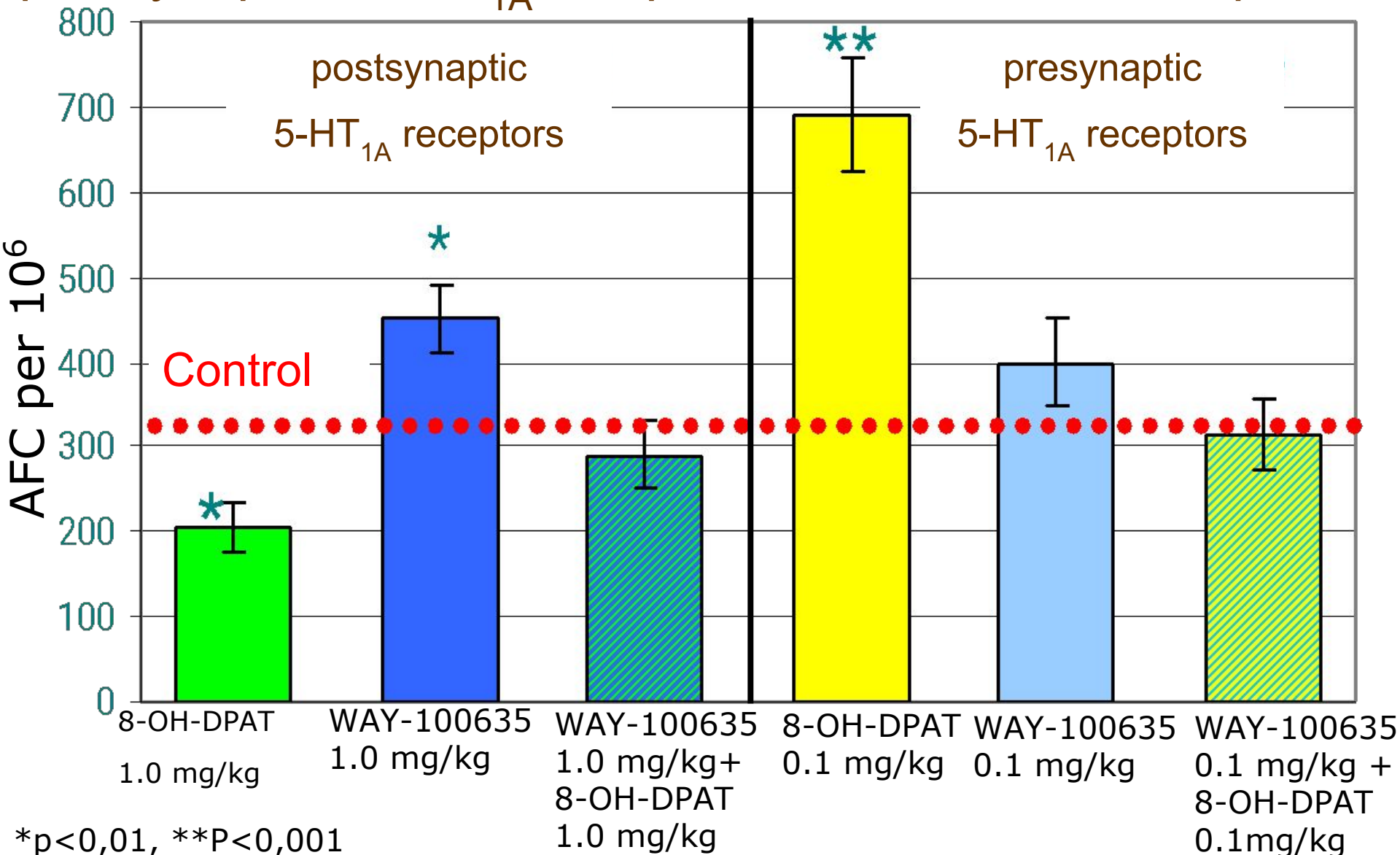
ТРИПТОФАН

ТЕЛО НЕЙРОНА (RAPHE NUCLEI)

