

© Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., 2004

Д.А. Воеводин, Г.Н. Розанова

### ЦИТОКИНОГОРМОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: ПОЛОЖЕНИЕ ОБ ИММУНОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯТОРНОЙ СИСТЕМЕ

РГМУ, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт накопленных данных показывает, что помимо барьерной, собственно иммунной функции, клетки иммунной системы через синтезируемые ими медиаторы оказывают заметное регуляторное влияние на различные процессы поддержания гомеостаза [1, 2]. Взгляд на проблему с позиций филогенеза, как методологического подхода, разработанного и обоснованного И.И. Мечниковым, позволяет предполагать, что система цитокинов является «древней» (догормональной) системой регуляции гомеостаза, однако не утратившей своего значения у высших животных и человека [3].

В данной работе предпринята попытка анализа и демонстрации важной, недоучитываемой в клинической практике, роли иммунорегуляторных процессов в осуществлении гормональных реакций.

#### Праймирующие, рилизинг-гормональные и гормоноподобные эффекты цитокинов

Клетки системы иммунитета вырабатывают целый спектр регуляторных медиаторов (цитокинов), способных оказывать выраженное воздействие на состояние и функцию эндокринной системы, как стимулируя продукцию эндокринных медиаторов, так и подавляя ее. Пожалуй, наиболее подробно данный вопрос рассмотрен на примере влияния монокинов, цитокинов клеток моноцитарно-макрофагального ряда на активность органов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО).

При провокации у крыс инфекционного стресса наблюдается активация продукции гормональных медиаторов всеми звеньями ГГНО [4, 5]. На настоящий момент накоплен обширный материал, позволяющий говорить, что указанный эффект опосредован медиаторами, синтезируемыми мононуклеарными фагоцитами в ответ на введение токсина (микробиологического стрессора).

Показана стимуляция высвобождения кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) клетками гипоталамуса под воздействием интерлейкина 1 (ИЛ) как *in vivo*, так и *in vitro* [6–8]. Внутривенное [9] или внутрибрюшинное [10] введение ИЛ1 экспери-

ментальным животным приводит к увеличению концентрации аденокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови.

Большинство авторов полагают, что стимулирующее действие ИЛ1 на продукцию АКТГ является КРФ-зависимым, поскольку введение антител к КРФ блокирует стимулирующий эффект ИЛ1 *in vitro* [7], а увеличение продукции АКТГ под воздействием ИЛ1 $\beta$  в культуре клеток гипофиза крысы наблюдается только в присутствии КРФ, при этом ИЛ1 оказывает потенцирующий (праймирующий) эффект на продукцию АКТГ под воздействием КРФ [11].

Однако сообщения других авторов позволяют говорить о прямом, самодостаточном воздействии монокинов на продукцию АКТГ (рилизинг-гормональный эффект). В работе [12] был отмечен рост продукции АКТГ при культивировании нормальных клеток гипофиза крысы в присутствии ИЛ1. В серии работ других авторов [4, 5] была выявлена «парадоксальная» реакция ГГНО при хроническом инфекционном стрессе. Отмечено, что на фоне длительного введения бактериального липополисахарида (ЛПС) крысам в сыворотке экспериментальных животных выявляются высокие концентрации АКТГ, кортизола, ИЛ1, ИЛ6 на фоне сниженных, по сравнению с контролем, показателей КРФ. Эти данные, подтверждая прямое воздействие монокинов на активность клеток гипофиза, могут указывать на рилизинг-гормональный (КРФ-подобный) эффект монокинов в продукции АКТГ; на замещение продукции КРФ, рост которого отмечен при остром стрессе, рилизинг-гормональными эффектами монокинов, с ограничением роли ЦНС в регуляции адаптивных процессов при хроническом (привычном) стрессе и переходом на этом этапе функции контроля за развитием адаптивной реакции от ЦНС к иммунной системе.

Установлено стимулирующее влияние монокинов на функцию надпочечников. Совместное культивирование клеток надпочечников с мононуклеарами периферической крови приводит к повышению продукции кортизола [13]. При этом авторы считают, что наблюдаемый эффект КРФ- и АКТГ-

независимый и обусловлен, прежде всего, моноцитами.

Однако авторы другой работы [14] полагают, что повышение продукции кортикостерона в ответ на введение препаратов ИЛ1 *in vivo* опосредовано стимуляцией КРФ и АКТГ, поскольку не проявляет себя при условии предварительного введения дексаметазона, подавляющего продукцию КРФ и АКТГ по принципу обратной отрицательной связи.

Но следует заметить, что представленный довод не может считаться бесспорным, поскольку гормоны, обладая иммунорегуляторными (цитокиноподобными) эффектами, могут изменять рецепцию и функцию цитокинов. Так, общеизвестен и не подлежит сомнению иммунодепрессивный эффект высоких доз глюкокортикоидов, однако низкие (физиологические) дозировки этих препаратов оказывают заметное потенцирующее воздействие на иммунологические процессы, повышая продукцию иммуноглобулинов *in vitro* [15], индуцируя экспрессию рецепторов на лимфоцитах для ИЛ1 [16] и ИЛ6 [17], повышая экспрессию на макрофагах молекул адгезии [18], стимулируя в мононуклеарах периферической крови синтез нуклеиновых кислот и белка под действием лектинов [19] и др.

Такой же двойственный эффект на процессы, опосредованные глюкокортикоидами, показан и для цитокинов. Например, показано нарушение связывания глюкокортикоидов клетками печени мышей после введения препарата ИЛ1 [20] и, напротив, препараты интерферона  $\beta$  (ИФН) и ИФН $\gamma$ , ИЛ4 и ЛПС (вероятно за счет продукции монокинов) оказывают потенцирующее воздействие *in vitro* на усиление экспрессии молекул адгезии на мононуклеарных фагоцитах под воздействием глюкокортикоидов [18], а присутствие в культуральной среде комбинации дексаметазона с цитокинами ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, фактором некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) в 2—5 раз повышает продукцию мРНК белков острой фазы воспаления ( $\alpha_1$ -кислого гликопротеина) в культуре нормальных гепатоцитов крысы по сравнению с воздействием одним дексаметазоном [21].

