

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.82/83 - 612.017.1

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ИММУНОНЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СЕТИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

(сообщение I)

А.Ц.Торосян, К.Л.Нагапетян, Л.С.Зограбян

*/НИЗ МЗ РА, Республиканский центр по контролю и профилактике СПИДа/**375051 Ереван, ул. Комитаса, 49/4***Ключевые слова:** ВИЧ, СПИД, иммунология, эндокринология, цитокины, гормоны.

Проводящиеся в последнее десятилетие интенсивные исследования на стыке иммунологии и нейроэндокринологии показали, что иммунная и нейроэндокринная системы в своей деятельности тесно взаимосвязаны и образуют целостную иммунонейроэндокринную сеть, выполняющую ряд базисных, стержневых функций, таких как обеспечение целостности организма, его адаптационных возможностей и др. [1,13,58]. В связи с растущим пониманием значимости иммунонейроэндокринных взаимоотношений в норме и при патологии, в том числе инфекционной, становится ясно, что патогенез заболеваний, связанных с нарушением иммунной системы, в частности патогенез ВИЧ-инфекции, не может быть адекватно объяснен без интегрального рассмотрения специфической роли взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем. Вместе с тем следует отметить, что несмотря на огромную медико-биологическую значимость указанной роли, в литературе до сих пор нет серьезных теоретических разработок, обобщений и концепций, способствующих построению соответствующего фундаментального знания.

Предложенная работа может быть рассмотрена как попытка выявить нарушения и сдвиги в иммунонейроэндокринных взаимодействиях, являющихся важным звеном в патогенезе ВИЧ-инфекции и СПИДа. Нами рассмотрены эндокринные нарушения, влияние эндокринных нарушений на иммунный статус и воздействие цитокинов иммунной системы на эндокринную систему при ВИЧ-инфекции.

На сегодняшний день наиболее изученным является состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) при ВИЧ-

инфекции. На ранних стадиях CDC II (по классификации CDC [от англ. Centers for Disease Control] Центра по контролю за заболеваниями в Атланте, США, 1986 г.) выявляется повышение базового уровня кортизола в крови на протяжении всего заболевания, вплоть до стадии CDC IV [21,45,73]. Но данные о выделении кортизола в ответ на стимуляцию адренокортикотропным гормоном (АКТГ) неоднозначны. На стадии CDC II регистрировались и нормальные [32] или даже пониженные [47] значения этого показателя. На стадиях CDC III и IV в 8 – 45% случаев отмечалось снижение кортизолового резерва надпочечников [3]. Ряд исследователей не выявили изменений кортизолового резерва [32,45], а у детей было показано повышенное выделение кортизола в ответ на введение АКТГ [50,51]. Выделение кортизола в ответ на стимуляцию кортикотропин-рилизинг гормоном (КРГ) более чем у 50% больных было сниженным, что зависело от истощения гипофизарного резерва, т.к. одновременно наблюдалось сниженное выделение АКТГ [6,45]. Лишь в одном исследовании [6] у 25% инфицированных наблюдался сниженный ответ кортизола на КРГ на фоне нормального ответа АКТГ на КРГ, что свидетельствовало о снижении надпочечникового резерва.

Уровень АКТГ на ранних этапах заболевания (CDC II) может быть повышен, в норме или снижен; по ходу заболевания происходит его повышение, и на поздних стадиях выявляется нормальный или несколько повышенный уровень АКТГ [32,45], хотя может наблюдаться и отчетливое снижение [73]. На стадии CDC III около 25% ВИЧ-инфицированных имеют сниженную секрецию АКТГ в ответ на введение КРГ [6], а на стадии CDC IV она снижена или практически отсутствует у 60% больных [45]. Можно констатировать, что при ВИЧ-инфекции имеет место гиперактивность ГНС, которая на поздних стадиях заболевания сменяется ее истощением, причем наиболее характерно истощение гипофизарного резерва.

Учитывая двусторонний характер иммунонейроэндокринной коммуникации [13], следует предположить, что вышеописанные эндокринные нарушения могут быть в значительной мере обусловлены влиянием со стороны иммунной системы и, в свою очередь, сами могут воздействовать на иммунную систему, вызывая некоторые характерные для ВИЧ-инфекции иммунные нарушения. Поскольку со стороны иммунной системы основными посредниками в иммунонейроэндокринных взаимодействиях являются цитокины [14], именно в них, по-видимому, и следует искать одну из основных причин эндокринных нарушений при ВИЧ-инфекции. В частности, было показано, что на всем протяжении заболевания наблюдается повышенная секреция моноцитами/макрофагами так называемых воспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухолей (ФНО) α [5,7]. Причиной этого, по всей видимости, является непосредственное воздействие ВИЧ или отдельных его белков на моноциты/макрофаги, т.к. в культуре челове-

ских моноклеаров периферической крови происходит повышенная экспрессия гена ИЛ-1 в ответ на стимуляцию ВИЧ [38] и индукция высвобождения ИЛ-1 в ответ на стимуляцию рекомбинантным белком ВИЧ gp120 [4].

Показано, что воспалительные цитокины способны активировать ГГНС, воздействуя на клетки гипоталамуса [63], гипофиза [8], а также путем непосредственного усиления синтеза и секреции кортизола клетками коры надпочечников [59,60]. Цитокины могут активировать ГГНС как по отдельности, так и в сочетании друг с другом; в последнем случае наблюдается эффект синергизма [53,54]. Представляется, что на поздних стадиях ВИЧ-инфекции повышенный уровень кортизола обусловлен не АКТГ (резерв которого к этому времени, по-видимому, уже истощен), а прямым усилением надпочечникового стероидогенеза цитокинами. Косвенным подтверждением этого является обнаружение на стадии CDC IVc2 значимой линейной корреляции между базовым уровнем кортизола, с одной стороны, и уровнем ИЛ-6 и ИЛ-1 β (но не АКТГ) — с другой [12].