ПРЕСИНАПТИЧЕСКОЕ НЕРВНОЕ ОКОНЧАНИЕ

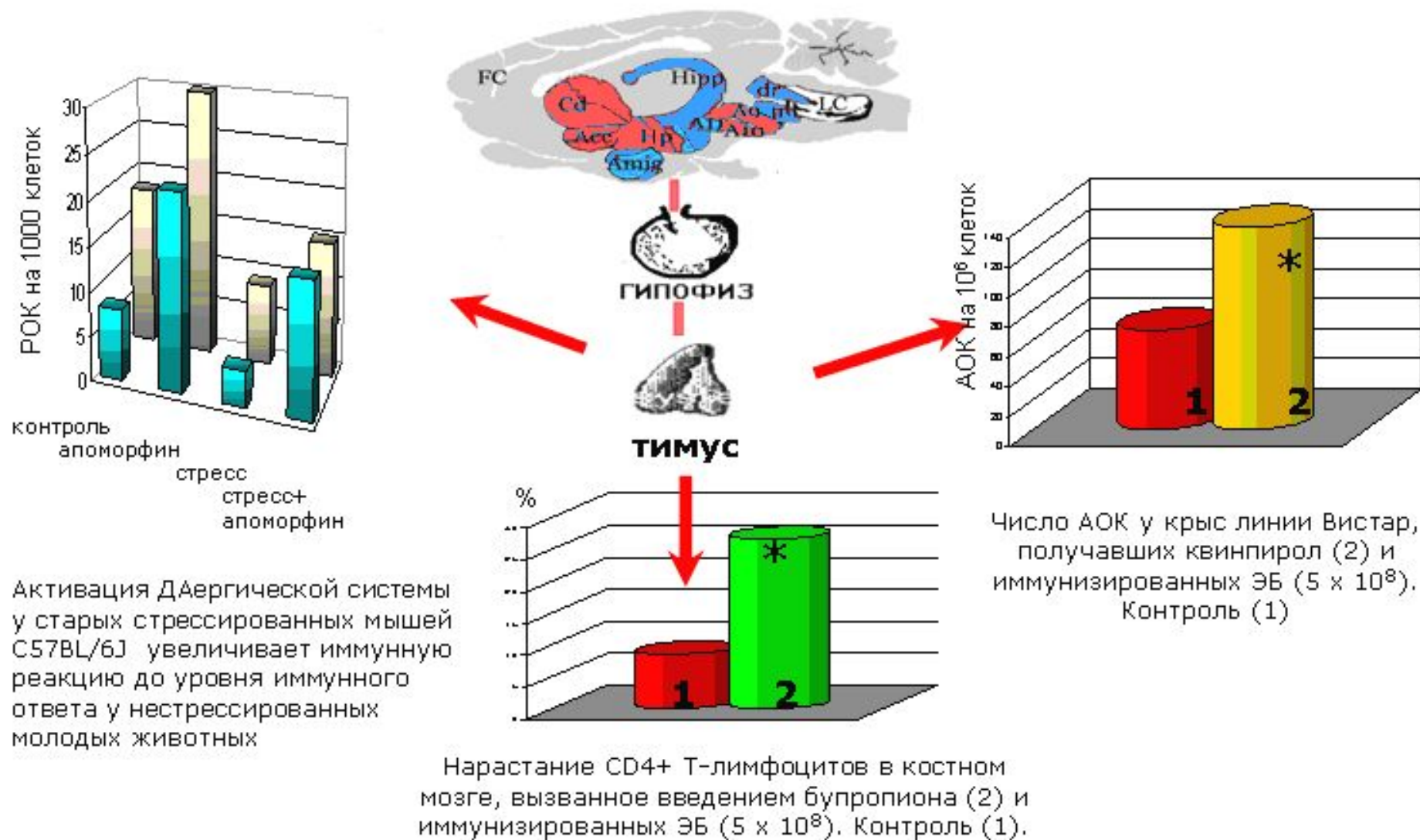
ПОСТСИНАПТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА

Effect of activation and blockade of pre- and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors on the immune response