Существование взаимопотенцирующих и взаимонегативных воздействий гормональных и цитокиновых агентов позволяет предположить наличие единой цитокиногормональной системы медиаторной регуляции, при этом ключевыми факторами, определяющими характер взаимодействия, при прочих равных условиях, вероятно, будут являться пороговая концентрация медиаторов и сроки избыточного медиаторного воздействия. Этот тезис находит свое подтверждение в клинических и экспериментальных наблюдениях.

Введение мышам ИФН $\alpha_2$  на фоне стрессирующего психоэмоционального или инфекционного воздействия, или в период, предшествующий им, в дозировках 10, 100 ЕД/мышь оказывало психостимулирующий и антистрессорный эффект, отменяло постстрессорную и постинфекционную инволюцию тимуса [22]. Авторы отмечают, что увеличение дозировки препарата до 500 ЕД приводит к снижению адаптирующего эффекта.

Подобная закономерность прослежена у мышей NOD, склонных к спонтанному развитию сахарного диабета (СД). С целью профилактики заболевания животным вводили рекомбинантный ИФН $\alpha$ , что приводило к задержке развития болезни [23]. Более эффективными в этой модели оказались относительно низкие дозировки препарата ИФН $\alpha$  (20 000 ед/курс), повышение дозировок (100 000 ед) приводило к снижению протективного эффекта.

Длительное использование гормональных препаратов с противовоспалительной или гормонозамещающей целью, как правило, вне зависимости от наблюдаемой нозологии, приводит к снижению ответственности на гормональную терапию со снижением ее клинической эффективности и вынужденному увеличению дозировок. Однако оказалось, что состояние гормонорезистентности преодолимо с помощью использования препаратов цитокинов [24]. Авторами этой работы показано, что использование комплексного препарата цитокинов (Лейкинферон) у больных с постинфекционной неврологической патологией и находящихся на противовоспалительной терапии преднизолоном, позволило улучшить неврологический статус, повысить чувствительность к лекарственной терапии со снижением потребности в противовоспалительной гормонотерапии. При этом использование Лейкинферона позволило осуществить быструю отмену преднизолона без развития клиники надпочечниковой недостаточности. По сути, авторами данной работы не только продемонстрирована тесная кооперативная взаимосвязь механизмов гормональной и цитокиновой регуляции, но и предложен эффективный метод отмены гормональной терапии.

Схожий результат получен нами при использовании Лейкинферона в комплексной терапии детей, больных СД I типа (СД I) [3]. Применение препарата цитокинов у детей с большим стажем заболевания СД I приводило к отмене гормонорезистентности, снижению потребности в заместительной инсулинотерапии.

Протективные эффекты цитокинов на функцию эндокринных органов показаны и на других моделях. Введение рекомбинантного ИФН $\alpha$  молодым мышам

**Лейкинферон в/м или в свечах и человеческий лейкоцитарный интерферон в/м по 0,1; 0,25; 0,5; 1,0 млн МЕ для иммунокоррекции и лечения инфекционных заболеваний. INTECOR (495) 1905805**

NOD приводит к задержке развития СД [23]. У получавших ИФН $\alpha$  животных отмечалось поддержание нормальной толерантности к глюкозе и снижение воспалительных процессов в островках. Ежедневное введение ИЛ18 самкам мышей NOD приводит к подавлению развития болезни и связанному с этим увеличению срока жизни, к 140-му дню жизни в опытной группе выживали 65%, а в контрольной — только 33% животных [25].

Хороший профилактический эффект был продемонстрирован для тактивина у крыс со стрептозотоциновым диабетом [26,27]. При превентивном введении тактивина СД развивался в 27% случаев (в контроле в 84%). У 73% животных, получавших тактивин, отсутствовали гипергликемия, инсулинопения, активация процессов перекисного окисления липидов и морфологические признаки повреждения  $\beta$ -клеток.

Теми же авторами был продемонстрирован убедительный положительный клинический результат от применения тактивина в терапии больных с впервые выявленным СД1. Включение тактивина в комплексную терапию заметно сдерживает развитие комплекса негативных клинических проявлений СД1 [28]. Наличие тесной функциональной связи между продукцией гормонов и уровнем цитокинов подтверждается и обратной зависимостью — гормон-ассоциированным ростом цитокинов при недостаточности эндокринных процессов.

Глюкокортикоидный ответ при заражении мышей C57BL/6 вирусом хориоменингита достигает пика через 36 ч после инфицирования, совпадая с уровнем цитокинов ИЛ12, ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ6 в сыворотке и зависит, по мнению авторов, от максимального освобождения ИЛ6 [29]. Адреналэктомия приводит к повышению летальности мышей под действием вируса хориоменингита, но заместительная гормонотерапия отменяет этот эффект, при этом отсутствие эндогенных глюкокортикоидов приводит к увеличению выработки ИЛ12, ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ6 и к экспрессии мРНК ИЛ1 $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  [29].

У 36 больных с впервые выявленным СД1 до начала инсулинотерапии определяли уровни цитокинов в плазме крови. Показатели ИЛ1 $\alpha$ , ИЛ2, ФНО $\alpha$ , рецепторов к ИЛ2 колебались у разных больных, но уровень ИЛ4 был повышен у всех больных с впервые выявленным СД1 [30].

Столь тесная взаимосвязь заставляет поднять вопрос о целесообразности включения цитокиновых показателей в перечень обследования гормонального профиля пациентов, по типу АКТГ—кортизол/монокины—АКТГ—кортизол или ТТГ—тироксин/ИЛ4—инсулин. Можно предположить, что определение уровня цитокинов в контексте гормональных процессов не только позволит детализировать генез эндокринных нарушений, но и объективизировать адекватность заместительной гормонотерапии, в т.ч. диагностику состояний передозировки инсулина и полигландулярной недостаточности по объективным показателям.

В литературе показан и депрессивный эффект цитокинов на активность гормональных процессов, при этом отмечено не только подавление продукции гормональных агентов [31—34], но и изменение гормон-опосредованных эффектов клетками-мишенями [35—37].

С целью определения роли продуцируемых макрофагами медиаторов в разрушении панкреатических  $\beta$ -клеток, мышей DBA/2 инфицировали вирусом энцефаломиокардита. Обнаружена экспрессия ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  на ранних стадиях инсулита, что могло быть причиной развития СД, поскольку блокада этих медиаторов антителами значительно снижает частоту заболевания [33].