Постоянно повышенный уровень кортизола при ВИЧ-инфекции должен отрицательно сказаться на гиппокампе, подавляющем активность ГГНС. Вследствие такого длительного влияния повышенного уровня кортизола происходит сначала снижение количества кортизоловых рецепторов в гиппокампе [61], а затем и гибель нейронов гиппокампа [62]. В результате наряду с постоянным стимулирующим влиянием воспалительных цитокинов снижается ингибирующее влияние гиппокампа на ГГНС. Процесс принимает очертания порочного круга. Подобное может происходить и при ВИЧ-инфекции [51]. У ВИЧ-инфицированных детей с повышенным уровнем базового и АКТГ-стимулированного кортизола авторы выявили атрофию гиппокампа (по данным компьютерной томографии).

Изменения деятельности ГГНС при ВИЧ-инфекции затрагивают не только глюкокортикоиды, но и другие гормоны коры надпочечников, в частности дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его метаболиты — дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), андростендион и прочие. Уже в асимптоматической стадии ВИЧ-инфекции (CDC II) выявляется снижение сыровоточного уровня как ДГЭА, так и ДГЭА-С [42,73]. В исследовании Laudat et al. [42] снижение уровней ДГЭА удавалось выявить у тех асимптоматических серопозитивных гомосексуальных мужчин, у которых количество CD4⁺ лимфоцитов составляло 500 клеток/мкл и ниже. По мере развития заболевания снижение сыровоточной концентрации ДГЭА прогрессирует и достигает наибольшей степени у больных в стадии CDC IV [42,73]. Только в одном исследовании [21] на стадии CDC II было показано не снижение, а значительное (на 85%) повышение уровня ДГЭА. Но и в этом случае на стадии CDC IVc было выявлено значительное снижение уровня ДГЭА. В работе Findling et al. [32] на

протяжении 2 лет наблюдения определялась сниженная продукция ДГЭА в ответ на введение АКТГ (косинтропина) вне зависимости от стадии заболевания. Причем больные, скончавшиеся от СПИДа на протяжении первых 6 мес. наблюдения, имели более низкие исходные показатели ответа ДГЭА на АКТГ, по сравнению с больными, выжившими на протяжении 2 лет и более. Наконец, в исследовании Nonou et al. [39] было показано снижение суточной экскреции с мочой метаболитов надпочечниковых андрогенов у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.

В целом можно сказать, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции уровень ДГЭА прогрессивно снижается. Выявлена значимая корреляция между сывороточными концентрациями ДГЭА, его сульфата, а также андростендиона и количеством CD4⁺ лимфоцитов. Установлено, что сывороточная концентрация ДГЭА ниже 6,24 нмоль/л является независимым прогностическим признаком прогрессирования заболевания в сторону СПИДа [40].

Таким образом, для ВИЧ-инфекции характерно длительное постоянное повышение уровня кортизола наряду со снижением уровня надпочечниковых андрогенов. Подобный гормональный статус был ранее описан Parker et al. [52] в качестве адаптивного ответа коры надпочечников на тяжелые заболевания. Авторам удалось показать, что хроническая активация ГГНС приводит к сдвигу метаболизма прегненолона от минералокортикоидов и андрогенов в сторону ГК. Поскольку при ВИЧ-инфекции имеет место и хроническая активация надпочечникового стероидогенеза, было высказано предположение, что снижение уровня ДГЭА и ДГЭА-С может объясняться сдвигом метаболизма прегненолона в сторону кортизола [73].

Вызывает интерес роль α -меланоцит-стимулирующего гормона (α -МСГ), который в настоящее время рассматривается в качестве одного из ключевых компонентов иммунонейроэндокринной регуляторной сети. Основной иммуномодуляторный эффект α -МСГ выражается в антагонизме с цитокинами, продуцируемыми клетками мононуклеарной фагоцитарной системы в ответ на антигены, инфекцию. Показано, что α -МСГ угнетает ряд провоспалительных эффектов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α , в том числе эффекты, обусловленные их влиянием на иммунную систему: мобилизацию и миграцию нейтрофилов [28], подавление активности НК-клеток [76], повышенную продукцию неоптерина человеческими моноцитами *in vitro* [57], образование воспалительного отека [19]. Кроме того, α -МСГ блокирует активирующее влияние воспалительных цитокинов на ГГНС, подавляет, а при определенных концентрациях полностью блокирует повышение сывороточных уровней кортикостерона, кортизола и АКТГ, вызванное ИЛ-1 α и β [28,76]. *In vitro* α -МСГ угнетает индуцированное ИЛ-1 и ИЛ-6 повышение высвобождения КРГ клетками медобазального гипоталамуса [46].