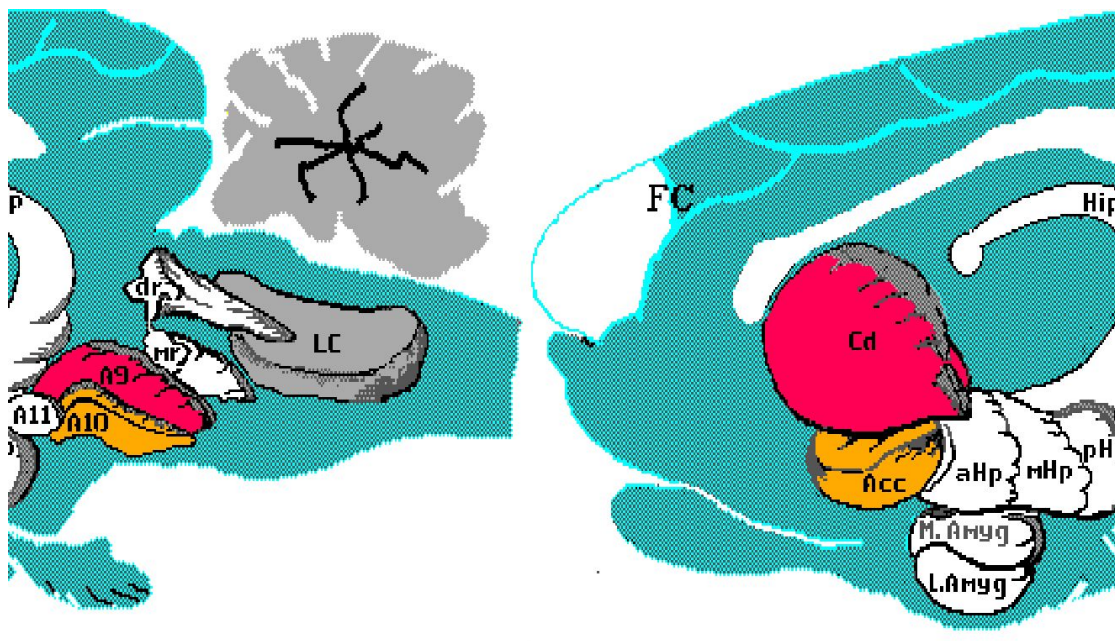


*p<0,01, **P<0,001
compared to the control

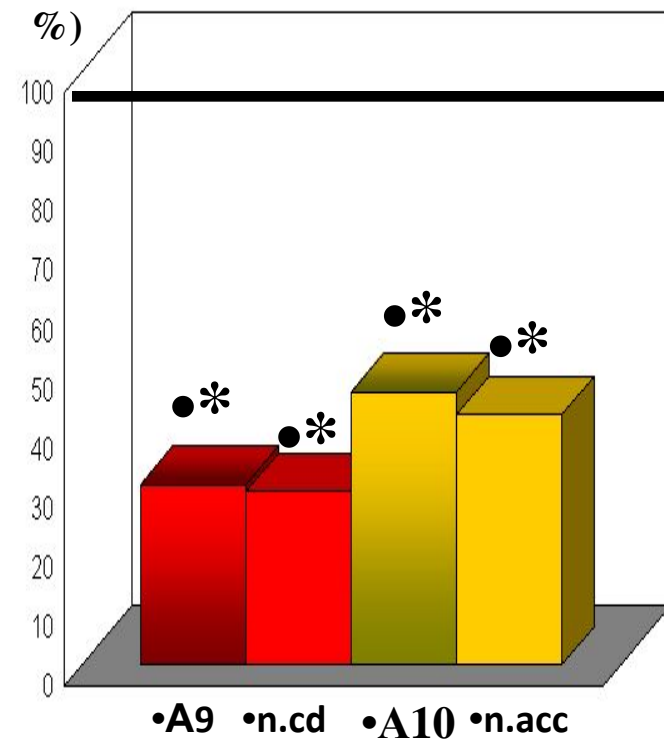
Эффекты и пути реализации иммуностимулирующего действия дофаминергической системы



•ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТИЧЕСКОГО РАЗРУШЕНИЯ СТРУКТУР НИГРОСТРИАРНОЙ И МЕЗОЛИМБИЧЕСКОЙ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ НА ИММУННЫЙ ОТВЕТ У КРЫС ВИСТАР



•АОК на 10^6 (%)