Воздействие ФНО $\alpha$  и ЛПС на свежееизолированные островки из поджелудочной железы крысы подавляло в них стимулируемую глюкозой секрецию инсулина, что, как предполагается, опосредовалось преходящим образованием и высвобождением ИЛ1 [31]. Это предположение подтверждается и прямыми наблюдениями, в которых подавление продукции инсулина наблюдали при культивировании островков Лангерганса в присутствии ИЛ1 $\beta$  [34].

Внутрибрюшинное введение мышам ЛПС, инфицирование *Listeria monocytogenes* или подкожное введение в обе лапы скипидара приводили у экспериментальных животных к снижению в сыворотке крови тироксина и трийодтиронина при всех вариантах патогенного воздействия. Полагают, что данный эффект связан с увеличением продукции ИЛ6, поскольку повышение только этого цитокина было отмечено при всех вариантах травмирующего воздействия, а более высокая степень депрессии гормонов щитовидной железы (ЩЖ) отмечена у животных с более высокими показателями ИЛ6 в сыворотке крови [32].

Лица с более высоким уровнем С-реактивного белка имеют большую массу тела, у них выше артериальное давление и уровни триглицеридов, ФНО и ИЛ6, при этом уровни ФНО и ИЛ6 положительно коррелируют с резистентностью к инсулину [36, 37].

Отмечен прямой негативный эффект сочетанного воздействия ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$  и ЛПС на опосредованную инсулином утилизацию глюкозы клетками мышечной ткани L6 в культуре [35].

Длительная (24 ч) инкубация клеток адипоцитов линии 3T3-L1 с ФНО $\alpha$  снижает индуцируемое инсулином фосфорилирование по тирозину рецепторов инсулина и это может лежать в основе ингибирующего действия ФНО $\alpha$  на индуцированное инсулином вхождение глюкозы в клетки [38].

Однако отмеченный для ФНО $\alpha$  блокирующий эффект на рецепцию инсулина не столь однозначен, поскольку нарушение инсулин-опосредованных эффектов сопровождается активацией процессов инсулинонезависимой утилизации глюкозы клетками [35, 38], который может быть расценен как механизм экстренной компенсаторной реакции в устранении энергодифицита на раннем (доинсулярном, доанаболическом) этапе адаптивной реакции, на чем целе-

сообразно остановиться подробнее.

При развитии экспериментального инфекционного процесса (инфекционного стресса) отмечена определенная закономерность изменений цитокинового спектра. При остром вирусном миокардите мышей, в ранней фазе инфекции, с некоторыми вариациями, в инфильтрирующих миокард клетках обнаруживали экспрессию мРНК преимущественно монокинов ИЛ1 $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО $\alpha$ , ФНО $\beta$ . На более позднем этапе отмечен рост ИЛ2, ИЛ3, ИЛ4, ИЛ10, ИФН $\gamma$ , колониестимулирующего фактора гранулоцитов / макрофагов [39].

Отмеченная закономерность в сочетании с приведенными выше данными [1] о позитивных изменениях функции ГНО под действием монокинов; 2) о протективном эффекте ИЛ4 (лимфокинов) на функцию инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы (изменяя терминологию: про- и противовоспалительные цитокины — катаболические и анаболические гормоны соответственно); 3) о «контринсулярном» действии монокинов] указывают на тесную зависимость изменений гормонального профиля, в рамках концепции нейроэндокринной адаптации Г. Селье (H. Selye) и его последователей, от развития иммуноадаптивной реакции (рис. 1). Г. Селье, сформулировав положение о неспецифическом адаптивном синдроме, предложил выделять стадии тревоги, резистентности и истощения [40]. Развивая

эти представления [41], было предложено в стадии резистентности по характеру эндокринных показателей выделять катаболическую и анаболическую фазы (направляется параллель с индуктивной и продуктивной фазами иммунного ответа), фазы повышения продукции глюкокортикоидов и СТГ соответственно. Постулируется, что неадекватное доминирование катаболических или анаболических агентов в гормональном профиле (дисгармоничная реакция) определяет характер дезадаптивных проявлений и соответственно характер патологического процесса, как частного проявления состояния дезадаптации. Однако необходимо помнить, что одним из механизмов сопряжения нейрорегуляторных и иммунорегуляторных процессов является постстрессорная транслокация микроорганизмов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) во внутреннюю среду организма, поэтому вне зависимости от первоначального стрессорирующего воздействия в конечном итоге адаптивная реакция протекает по механизму иммунорегуляторного процесса [3].

Обобщение представленных данных позволяет предположить, что в основе дисгормональных нарушений может лежать дисфункция иммунной системы с изменением цитокинового профиля. Например, у крыс линий Август и Вэг, предрасположенных к нарушениям сердечно-сосудистой функции, после иммобилизационного стресса обнаруживается до-