Работы о состоянии α -МСГ при ВИЧ-инфекции немногочисленны. In vitro показано, что ВИЧ, наряду с некоторыми другими вирусами, индуцировал продукцию α -МСГ и АКТГ клеточной линией Н-9 (клетки Т-лимфомы) [67]. Gallais et al. [36] описали случай СПИДа, когда пятна гиперпигментации на конечностях, слизистой оболочке ротовой полости и гениталиях сочетались с диффузной меланодермией и повышенным уровнем α -МСГ в крови. Исследование 80 больных СПИДом (стадия CDC IV) выявило увеличение средней концентрации α -МСГ в плазме крови [17]. Интересно, что средняя концентрация АКТГ, кортизола, а также ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α у этих больных не отличалась от контрольных показателей. Наблюдалась отрицательная корреляция между уровнями α -МСГ и АКТГ, α -МСГ и ИЛ-6. Повышенные сывороточные концентрации α -МСГ в определенных пределах положительно коррелировали с 6-месячной выживаемостью больных, между тем как повышенные сывороточные уровни АКТГ, кортизола и ИЛ-6, напротив, положительно коррелировали с высокой лихорадкой. Поэтому авторами сделан вывод о важной роли α -МСГ для выживаемости больных СПИДом. В более поздней работе тех же авторов [18] выявлено повышение сывороточного уровня α -МСГ у ВИЧ-инфицированных на стадиях CDC III и IV, причем оно сочеталось с повышением уровня растворимого рецептора для ФНО (ррФНО) и рецепторного антагониста ИЛ-1 (раИЛ-1). Сывороточные уровни ррФНО и раИЛ-1 коррелировали с показателями активности заболевания: положительно — с сывороточным уровнем неоптерина и отрицательно — с количеством CD4⁺ Т-лимфоцитов. В данном исследовании выявить значимую корреляцию между сывороточными уровнями АКТГ или кортизола и сывороточными уровнями ррФНО, раИЛ-1 и α -МСГ не удалось. Результаты этой работы позволяют предположить, что на поздних стадиях ВИЧ-инфекции может происходить срыв механизмов, регулирующих активность воспалительных цитокинов, в том числе тех из них, в которых основную роль играет α -МСГ.

Влияние нейроэндокринных факторов на профиль цитокинов, синтезируемых Т-лимфоцитами. Работы последних лет свидетельствуют, что при ВИЧ-инфекции происходит сдвиг профиля цитокинов, синтезируемых Т-хелперами, от Th1—в сторону Th2-типа. Уже на ранних стадиях заболевания, задолго до снижения количества CD4⁺ клеток, снижается продукция ими ИЛ-2 [22] и интерферона (ИФН) γ [49]. Выявлено значительное повышение синтеза цитокинов Th2-профиля и снижение продукции цитокинов Th1-профиля Т-клеточными клонами (ТКК), полученными от ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом [48]. Для исключения межличностных различий Meysaard et al. [48] обследовали двух пациентов, Т-клетки которых были получены до и после инфицирования ВИЧ. При этом было установлено, что процент ИЛ-2- и ИФН γ -продуцирующих клонов после инфицирования снизился, тогда как процент ИЛ-4-продуцирующих клонов, напротив, повысился. Более того,

цитокиновый профиль лимфоцитов периферической крови асимптотических ВИЧ-носителей смещается в сторону преобладания Th2-типа по мере прогрессирования заболевания [24]. В то же время мононуклеары периферической крови лиц, имевших контакт с ВИЧ, но оставшихся серонегативными, отвечают на стимуляцию антигенами оболочки ВИЧ по Th1-типу, т.е. выработкой ИЛ-2 [25], между тем как мононуклеары ВИЧ-инфицированных лиц при тех же условиях ИЛ-2 не продуцируют [23]. Наконец, в мононуклеарах периферической крови асимптотических ВИЧ-инфицированных наблюдались повышенный уровень мРНК для ИЛ-10 и самого ИЛ-10, являющегося одним из компонентов Th2-системы; при этом лица с более тяжелыми нарушениями Т-хелперной функции продуцировали большие количества ИЛ-10 [26]. Наряду с этим происходит пятикратное снижение продукции ИЛ-12 (цитокин Th1-профиля) мононуклеарами периферической крови асимптотических ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в ответ на стимуляцию *S. aureus* [20]. О наличии Th1→Th2 сдвига при ВИЧ-инфекции свидетельствует также снижение реакций кожной гиперчувствительности [15].

Преобладание Th2-системы при ВИЧ-инфекции может быть, прежде всего, результатом непосредственного влияния самого ВИЧ на Т-хелперы. Collette et al. [27] удалось продемонстрировать, что индуцированная вследствие активации Т-клеток экспрессия гена *nef* приводит к выраженному снижению продукции как ИЛ-2, так и ИФН γ , тогда как продукция ИЛ-4, ИЛ-9 и ИЛ-13 не изменяется. Сходный профиль продукции цитокинов наблюдался в независимых трансфицированных ТКК, экспрессирующих гены *nef* от различных изолятов ВИЧ, включая первичные клинические изоляты ВИЧ-1. Угнетение продукции Th1-цитокинов коррелировало с количеством белка *Nef* в трансфицированных клетках [27].

Однако непосредственным действием ВИЧ на Т-клетки причина Th1→Th2 сдвига не исчерпывается. С одной стороны, сдвиг затрагивает, очевидно, не только ВИЧ-инфицированные, но и неинфицированные клетки. С другой стороны, сдвиг не ограничивается снижением продукции Th1-цитокинов, одновременно наблюдается повышенная продукция Th2-цитокинов. Т-клетки, подвергнутые клональной рестрикции по антигену, сохраняют значительную гибкость в отношении профиля цитокинов, продуцируемых ими в ответ на стимуляцию антигеном. Какой именно профиль цитокинов будет секретировать Т-клетка, зависит от нескольких факторов, важнейшими из которых, помимо концентрации антигена и пути его введения, являются гормоны и цитокины, воздействующие на данную клетку. Так, ИЛ-1, синтез которого при ВИЧ-инфекции повышен, является костимулятором для Th2-, но не для Th1-клеток [75], что, по-видимому, связано с отсутствием рецепторов для ИЛ-1 на Th1-клетках [2]. Большинство эффектов ИЛ-1 осуществляется посредством простагландинов (ПГ) E_2 , синтез которых моноцитами/макрофагами

при ВИЧ-инфекции значительно повышен и коррелирует с нарушением функций CD4⁺ лимфоцитов [44]. Между тем показано, что ПГЕ₂ угнетает продукцию ИЛ-2 и ИФН γ Th1-клонами, но не затрагивает продукцию ИЛ-4 и ИЛ-5 Th2-клонами [9].