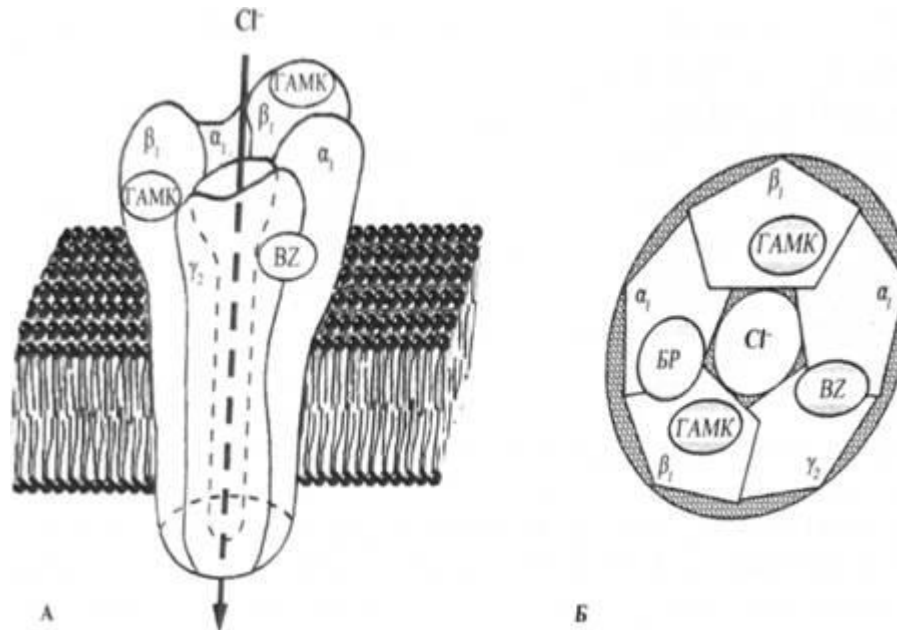
•* $P < 0,001$ по сравнению с контролем

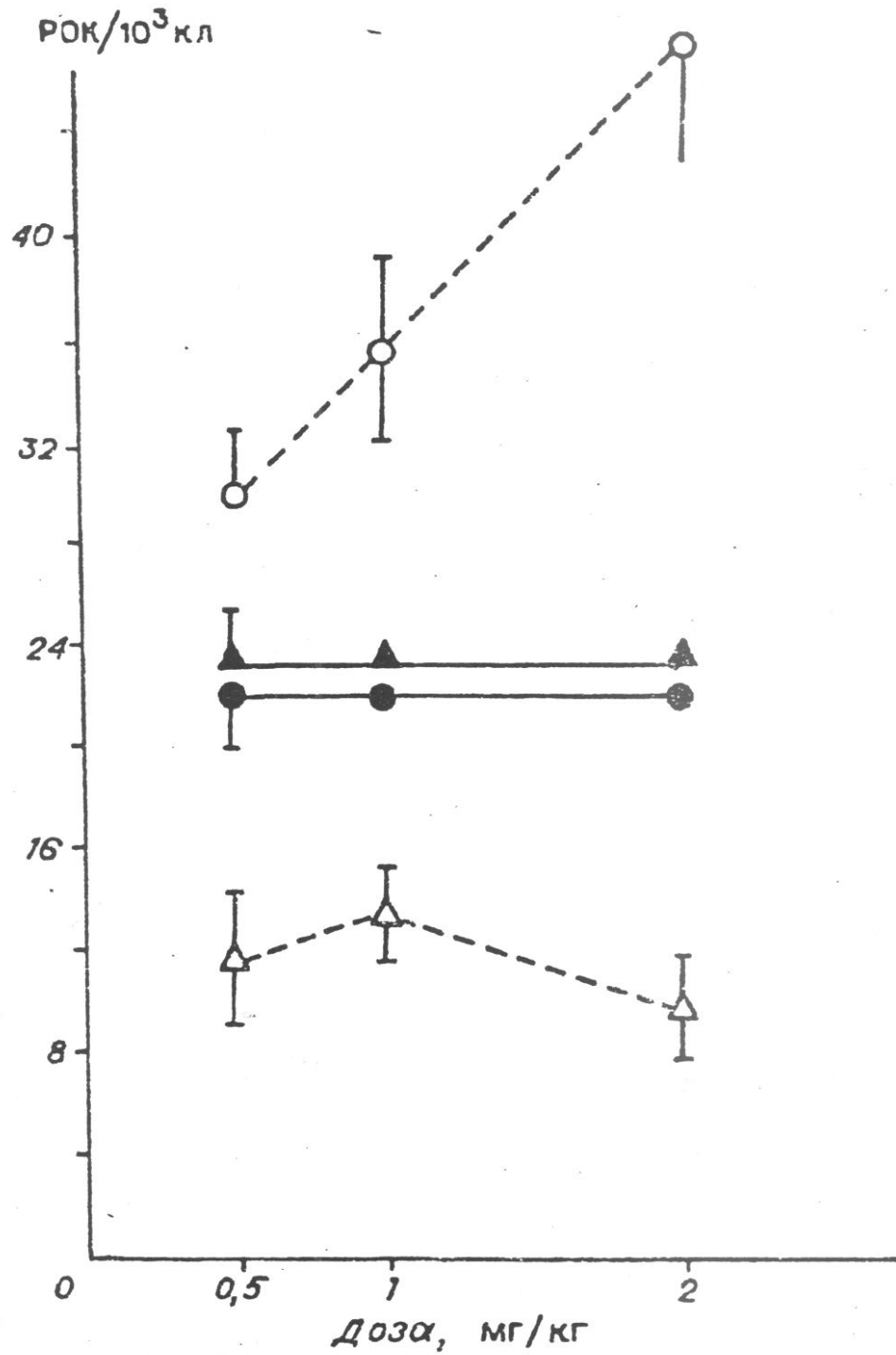
- **АКТИВАЦИЯ СЕРОТОНИНЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ОКАЗЫВАЕТ ИММУНОСУПРЕССИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ, КОТОРОЕ РЕАЛИЗУЕТСЯ ПРИ УЧАСТИИ ЯДЕР ШВА СРЕДНЕГО МОЗГА И ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ЧЕРЕЗ ГИПОТАЛАМО – ГИПОФИЗАРНО - НАДПОЧЕЧНИКОВЫЙ КОМПЛЕКС**