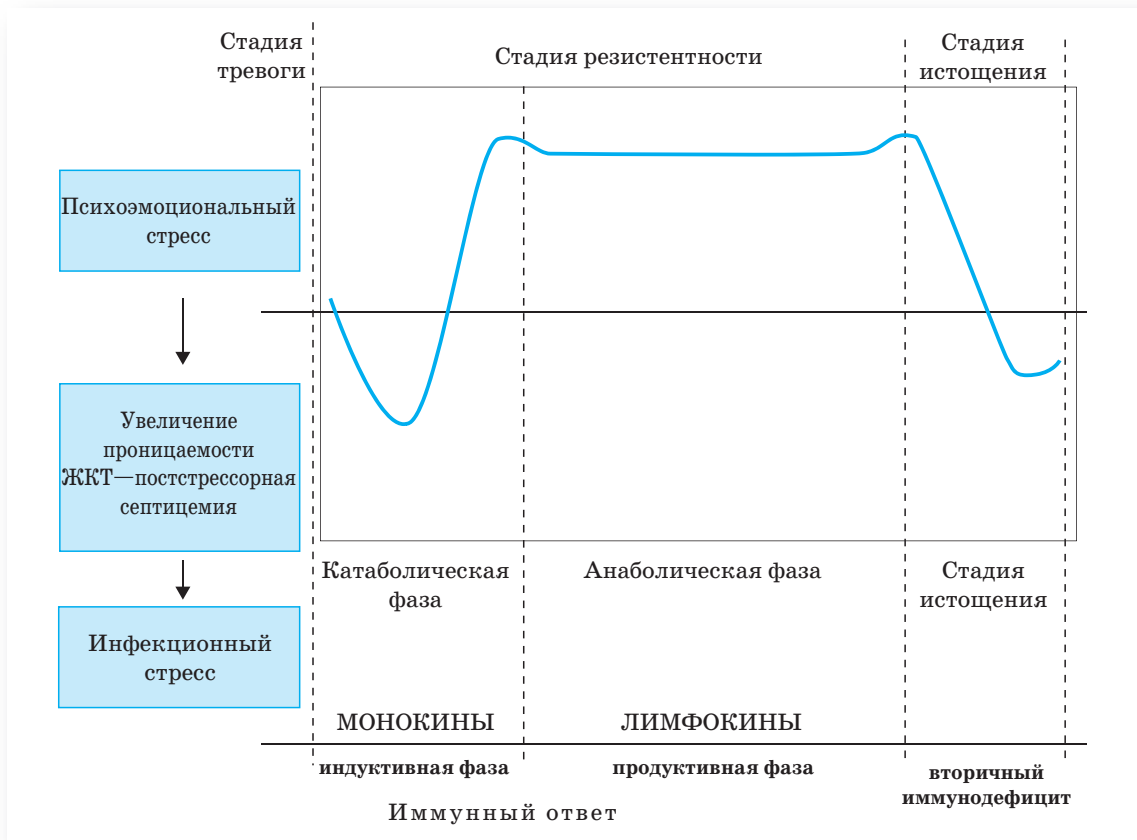


Рис. 1. Гипотетическая схема зависимости адаптивной реакции по Г. Селье (H. Selye) от стадий иммунного ответа.

стоверное увеличение массы надпочечников [42]. В то же время в обзоре [43] обсуждается цитокиновая гипотеза сердечно-сосудистой недостаточности, прогрессирование которой связывают с активацией цитокинового каскада. Предполагается, что избыточная продукция провоспалительных цитокинов, на фоне повреждения миокарда различного генеза, может приводить к дисфункции сердечной деятельности.

При этом совершенно закономерно вытекает, что поскольку характер иммунного ответа (в т.ч. динамика и спектр синтеза цитокинов) зависит, в том числе от свойств инфекционного агента (инвазивность, токсигенность) [44], то от свойств инфекционного агента будет зависеть и характер эндокринного ответа на внешнее воздействие, соответственно вторичные иммунные нарушения будут обуславливать патологические изменения эндокринного профиля. Та же закономерность проявляет себя в особенностях морфогенетических (репаративных) процессов, опосредуемых иммунокомпетентными клетками под воздействием иммунорегуляторов, имеющих тропность к различным звеньям иммунной системы [45].

По крайней мере отчасти этот тезис находит свое подтверждение в литературе.

Острое токсико-инфекционное воздействие приводит у мышей к развитию недостаточности функции ЩЖ. Снижение уровня гормонов ЩЖ на фоне введения ЛПС имеет примерно в 2 раза более выраженный характер, чем при заражении *Listeria monocytogenes* [32].

Заражение мышей NOD вирусом хориоменингита провоцирует манифестацию СД [46]. Напротив, однократное введение полного адъюванта Фрейнда (50 мкл в/м), содержащего метаболиты вакцинального штамма микобактерий туберкулеза, предотвращает развитие гипергликемии у мышей NOD, не устраняя инсулит, но лишая патологический процесс деструктивного компонента [47].

Адаптивный перенос клеток от доноров, перорально иммунизированных конъюгатом инсулина с В-субъединицей холерного токсина, задерживал развитие заболевания у мышей NOD, блокировал эффект диабетогенных Т-клеток, переносимых от больных СД мышей [48].

Заметное влияние на продукцию и, вероятно, спектр цитокинов оказывает токсико-инфекционное воздействие микробиоценоза естественных полостей организма человека, которое наиболее отчетливо себя проявляет на фоне нарушений барьерной функции органов ЖКТ. Коррекция микробиоценоза, снижая напряженность иммунологических процессов, изменяя цитокиновый профиль в сыворотке крови [49], устраняет гормонорезистентность [3], приводит к нормализации обмена йода [50], купирует или уменьшает дисфункцию ЩЖ [51], снижает тяжесть диабетического процесса с обратным развитием поздних осложнений СД [52]. На зависимость изменений гормональных показателей от стадии иммунного ответа

и характера антигенного воздействия ранее указывалось и другими авторами [53].

Регуляторное влияние цитокинов на состояние эндокринной системы (в более широком плане — на состояние клеток-мишеней) не ограничивается активностью гормонпродуцентов и модуляцией гормоно-посредованных процессов.

Посредством цитокинов (гормонов) клеткам-мишеням сообщается определенная функция, реализация которой во многом будет зависеть от энергетического обеспечения. Например, наличие АТФ в культуральной среде способствует транслокации кортизол-рецепторного комплекса в ядро, стимуляции синтеза нуклеиновых кислот и белка [19].

Данные о влиянии цитокинов на процессы энергетического обмена достаточно противоречивы. С одной стороны показано, что при культивировании клеток кишечника линий НТ29 и ИЕС6 с ЛПС резко возрастала продукция АТФ и АДФ и увеличивалось потребление  $O_2$  [54]. Потребление  $O_2$  также увеличивалось на 140—200% при действии провоспалительных цитокинов ИЛ6 и ФНО $\alpha$  [54]. Однако с другой стороны, ИЛ1 $\beta$  и ИЛ6 снижали содержание АТФ в гепатоцитах, но повышали продукцию лактата, а ИЛ1 $\beta$  влиял на содержание кетоновых тел, что указывает на стимуляцию гликолиза и липолиза, как компенсаторных реакций на гипоксию. ИЛ1 $\beta$  заметно стимулировал образование NO в гепатоцитах [55]. Инкубация изолированных островков Лангерганса в присутствии ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$  повышала в  $\beta$ -клетках содержание перекисных соединений, образование которых предшествовало их гибели [56]. Отмечен праймирующий эффект на продукцию активных форм кислорода комплексного препарата цитокинов — суперлимф [57, 58].