Особого внимания заслуживает влияние измененного при ВИЧ-инфекции гормонального статуса на профиль синтезируемых Т-клетками цитокинов. Здесь ключевую роль играют, по-видимому, система ГК/ДГЭА, а также α -МСГ. Экспериментальные работы последних лет показали, что ДГЭА играет важную роль в регуляции деятельности иммунной системы, в частности, повышает продукцию ИЛ-2 активированными мышинными и человеческими лимфоцитами [69]. Обработка экзогенным ДГЭА Т-клеток от больных СКВ восстанавливала нарушенную продукцию ИЛ-2 [70]. Лимфоциты мышей, которым был введен ДГЭА, продуцировали большие количества ИФН γ и меньшие количества ИЛ-4 и ИЛ-6, чем лимфоциты мышей, не получавших ДГЭА [41]. Таким образом, можно заключить, что ДГЭА оказывает влияние на профиль цитокинов, продуцируемых мононуклеарными лейкоцитами, сдвигая равновесие от Th2- в сторону Th1-клеток. С другой стороны, показано, что глюкокортикоиды (ГК) осуществляют обратный сдвиг. Так, у мышей, получавших ГК, выявляется отчетливое преобладание Т-клеток, продуцирующих ИЛ-4. Преобладающая продукция ИЛ-4 в ответ на митогенную стимуляцию наблюдается также *in vitro* после преинкубации нормальных лимфоидных клеток с ГК [29]. Поскольку ГК и ДГЭА имеют общие пути метаболизма, то баланс в системе ГК/ДГЭА (или нарушение этого баланса) может играть немаловажную роль в определении профиля цитокинов, продуцируемых примированными Т-лимфоцитами.

В отношении α -МСГ было показано, что он подавляет продукцию ИФН γ антиген-стимулированными Т-клетками лимфоузлов [71]. Кроме того, α -МСГ блокирует повышение продукции ИФН γ примированными Т-лимфоцитами лимфоузлов, вызванное анти-ИЛ-4 антителами, и в этом плане действует подобно ИЛ-4 [72]. Помимо этого, обработка антиген-презентирующих клеток α -МСГ и их последующая инкубация с антиген-стимулированными Т-клетками (которые не обрабатывались α -МСГ) приводит к значительному (на 60–70%) снижению продукции ИФН γ Т-клетками [72]. С другой стороны, α -МСГ избирательно индуцирует продукцию ИЛ-10 человеческими мононуклеарами периферической крови [11]. Внутривенная инъекция α -МСГ мышам также приводит к значительному повышению сывороточного уровня ИЛ-10 [10].

Таким образом, имеющее место при ВИЧ-инфекции повышение уровня кортизола и α -МСГ и снижение уровня ДГЭА могут служить одной из причин Th1→Th2 сдвига.

Влияние иммунных и нейроэндокринных факторов на течение ВИЧ-инфекции. Течение ВИЧ-инфекции в существенной степени зависит от интенсивности вирусной репликации в клетках-мишенях. Факторы, влия-

яющие на этот процесс, тем самым определяют и скорость прогрессирования заболевания. Показано, что воспалительные цитокины способны активировать латентную ВИЧ-инфекцию до продуктивной. Так, ИЛ-1 индуцирует экспрессию ВИЧ в хронически инфицированных клетках промоноцитарной линии U1; данный эффект угнетается рИЛ-1 и анти-ИЛ-1 антителами [56]. ФНО α активирует репликацию ВИЧ в хронически инфицированных ТКК [34]. ИЛ-6 индуцирует экспрессию ВИЧ в моноцитах [55]. При комбинированном воздействии цитокинов наблюдается эффект синергизма. Так, ИЛ-6 в сочетании с ФНО α [55] или с ИЛ-1 [56] индуцирует более интенсивную репликацию ВИЧ, чем каждый из цитокинов в отдельности. ФНО α в синергизме с гранулоцит/макрофаг-колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) стимулирует репликацию ВИЧ в альвеолярных макрофагах *in vitro* [43]. Обработка культур эпителиальных клеток и фибробластов ИЛ-6 и ФНО α повышает экспрессию CD4, абсорбцию ВИЧ на неинфицированных клетках и высвобождение инфекционных вирионов из инфицированных клеток [30].

Гормоны нейроэндокринной системы могут также контролировать репликацию ВИЧ. Так, ГК усиливают, а ДГЭА подавляет этот процесс в человеческих лимфоцитах и макрофагах [65]. ДГЭА и его синтетические аналоги, умеренно угнетая репликацию ВИЧ в ФГА-активированных лимфоцитах периферической крови, снижают синцитиеобразование, высвобождение белка p24 и накопление активности обратной транскриптазы [37]. Yang et al. [77] показали, что ДГЭА ингибирует реактивацию ВИЧ-инфекции в клетках лимфоцитарной линии АСН-2. Более того, ДГЭА подавляет цитопатический эффект ВИЧ в клеточной культуре МТ-2, инфицированной изолятом вируса, резистентным к азидотимидину [78].