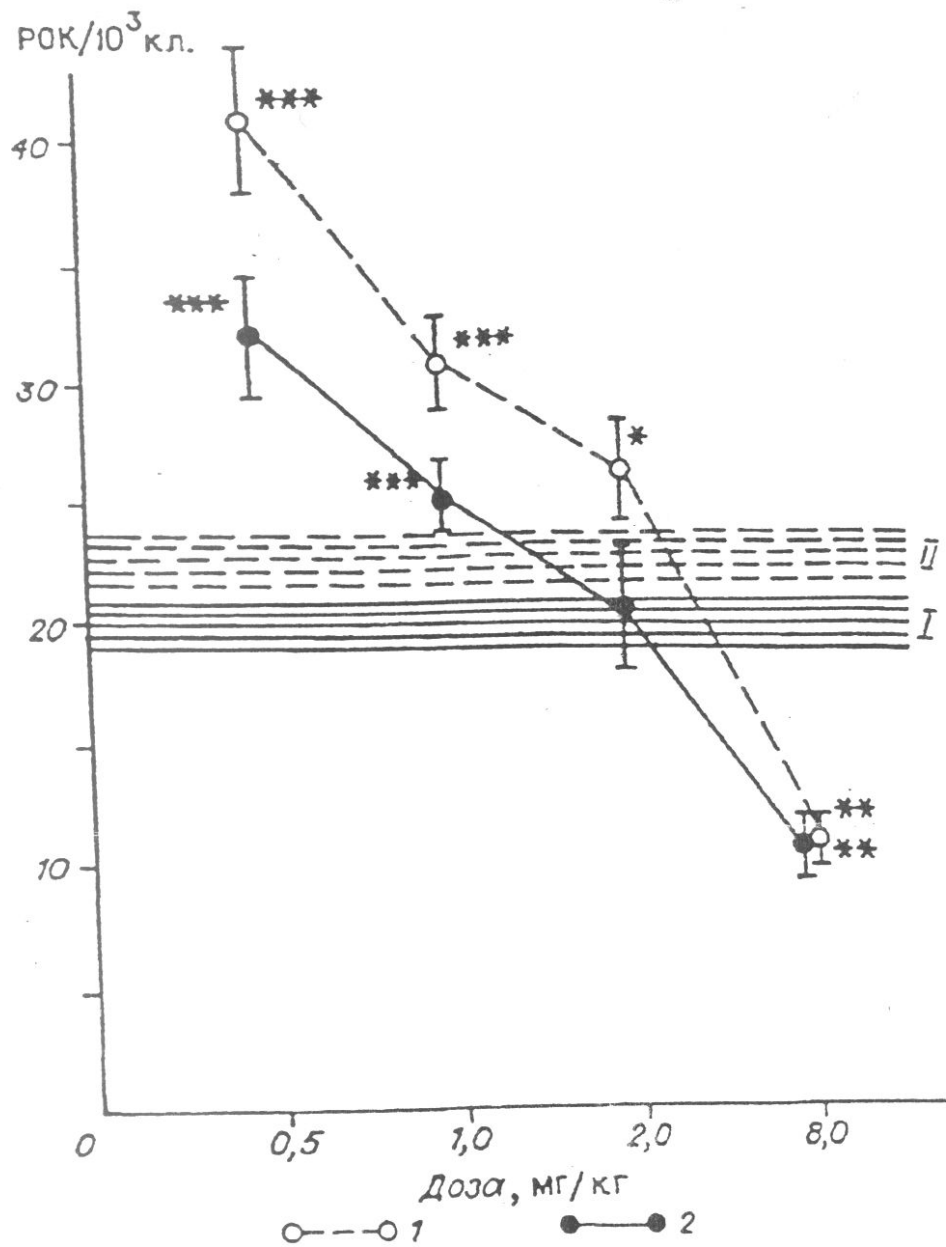
- **АКТИВАЦИЯ ДОФАМИНЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИВОДИТ К ИММУНОСТИМУЛЯЦИИ. В ЭТОТ ПРОЦЕСС ВКЛЮЧЕНЫ НИГРОСТРИАТНАЯ (ядро А9 и хвостатое ядро), МЕЗОЛИМБИЧЕСКАЯ (ядро А10 и прилежащее ядро – аккумбенс) СИСТЕМЫ. ЭФФЕТ РЕАЛИЗУЕТСЯ ЧЕРЕЗ ГИПОТАЛАМУС - ГИПОФИЗ - ТИМУС**