Перечисленные данные указывают не только на функциональную активацию клеток-мишеней под воздействием цитокинов, но и на рост процессов энергетического обмена, с целью компенсации возросших затрат. Стимуляция энергосинтеза может лежать в основе праймирующих эффектов цитокинов.

Можно предположить, что наблюдаемое в ряде работ увеличение клеточной гибели в культуре при инкубации с цитокинами обусловлено неадекватными условиями культивирования с развитием относительной недостаточности процессов энергосинтеза, которая проявляется только при активации клеток (гипоксия напряжения). Косвенно этот тезис подтверждается ростом негативных клинических проявлений при использовании препаратов иммуностимуляторов у больных с проявлениями состояния тканевой гипоксии [59] и, напротив, отсутствием побочных эффектов от их применения на фоне компенсации гипоксии [3].

#### **Эндокринные нарушения — следствие, а не причина вторичного иммунодефицита**

Анализ представленных данных указывает на важную роль иммунологических механизмов в ре-

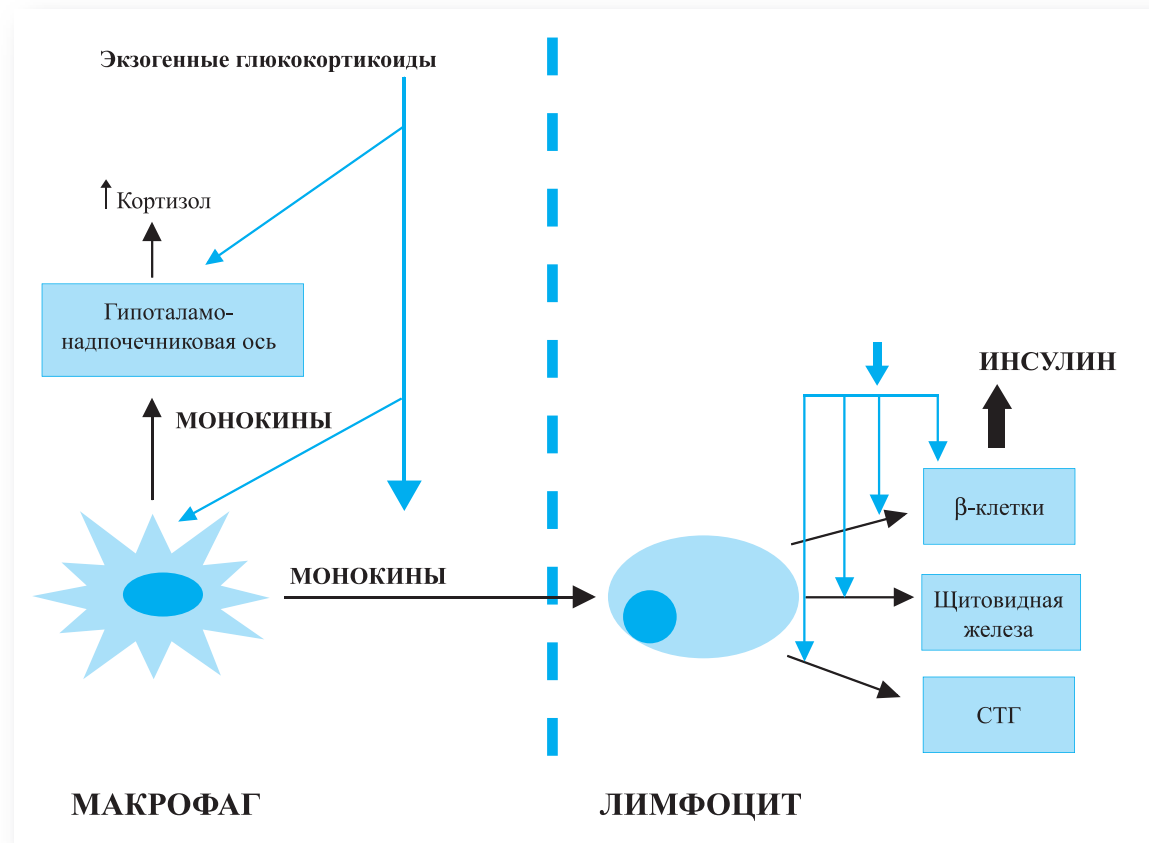


Рис. 2. Гипотетическая схема цитокинзависимой регуляции гормональной системы, развития гормонорезистентности и полигландулярной недостаточности.

гуляции эндокринных процессов, которые складываются из рилизинг-гормональных эффектов цитокинов, праймирующего и гормоноподобных воздействий, при этом цитокиногормональные взаимодействия полностью подчиняются закономерностям, характерным для гормональной регуляции (рис. 2). Это обстоятельство позволяет говорить о наличии в организме человека функционально единой иммуно-эндокринной регуляторной системы, существующей параллельно с нейроэндокринной системой и взаимодействующей с ней.

Такая организация, отчасти дублирование, позволяет оптимизировать регуляторные процессы, обеспечить универсальность адаптивных реакций и, как следствие, перекрестную адаптацию вне зависимости от характера стрессирующего воздействия (психо-эмоциональное/инфекционное). При этом в случае утраты фрагментов нейроэндокринных регуляторных структур (удаление гипофиза [60]) или при умеренной иммунодепрессии сохраняется не только жизнеспособность особи, но и функциональная состоятельность регуляторных механизмов в целом.

Даже анэнцефалы, у которых отсутствует головной мозг, включая гипоталамус, сохраняют жизнеспособность на протяжении достаточно длительного времени [61]. Понятно, что при устранении регуляторной роли ЦНС многие механизмы утрачивают

свою эффективность, но хаотизации обменных процессов не происходит, что свидетельствует о наличии альтернативного ЦНС центра регуляции. При этом полагают, что непосредственной причиной гибели детей (как и врожденных уродств), с высокой вероятностью, может быть врожденная инфекция [62], следовательно, состояние иммунодефицита. В связи с этим примечательно, что критическим для анэнцефалов считается возраст 6 месяцев [61], что приблизительно соответствует сроку жизни мононуклеарных фагоцитов — клеток иммунной системы, которым, помимо функции иммунологического надзора, отводится ключевая позиция в цитокиновой регуляторной сети [63] и связующая роль в механизмах нейроиммуноэндокринного кооперирования [64].