На модели перевиваемых мышинных фибробластов, трансфицированных плазмидой, содержащей длинные концевые повторы (LTR, от англ. long terminal repeat) ВИЧ и хлорамфениколацетилтрансферазу в качестве индикаторной системы, было показано, что дексаметазон индуцирует экспрессию того, что находится под контролем вирусной LTR [35]. В остро инфицированных лимфоидных и моноцитотидных клеточных линиях кортизол и дексаметазон повышали экспрессию генов ВИЧ и продукцию вируса [68]. Дексаметазон может также индуцировать *in vitro* репликацию ВИЧ в нейронах, что сопровождается повышением в клетках продуктов вирусных генов и высвобождением в среду инфекционных дочерних вирионов [74]. Более того, индукция экспрессии ВИЧ наблюдается при синергическом воздействии на хронически и остро инфицированные клетки ГК и воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО α [16].

Th1→Th2 сдвиг, имеющий место при ВИЧ-инфекции, также может вести к интенсификации вирусной репликации и прогрессированию заболевания. При этом ведущая роль, по-видимому, принадлежит ИЛ-10.

Хотя сам по себе ИЛ-10 не только не усиливает, но даже подавляет репликацию ВИЧ в моноцитах/макрофагах [64], однако в синергизме с другими цитокинами, такими как ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и ГМ-КСФ (ситуация, реально имеющая место в ВИЧ-инфицированном организме), ИЛ-10 активирует экспрессию ВИЧ как в хронически инфицированных клетках U1, так и в остро инфицированных макрофагах [31]. Помимо этого, ИЛ-10 угнетает также антивирусный клеточный иммунитет, что осуществляется, по-видимому, путем подавления синтеза цитокинов Th1-системы, в частности ИЛ-12 [33]. Последний играет существенную роль в антивирусной защите при ВИЧ-инфекции, в частности, он усиливает цитотоксическую активность НК-клеток у ВИЧ-инфицированных на разных стадиях заболевания [66], а также *in vitro* восстанавливает нарушенный пролиферативный ответ Т-клеток от ВИЧ-инфицированных лиц на белки ВИЧ, аллоантигены и гесал-антигены [20]. Следовательно, ИЛ-10 может способствовать прогрессированию ВИЧ-инфекции двояко: усиливая вирусную репликацию и угнетая клеточно-опосредованный ответ на ВИЧ путем подавления Th1-системы.

Таким образом, индуцированное ВИЧ повышение синтеза воспалительных цитокинов ведет к ряду нейроэндокринных и нейроэндокринно-опосредованных иммунных изменений, конечным итогом которых является усиление репликации ВИЧ в клетках организма-хозяина. Анализ вышеприведенных данных позволяет сделать вывод, что хотя нейроэндокринные нарушения при ВИЧ-инфекции редко проявляются клинически, однако изменение взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем является немаловажным фактором, способствующим прогрессированию заболевания.

Поступила 20.11.96

ՄԻՎ ՎԱՐԱԿԻ ԺԱՍՏԱՆԱԿ ԻՄՈՒՆՈՅԻՆ-ՆՅԱՐԴԱՆԵՐԶԱՏԱԿԱՆ ՑԱՆՑԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԱՌԱՆՆԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ (ՁԵԿՈՒՑՈՒՄ 1)

Ա.Յ.Թորոսյան, Կ.Լ.Նահապետյան, Լ.Ս.Զոհրաբյան

Մարդու իմունային անբավարարության վիրուսով պայմանավորված վարակի (ՄԻՎ վարակի) ոլորտում կատարված հետազոտությունները ի հայտ են բերել իմունային-նյարդաներգատական ցանցի բազմաթիվ խանգարումներ, հատկապես ենթատեսաթումբ-հիպոֆիզ-մակերիկամային համակարգի գերակտիվացում, դեհիդրոէպիանդրոստերոնի շիճուկային մակարդակի նվազում եւ α -մելանոցիտ խթանող հորմոնի շիճուկային մակարդակի բարձրացում: Տվյալ խանգարումները պետք է վերագրվեն բորբոքային ցիտոկինների՝ ինտերլեյկին [ԻԼ] ԻԼ-1, ԻԼ-6 եւ ուռուցքների նեկրոզի α գործոնի բարձր քանակությունների ազդեցությանը արյան մեջ: Վերոհիշյալ նյարդաներգատական խանգարումները բորբոքային ցիտոկինների հետ մեկտեղ պայմանավորում են իմունային համակարգի երկրորդային խախտումները, մասնավորապես Th1 $\rightarrow$ Th2 տեղաշարժը, հակավիրուսային իմունիտետի նվազումը, ինչպես նաեւ վարակված բջիջներում ՄԻՎ-ի վերարտադրության ուժեղացումը: Ընդհանուր առմամբ, ՄԻՎ վարակի ժամանակ տեղի

ունեցող իմունային-նյարդաներգատական ցանցի խանգարումները նպաստում են իմունային անբավարարության զարգացմանը եւ հիվանդության առաջընթացին:

Ներկայացված հոդվածը հանդիսանում է ներածական մաս՝ իմունային-նյարդաներգատական ցանցի ցիտոկինների և դեֆինտերացման տեսության համար, որը հեղինակների կողմից կներկայացվի Չեկուցում II-ում:

PECULIARITIES OF IMMUNE-NEUROENDOCRINE ABNORMALITIES IN HIV INFECTION (REPORT I)