ГАМК-А – БД-ионофорный комплекс

- ГАМК-А –рецептор является субъединицей олигомерного протеинового комплекса, расположенного на постсинаптической мембране. ГАМКА рецепторы разделяются на 19 типов:альфа(1-6), бета (1-3), гамма(1-3) и др, различающиеся по сродству к ГАМК







Влияние диазепам и тазепам на иммунный ответ (число РОК в селезенке) у мышей СВА, иммунизированных ЭБ.

ГАМКергическая система

• Повышение активности



Иммуностимуляция

• (ДАзависимая)

Снижение активности



Иммуносупрессия

(5-НТзависимая)

•ДАергическая система,

5-НТергическая система

Повышение активности



Иммуностимуляция

Повышение активности



Иммуносупрессия

•ДАергическая система

5-НТергическая система

Снижение активности



Иммуносупрессия

(5-НТзависимая)

Снижение активности



Иммуностимуляция

(ДАзависимая)

ЭФФЕКТ АКТИВАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА В МОЗГЕ

Стимулы	Триптофан	5-НТ	5-Н1АА
ЭБ	+	+	
Липополисахарид	+	+	+
Вирусная инфекция	+	+	+
Опухолевые клетки		+	+
ИЛ-1 α / ИЛ-1 β	+	+	+
ИЛ-2	+	+	+
ИЛ-6	+	+	+
ФНО α		+	+
ИНФ α		+	+

Таблица составлена по данным: Л.В. Девойно, Р.Ю. Ильюченков, 1993; Linthorst A.C.E, 1995; Zalcman A. et al., 1994, 1998; Pauli S et al., 1998; Muhankumar S.M., 1998; Hayley et al., 2001; Zubareva et al., 2001; Wang J., Dunn A.J., 2006).