Таким образом, функциональное состояние иммунной системы, как одного из центров поддержания и регуляции гомеостаза, имеет вероятно не меньшее, если не большее значение, чем состояние нейрорегуляторных процессов. Если при удалении (отсутствии) нейрорегуляторных структур отмечено, главным образом, увеличение сроков адаптации, то при глубокой иммунодепрессии развивается гибель особи [60].

В обобщенном и упрощенном виде цитокино-гормональные взаимодействия можно представить следующим образом (рис. 3):



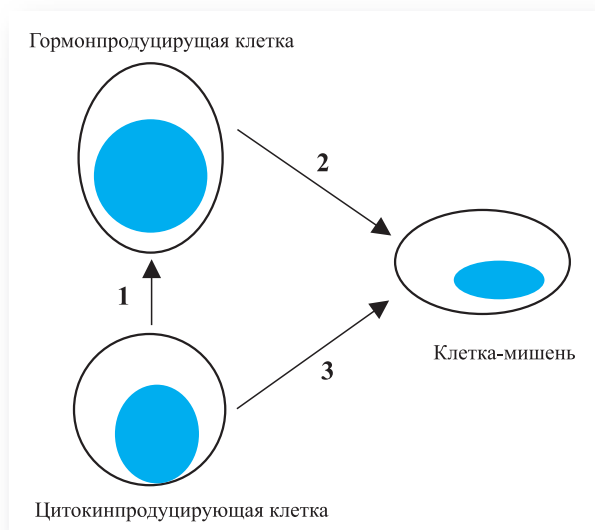


Рис. 3. Влияние цитокинов на гормональную функцию. 1 — повышается активность гормональных клеток под воздействием цитокинов; 2 — увеличение гормональной продукции повышает активность клеток-мишеней; 3 — цитокины оказывают гормоноподобные эффекты и праймирующий эффект на клетки-мишени, повышая их готовность ответить на гормональный стимул.

- 1) под воздействием цитокинов повышается активность гормональных клеток;
- 2) увеличение гормональной продукции повышает активность клеток-мишеней;
- 3) цитокины оказывают гормоноподобные эффекты и праймирующий эффект на клетки-мишени, повышая их готовность ответить на гормональный стимул.

В конечном счете, нарушение каждого из указанных механизмов приводит к развитию проявлений гормональных нарушений, но особенности клинико-лабораторных проявлений будут различаться в зависимости от доминирования дисфункции того или иного звена.

Например, при СД1 интенсивность выработки ИФН у больных, имеющих осложнения (гепатопатия, катаракта, дерматопатия), в период декомпенсации ниже, чем у больных без осложнений, однако большая частота ангиопатий отмечена у больных с относительно сохранной способностью к продукции интерферона [65].

Эти обстоятельства позволяют предположить, что в основе многих гормон-ассоциированных патологических состояний (недостаточность гормональной продукции, гормонорезистентность, полигланулярная недостаточность) могут лежать нарушения функции иммунной системы. Например, в основе иммунонегативных эффектов больших доз и длительных курсов гормональной терапии может лежать не только специфический иммунодепрессивный эффект, но и неспецифический, реализуемый по общебиологическому закону «обратной отрицательной регуляции» (рис. 2). Отсюда купирование

негативных последствий длительной гормонотерапии препаратом Лейкинферон у больных с инфекционно-воспалительным процессом [24] и СД1 [3], сдерживание развития негативных проявлений диабетического процесса (инсулинотерапии?) введением тактивина [28]. Эти наблюдения дают основание полагать, что использование препаратов цитокинов — обязательное условие успешности длительной гормонотерапии.

Защитная и регуляторная функции иммунной системы реализуются параллельно и взаимодополняют друг друга, при этом прослеживается определенный параллелизм между становлениями регуляторной функции и функции иммунологического (барьерного) контроля в филогенезе.

Подобно тому, как макрофаги в процессе филогенеза «делегировали» защитную функцию лимфоцитам, а затем иммуноглобулинам, видимо, происходило становление и регуляторных процессов.

У примитивных многоклеточных, общий объем организма которых мал, для регуляции функций клеточного сообщества достаточно паракринных эффектов макрофагальных клеток. В последующем, по мере увеличения размеров многоклеточных организмов, для обеспечения системности реакций появилась необходимость ретрансляции сигнала. Эту функцию, вместо оседлых (резидентных) макрофагов, взяли на себя рециркулирующие клетки — лимфоциты. Поэтому инфильтрацию эндокринных органов лимфоидными клетками (цитокины — короткодистантные медиаторы) можно рассматривать не только как проявления иммунных или воспалительных реакций, но и как проявления функциональной недостаточности гормонпродуцирующих клеток, как отражение попытки компенсации эндокринной дисфункции.

По сути тот же тезис, но в более общей форме был 30 лет назад предложен Л.Д. Лиознером с соавт., предположившими, что «... для проявления хорошей восстановительной способности необходима лабильная лимфоидная ткань» [60]. Поэтому явление лимфоидной инфильтрации можно рассматривать как частный случай регенераторной (стимуляция процессов регенерации) функции клеток иммунной системы, по мнению Л.Д. Лиознера связанной с Т-лимфоцитами [60]. При этом барьерную и регенераторную функции Т-лимфоцитов роднит то, что обе они, являясь индуцибельными, обладают специфичностью — антигенной и органной [66] соответственно. Поэтому эффекты (как положительные, так и отрицательные), наблюдаемые в модели сингенного переноса, либо избыточное накопление Т-хелперов 1-го или 2-го типов при различных патологических состояниях можно расценивать как отражение регуляторной (возможно искаженной), но не барьерной (аутоиммунной) дисфункции Т-лимфоцитов. Однако наиболее вероятный претендент на роль индуктора органоспецифичности иммунорепаративных процессов является тканевой детрит, образующийся в результате повреждения органа. Поэтому вопросы о соотношении

аутоиммунных и иммунорепаративных процессов, о роли аутоиммунных процессов в репарации, не раз поднимаемые в литературе [60], в конце концов о патогенетической роли аутоиммунных процессов требуют отдельного подробного рассмотрения. Со своей стороны мы полагаем, что патогенетическая роль аутоиммунных процессов в манифестации эндокринной патологии чрезмерно преувеличена [3, 51, 52].