A.Ts.Torossian, K.L.Nahapetyan, L.S.Zohrabian

A number of investigations carried out during the past decade have provided strong evidence of a panoply of subtle endocrine abnormalities in HIV-infected subjects and AIDS patients, including hyperactivity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis with hypercorticism and decrease of adrenal androgens as well as elevation of serum levels of α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH). Some of these abnormalities, particularly low serum dehydroepiandrosterone (DHEA), highly correlate with disease progression to overt AIDS. The reported alterations in endocrine function should be attributed to the influence of proinflammatory cytokines — interleukin (IL) IL-1, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF) α , which can cause hypercorticism by stimulating hypothalamic CRH and pituitary ACTH release as well as directly stimulate adrenal cortex to secrete cortisol. Proinflammatory cytokines are also known to suppress DHEA production and action by a number of indirect mechanisms and to contribute to α -MSH release. It is of note that IL-1, IL-6, and TNF α have been shown to be increased in serum of HIV-infected people during all stages of disease. The above mentioned endocrine dysfunctions acting synergistically with proinflammatory cytokines cause secondary immune alterations such as Th1→Th2 switch and collapse of antiviral immunity as well as induce and facilitate HIV replication in infected cells. Thus, disturbances of the immune-neuroendocrine network seen in AIDS are the major cause of the immunodepressive process and disease progression.

Presented article is the introductive part for the theory of the cytokinergic desintegration of immune-neuroendocrine network which will be put forward by the authors in Report II.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В. В. Интеграция иммунной и нервной систем. Новосибирск, 1991.
2. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунол., 1995, 3, с.30.
3. Abbott M., Khoo S.H., Hammer M.R., Wilkins E.G. Prevalence of cortisol deficiency in late HIV disease. J. Infect., 1995, 31: 1-4.

4. *Ameaglio F., Capobianchi M.R., Castilletti C. et al.* Recombinant gp120 induces IL-10 in resting peripheral blood mononuclear cells: correlation with the induction of other cytokines. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994, 95: 455-8.
5. *Aukrust P., Liabakk N.-B., Møller F. et al.* Serum levels of tumor necrosis factor α (TNF α) and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type 1 infection - correlations to clinical, immunologic, and virologic parameters. *J. Infect. Dis.*, 1994, 169: 420-4.
6. *Azar S.T., Melby J.C.* Hypothalamic-pituitary-adrenal function in non-AIDS patients with advanced HIV infection. *Am. J. Med. Sci.*, 1993, 305: 321-5.
7. *Bélec L., Meillet D., Hernvann A. et al.* Differential elevation of circulating interleukin-1 β , tumor necrosis factor α , and interleukin-6 in AIDS-associated cachectic states. *Clin. Diag. Lab. Immunol.*, 1994, 1: 117-20.
8. *Bernton E.W., Beach J.E., Holeday J.W. et al.* Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. *Science*, 1987, 238: 519-21.
9. *Betz M., Fox B.S.* Prostaglandin E₂ inhibits production of Th1 lymphokines but not Th2 lymphokines. *J. Immunol.*, 1991, 146: 108-13.
10. *Grabbe S., Bhardwaj R.S., Mahnke K. et al.* Alpha-Melanocyte-stimulating hormone induces hapten-specific tolerance in mice. *J. Immunol.*, 1996, 156: 473-8.
11. *Bhardwaj R.S., Aragane Y., Becher E. et al.* Alpha-melanocyte stimulating hormone differentially regulates IL-10 by human peripheral blood mononuclear cells. *J. Invest. Dermatol.*, 1994, 102: 586.
12. *Biglino A., Limone P., Forno B. et al.* Altered adrenocorticotropin and cortisol response to corticotropin-releasing hormone in HIV-1 infection. *Eur. J. Endocrinol.*, 1995, 133: 173-9.
13. *Blalock J.E.* A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.*, 1989, 69: 1-32.
14. *Blalock J.E.* The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol. Today*, 1994, 15: 504-11.
15. *Blatt S.P., Hendrix C.W., Butzin C.A. et al.* Delayed type hypersensitivity skin testing predicts progression to AIDS in HIV-infected patients. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119: 177.
16. *Bressler P., Poli G., Justement J.S. et al.* Glucocorticoids synergize with tumor necrosis factor α in the induction of HIV expression from chronically infected promonocytic cell line. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 1993, 9: 547.
17. *Catania A., Airaghi L., Manfredi M.G. et al.* Proopiomelanocortin-derived peptides and cytokines: relations in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1993, 66: 73-9.
18. *Catania A., Manfredi M.G., Airaghi L. et al.* Plasma concentration of cytokine antagonists in patients with HIV infection. *Neuroimmunomodulation*, 1994, 1: 42-9.
19. *Ceriani G., Macaluso A., Catania A., Lipton J.M.* Central neurogenic antiinflammatory action of alpha-MSH: modulation of peripheral inflammation induced by cytokines and other mediators of inflammation. *Neuroendocrinology*, 1994, 59: 138-43.
20. *Chehimi J., Starr S.E., Frank I. et al.* Impaired interleukin 12 production in human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Exp. Med.*, 1994, 179: 1361-6.
21. *Christeff N., Gharakhanian S., Thobie N. et al.* Evidence for changes in adrenal and testicular steroids during HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 1992, 5: 841-6.
22. *Clerici M., Via C.S., Lucey D.R. et al.* Functional dichotomy of CD4⁺ T helper lymphocytes in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *Eur. J. Immunol.*, 1991, 21: 665.
23. *Clerici M., Hakim F.T., Venzon D.J. et al.* Changes in interleukin-2 and interleukin-4 production in asymptomatic, human immunodeficiency virus-seropositive individuals. *J. Clin. Invest.*, 1993, 91: 759-65.
24. *Clerici M., Shearer G.M.* A Th1 $\rightarrow$ Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol. Today*, 1993, 14: 107-11.
25. *Clerici M., Levin J.M., Kessler H.A. et al.* HIV-specific T-helper activity in seronegative health care workers exposed to contaminated blood. *JAMA*, 1994, 271: 42-6.

26. Clerici M., Wynn T.A., Berzofsky J.A. et al. Role of interleukin-10 in T helper cell dysfunction in asymptomatic individuals infected with the human immunodeficiency virus. *J. Clin. Invest.*, 1994, 93: 768-75.
27. Collette Y., Chang H.-L., Cerdan C. et al. Specific Th1 cytokine down-regulation associated with primary clinically derived human immunodeficiency virus type 1 *nef* gene-induced expression. *J. Immunol.*, 1996, 156: 360-70.
28. Daynes R.A., Robertson B.A., Cho B.-H. et al. α -Melanocyte-stimulating hormone exhibits target cell selectivity in its capacity to affect interleukin 1-induced responses *in vivo* and *in vitro*. *J. Immunol.*, 1987, 139: 103-9.
29. Daynes R.A., Araneo B.A. Contrasting effects of glucocorticoids on the capacity of T cells to produce the growth factors interleukin-2 and interleukin-4. *Eur. J. Immunol.*, 1989, 19: 2319.
30. Dolei A., Serra C., Arca M.V. et al. Mutual interactions between HIV-1 and cytokines in adrenal cells during acute infection. *Arch. Virol.*, 1994, 134: 157-68.
31. Finnegan A., Roebuck K.A., Nakai B.E. et al. IL-10 cooperates with TNF- α to activate HIV-1 from latently and acutely infected cells of monocyte/macrophage lineage. *J. Immunol.*, 1996, 156: 841-51.
32. Findling J.W., Buggy B.P., Gilson I.H. et al. Longitudinal evaluation of adrenocortical function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79: 1091-6.
33. Fiorentino D.F., Zlotnik A., Vieira P. et al. IL-10 acts on the antigen-presenting cells to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J. Immunol.*, 1991, 146: 3444-51.
34. Folks T.M., Clouse K.A., Justement J. et al. Tumor necrosis factor α induces expression of human immunodeficiency virus in a chronically infected T-cell clone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86: 2365.
35. Furth P.A., Westphal H., Hennighausen L. Expression from the HIV-LTR is stimulated by glucocorticoids and pregnancy. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 1990, 6: 553-60.
36. Gallials V., Lacour J.P., Perrin C. et al. Acral hyperpigmented macules and longitudinal melanonychia in AIDS patients. *Br. J. Dermatol.*, 1992, 126: 387-91.
37. Henderson E., Yang J.Y., Schwartz A. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and synthetic DHEA analogs are modest inhibitors of HIV-1 IIIB replication. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 1992, 8: 625-31.
38. Herbein G., Keshav S., Collin M. et al. HIV-1 induces tumor necrosis factor and IL-1 gene expression in primary human macrophages independent of productive infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994, 95: 442-9.
39. Honour J.W., Schneider M.A., Miller R.F. Low adrenal androgens in men with HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Horm. Res.*, 1995, 44: 35-9.
40. Jacobson M.A., Fusaro R.E., Galmarini M., Lang W. Decreased serum dehydroepiandrosterone is associated with an increased progression of human immunodeficiency virus infection in men with CD4 cell counts of 200-499. *J. Infect. Dis.*, 1991, 164: 864-8.
41. Kim H.R., Ryu S.Y., Kim H.S. et al. Administration of dehydroepiandrosterone reverses the immune suppression induced by high dose antigen in mice. *Immunol. Invest.*, 1995, 24: 583-93.
42. Laudat A., Blum L., Guehot J. et al. Changes in systemic gonadal and adrenal steroids in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected men: relationship with the CD4 cell counts. *Eur. J. Endocrinol.*, 1995, 133: 418-24.
43. Lebargy F., Branellec A., Deforges L. et al. HIV-1 in human alveolar macrophages from infected patients is latent *in vivo* but replicates after *in vitro* stimulation. *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.*, 1994, 10: 72-8.
44. Longo N., Zabay J.M., Sempere J.M. et al. Altered production of PGE₂, IL-1 β and TNF- α by peripheral blood monocytes from HIV-positive individuals at early stages of HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 1993, 6: 1017-23.
45. Lortholary O., Christeff N., Casassus Ph. et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal function in human immunodeficiency virus-infected men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81: 791-6.