Но ретрансляция регуляторного сигнала, как и осуществление иммунологического контроля клетками — механизм затратный, кроме того, любая клетка изначально подвержена внешним негативным воздействиям микробиологических агентов, способных исказить и блокировать иммунологические и регуляторные эффекты. Этим недостаткам практически лишены молекулярные агенты и подобно тому, как иммуноглобулины можно рассматривать как вершину становления защитных, барьерных механизмов, так гормоны можно расценивать как вершину процессов регуляторных.

Именно такое многократное дублирование и взаимный контроль регуляторных и барьерных механизмов позволяют, в большинстве случаев, ограничивать гормональную и иммунную дисфункцию субклиническими, чаще транзиторными проявлениями. На-пример, депрессия продукции СТГ, инсулина, гормонов ЩЖ у детей раннего возраста на фоне острых кишечных инфекций, с последующей нормализацией гормональных показателей по мере купирования инфекционных проявлений [67].

Поэтому, вероятно не случайно эндокринные процессы можно рассматривать в категориях иммунного ответа. Подобно тому как антигены и ответные реакции на них делятся на Т-зависимые и Т-независимые, т.е. осуществляемые при участии Т-лимфоцитов и без них, так и гормональный ответ можно рассматривать в категориях Т-зависимого и Т-независимого процесса, т.е. реализуемого при участии и без участия лимфокинов. Исходя из данных лите-

ратуры (см. выше), реализация функции ГГНО контролируется, главным образом, монокинами, а в реализации активности анаболического компонента эндокринной системы отмечена важная роль лимфокинов (рис. 2).

К сожалению, объем литературы по данному вопросу еще недостаточно велик, поэтому многие процессы не поддаются детализации, а положения, выдвигаемые в настоящей работе, нуждаются в проверке и уточнении.

В заключение следует отметить, что, в зависимости от точки приложения, один и тот же цитокин может проявлять различные гормонрегуляторные воздействия и, напротив, для индукции адекватного конечного эффекта необходимо совокупное действие комплекса медиаторов. Кроме того, цитокины оказывают существенное модулирующее воздействие на чувствительность клеток-мишеней к гормональным медиаторам, тем самым регулируя эффекты гормонального воздействия. При развитии эндокринопатий и/или проведении гормонотерапии нарушения процессов гормональной регуляции носят не локальный, а системный характер, с дисфункцией всех звеньев. Учитывая эти обстоятельства можно *a priori* утверждать, что поликомпонентные цитокиновые препараты (Лейкинферон, суперлимф), имеющие множество точек приложения вдоль всей оси гормональной регуляции, будут более эффективны в комплексной коррекции эндокринопатий по сравнению с монокомпонентными препаратами. При этом назначение и контроль иммунокорректирующей терапии у больных с различными заболеваниями и особенно при эндокринопатиях целесообразно осуществлять не только на фоне определения стандартных иммунологических показателей, но и уровня цитокинов. По нашему мнению, такой подход дает возможность дополнительной диагностики стадии, характера и тяжести дисметаболических нарушений, оценить адекватность гормональной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 1/2006, приложение № 10.



## Д.А. Воеводин, Г.Н. Розанова

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Ганковская Л.В., Соколова Е.В. // Иммунология. — 2000. — №4. — С. 4—9.
2. Симбирцев А.С. // Иммунология. — 2004. — Т. 25, №4. — С. 247—251.
3. Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., Стенина М.А. и др. // Иммунология. — 2003. — №2. — С. 103—107.
4. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. // Бюлл. экспер. биол. — 2001. — Т. 131, №1. — С.22—32.
5. Гриневич В.В. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в гипоталамусе и их роль в адаптивных реакциях организма: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.— М., 2000.
6. Barbanel G., Ixart G., Szafarczyk M. et al. // Brain. Res. — 1990. — Vol. 516. — P. 31—36.
7. Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G. et al. // Science. — 1987. — Vol. 238. — P. 522.
8. Tsagarakis S., Jillies J., Rees L.Y. et al. // Neuroendocrinol. — 1989. — Vol. 49, № 1. — P. 98—101.
9. Крымская А.Г., Громыхина Н.Ю., Козлов В.А. // Взаимодействие нервной и иммунной систем. — Новосибирск, 1990. — С. 100—101.
10. Besedovsky H., Rey A., Sorckin E., Dinarello C.A. // Science. — 1986. — Vol. 233. — P. 652.
11. Uehara E., Gillis S., Arimura A. // Neuroendocrinol. — 1987. — Vol. 45, № 5. — P. 343—347.
12. Bernnton E.W., Beach J.E., Holaday J.W. et al. // Science. — 1987. — Vol. 238. — P. 519.
13. Whitcomb R.W., Linehan M.W., Marston W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. — 1988. — Vol. 66, № 1. — P. 33—38.
14. Kremaskaya L.G., Gromykhina N.Yu., Kozlov V.A. // Immunol. Letters. — 1987. — Vol. 15, № 4. — P. 307—309.
15. Grayson J., Dooley N.J., Koski I.R., Blaese R.M. // J.Clin.Invest. — 1981. — Vol. 68. — P. 1539.
16. Akahoshi T., Oppenheim J.J., Matsushima K. // J. Exp.Med. — 1988. — Vol. 167, № 3. — P. 924—936.
17. Snyers L., De Lukas W., Content J. // J.Interferon Res. — 1989. — № 9.— Suppl. 2. — P. 143.
18. Van den Berg T. K., Van Die I., De Lavalette C. et al. // J. Immunol. — 1996. — № 7. — P. 3130—3138.
19. Баева Е.В., Бабаре Г.М. // Механизмы развития стресса. — Кишинев, 1987.— С. 189—205.
20. Hill M.R., Stith R.D., McCallum R.E. // J. Immunol. — 1986. — Vol. 137, № 3. — P. 858—862.
21. Barraud B., Balavoine S., Feldmann G., Lardeux B. // Inflammation. — 1996. — № 2. — P. 191—202.
22. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Иванова Е.В. // 10-й Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». — М., 2003. — С. 216.
23. Sobel D.O., Ahvazi B. // Diabetes. — 1998. — Vol. 12. — P.1867—1872.
24. Груздева Т.А., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л. и др. // Журн. микробиол. — 1994. — № 1. — С. 59—64.
25. Rothe H., Hausmann A., Casteels K. et al.// J.Immunol. — 1999. — № 3. — P. 1230—1236.
26. Новиков В.И., Молотков О.В., Подченко А.П. // Сах. диабет.— 1999. — № 2.— С. 37—39.
27. Новиков В.И., Молотков О.В., Подченко А.П., Бабичев А.В. // Пат. физиол. и эксперим. терапия.— 1999.— № 3. — С. 25—28.
28. Новиков В.И., Шостак В.А. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43, №3. — С. 23—25.
29. Rizek M.C., Pearce B.D., Miller A.H., Biron C.A. // J. Immunol. 1999. — № 6. — P. 3527—3533.
30. Kenarova B., Vladimirova R., Ivanov V., Plotchev K. // Докл. Българ. АН. — 1997. — № 3. — P. 115—117.
31. Arnush M., Scarim A. L., Heitmeier M. R. et al. // J. Immunol. — 1998. — № 6. — P. 2684—2691.
32. Boelen A., Maas M.A.W., Lowik C.W. et al. // Endocrinology. — 1996. — № 12. — P. 5250—5254.