46. Lyson K., McCann S.M. Alpha-melanocyte-stimulating hormone abolishes IL-1 and IL-6-induced corticotropin-releasing factor release from the hypothalamus *in vitro*. *Neuroendocrinology*, 1993, 58: 191-5.
47. Merenich J.A., McDermott M.T., Asp A.A. et al. Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 70: 566-71.
48. Meynard L., Otto S.A., Keet I.P.M. et al. Changes in cytokine secretion patterns of CD4⁺ T-cell clones in human immunodeficiency virus infection. *Blood*, 1994, 84: 4262-8.
49. Murrey H.W., Scavuzzo D.A., Kelly C.D. et al. T4⁺ cell production of interferon gamma and the clinical spectrum of patients at risk for and with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Int. Med.*, 1988, 148: 1613.
50. Oberfield S.E., Kairam R., Bakshi S. et al. Steroid response to adrenocorticotropin stimulation in children with human immunodeficiency virus infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 70: 578-81.
51. Oberfield S.A., Cowan L., Levine L.S. et al. Altered cortisol response and hippocampal atrophy in pediatric HIV disease. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 1994, 7: 57-62.
52. Parker L.N., Levin E.R., Lifrak E.T. Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60: 947-52.
53. Perlstein R.S., Mougey E.H., Jackson W.E., Neta R. Interleukin-1 and interleukin-6 act synergistically to stimulate the release of adrenocorticotropin hormone *in vivo*. *Lymphokine Cytokine Res.*, 1991, 10: 141-6.
54. Perlstein R.S., Whitnall M.H., Abrams J.S. et al. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide *in vivo*. *Endocrinology*, 1993, 132: 946-52.
55. Poll G., Bressler P., Kinter A. et al. Interleukin 6 induces human immunodeficiency virus expression in infected monocytic cells alone and in synergy with tumor necrosis factor α by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J. Exp. Med.*, 1990, 172: 151.
56. Poll G., Kinter A.L., Fauci A.S. Interleukin 1 induces expression of the human immunodeficiency virus alone and in synergy with interleukin 6 in chronically infected U1 cells: inhibition of inductive effects by the interleukin 1 receptor antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91: 108.
57. Rajora N., Ceriani G., Catania A. et al. Alpha-MSH production, receptors, and influence on neopterin in a human monocyte/macrophage cell line. *J. Leukoc. Biol.*, 1996, 59: 248-53.
58. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329: 1246-53.
59. Roh M.S., Drazenovich K.A., Barbose J.J. et al. Direct stimulation of the adrenal cortex by interleukin-1. *Surgery*, 1987, 102: 140-6.
60. Salas M.A., Evans S.W., Levell M.J., Whicher J.T. Interleukin-6 and ACTH act synergistically to stimulate the release of corticosterone from adrenal gland cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 1990, 79: 470-3.
61. Sapolsky R., Krey L.C., McEwen B.S. Stress down-regulates corticosterone in a site-specific manner in the brain. *Endocrinology*, 1984, 114: 287-92.
62. Sapolsky R., Krey L.C., McEwen B.S. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: Implications for aging. *J. Neurosci.*, 1985, 5: 1222-7.
63. Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G. et al. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*, 1987, 238: 522-4.
64. Saville M.W., Taka K., Folt A. et al. Interleukin-10 suppresses human immunodeficiency virus-1 replication *in vitro* in cells of the monocyte/macrophage lineage. *Blood*, 1994, 83: 3591.
65. Schinazi R.F., Eriksson B.F.N., Arnold B. et al. Effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) in lymphocytes and macrophages infected with HIV-1 [abstract MCP55]. In: Abstracts of the V International Conference on AIDS, Montreal, 1989.
66. Sirlanni M.C., Anstotegui I.J., Aluti F., Wigzell H. Natural killer cell stimulatory factor (NKSF)/IL-12 and cytolytic activities of PBL/NK cells from human immunodeficiency virus type-1 infected patients. *Scand. J. Immunol.*, 1995, 40: 83-6.

67. Smith E.M., Hughes T.K. Jr., Hashemi F., Stefano G.B. Immunosuppressive effects of corticotropin and melanotropin and their possible significance in human immunodeficiency virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89: 782-6.
68. Soudeyns H., Geleziunas R., Shyamala G. et al. Identification of a novel glucocorticoid response element within the genome of the human immunodeficiency virus type 1. *Virology*, 1993, 194: 758-68.
69. Suzuki T., Suzuki N., Daynes R.A., Engleman E.G. Dehydroepiandrosterone enhances IL-2 production and cytotoxic effector function of human T cells. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1991, 61 (2, Pt. 1): 202-11.
70. Suzuki T., Suzuki N., Engleman E.G. et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, 99: 251-5.
71. Taylor A.W., Streilein J.W., Cousins S.W. Identification of alpha-melanocyte-stimulating hormone as a potential immunosuppressive factor in aqueous humor. *Curr. Eye Res.*, 1992, 11: 1199-206.
72. Taylor A.W., Streilein J.W., Cousins S.W. Alpha-melanocyte-stimulating hormone suppresses antigen-stimulated T cell production of gamma-interferon. *Neuroimmunomodulation*, 1994, 1: 188-94.
73. Villette J.M., Bourtin P., Doinel C. et al. Circadian variations in plasma levels of hypophyseal, adrenocortical and testicular hormones in men infected with human immunodeficiency virus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 70: 572-7.
74. Volsky D.J., Kim H., Sinangil F. et al. Latent/inducible infection of human neural cells with HIV-1. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 1990, 6: 105-6.
75. Weaver C.T., Hawrylowicz C.M., Unanue E.R. T helper cell subsets require the expression of distinct costimulatory signals by antigen-presenting cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85: 8181.
76. Weiss J.M., Sundar S.K., Cierpial M.A., Ritchie J.C. Effects of interleukin-1 infused into brain are antagonized by alpha-MSH in a dose-dependent manner. *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 192: 177-9.
77. Yang J.Y., Schwartz A., Henderson E.E. Inhibition of HIV-1 latency reactivation by dehydroepiandrosterone (DHEA) and an analog of DHEA. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 1993, 9: 747-54.
78. Yang J.Y., Schwartz A., Henderson E.E. Inhibition of 3'-azido-3'-deoxythymidine-resistant HIV-1 infection by dehydroepiandrosterone *in vitro*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 201: 1424-32.
-