33. Hirasawa K., Jun H.S., Maeda K. et al. // *J. Virol.* — 1997. — № 5. — P. 4024—4031.
34. Mabley J. G., Belin V., John Nerys, Green I. C. // *FEBS Lett.* — 1997. — № 2. — P. 235—238.
35. Bedard S., Marcotte B., Marette A. // *Biochem. J.* — 1997. — № 2. — P. 487—493.
36. Mendall M.A., Patel P., Asante M. et al. // *Heart.* — 1997. — № 3. — P. 273—277.
37. Yudkin J. S., Stehouwer C.D.A., Emeis J.J., Coppack S.W. // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol.* — 1999. — Vol. 19, № 4. — P. 972—978.
38. Wang C.-N., O'Brien L., Brindley D.N. // *Diabetes.* — 1998. — № 1. — P. 24—31.
39. Seko Y., Takahashi N., Yagita H. et al. // *J. Pathol.* — 1997. — № 1. — P. 105—108.
40. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме: Пер. с англ.— М., 1960. — 129 с.
41. Гибернотерапия в медицинской практике / Под ред. Лабори Г., Гугенар П.: Пер. с нем.— М., 1956. — 145 с.
42. Судаков К.В., Юматов Е.А., Ульянинский Л.С. // *Механизмы развития стресса.* — Кишинев, 1987. — С. 84—90.
43. Bozkurt B. // *Ann. Rheum. Diseases.* — 2000. — № 9. — P. 90—93.
44. Зорина В.В., Николаева Т.Н., Наровлянский А.Н. // *Иммунология.* — 2004. — Т. 25, №5. — С. 288—290.
45. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Абидов М.Т. и др. // *Иммунология.* — 2004. — Т. 25, №4. — С. 204—206.
46. King C., Mueller H. R., Malo C. M. et al. // *Nature Med.* — 2001. — № 2. — P. 206—214.
47. Calcinaro F., Gambelunghe G., Lafferty K. J. // *Immunol. and Cell Biol.* — 1997. — № 5. — P. 467—471.
48. Ploix C., Bergerot I., Durand A. et al. // *Diabetes.* — 1999. — № 11. — P. 2150—2156.
49. Zhang S.C., Dai Q., Wang J.Y. et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2000. — № 1. — P. 16.
50. Гребнева О.П., Анчикова Л.И. // *Пробл. эндокринолог.* — 2001. — Т. 47, № 1. — С. 26—28.
51. Розанова Г.Н., Воеводин Д.А., Кушнарера М.В. // *Педиатрия.* — 2004. — №4. — С. 56—59.
52. Розанова Г.Н., Воеводин Д.А., Стенина М.А., Кушнарера М.В. // *Бюлл. exper. биол.* — 2002. — Т. 133, № 2. — С. 196—198.
53. *Гормоны и иммунная система / Под ред. Корнева Е.А., Щихинек Э.К.— Л., 1988. — 195 с.*
54. Fukushima K., Sasaki I., Takahashi K. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1999. — № 3. — P. 291—296.
55. Kitade H., Kanemaki T., Sakitani K. et al. // *Biochim. et Biophys. Acta. Mol. Cell Res.* — 1996. — № 1. — P. 20—26.
56. Suarez-Pinzon W., Strynadka K., Rabinovitch A. // *Endocrinology.* — 1996. — № 12. — P. 5290—5296.
57. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Клебанов Г.И. и др. // *Иммунология.* — 2000. — № 3. — С. 12—15.
58. Никанкина Л.В. Особенности цитокинзависимой регуляции кислородного метаболизма фагоцитов: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.—М., 2001.
59. Donovan K.L., Coles G.A., Williams J.D. // *Kidney Int.* — 1995. — Vol. 48. — P. 698—704.
60. Лиознер Л.Д. Новое учение о регенерации. — М., 1977. — 207с.
61. Мицкевич М.С. Гормональная регуляция в онтогенезе животных. — М., 1978. — 320 с.
62. Учайкин В.Ф. // *Педиатрия.* — 2004. — № 4. — С. 7—11.
63. Фрейдлин И.С. // *Иммунология.* — 1995. — №3. — С. 44—48.
64. Громыхина М.Ю., Крымская Л.Г., Козлов В.А. // *Успехи физиол. наук.* — 1993. — Т.24, № 1. — С. 59—59.
65. Бондарь И.А., Худоногова З.П. // *Тер. архив.* — 1986. — Т. 58, № 10. — С. 88—91.
66. Бабаева А.Г. Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов. — М., 1972. — 190 с.
67. Иванов Н.Р., Зайцева И.А., Эйберман А.С. // *Метаболические факторы риска при эндокринопатиях у детей.* — М., 1988. — С.135—136.