

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.82/83 - 612.017.1

**ЦИТОКИНЕРГИЧЕСКАЯ ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ
ИММУНО-НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СЕТИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ***(сообщение II)**

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

*/НИЗ МЗ РА, Республиканский центр по контролю и профилактике
СПИДа/**370051 Ереван, ул. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: ВИЧ, СПИД, иммунология, эндокринология, цитокины, гормоны

I. Постановка вопроса

Дезинтеграция иммуно-нейроэндокринных взаимоотношений при тяжелых заболеваниях традиционно рассматривалась в плане "вторичных" процессов патогенеза основного заболевания. Более того, снижение уровня надпочечниковых андрогенов признавалось адаптивной реакцией, связанной с дискоординацией Т-зависимых иммунных структур. Вместе с тем в литературе накоплены данные, позволяющие раскрыть гораздо большую значимость нарушений иммуно-нейроэндокринной сети (ИНЭС) в определении status morbi, последующего его развития, в определении в целом состояния организма и исхода заболевания.

В данной работе представлена теория, предлагающая рассматривать патогенетическую роль цитокинов в дезинтеграции ИНЭС в качестве одного из ведущих звеньев танатогенеза организма.

Отказ от утверждений "вторичности" и переход к рассмотрению указанной дезинтеграции как важнейшего механизма в развитии патологии и танатогенеза — это не только следствие соответствующих интенсивных разработок (естественный этап расширяющихся представлений), но и принципиально новая ступень в целостной интерпретации накопившегося экспериментального и клинического материала. Расширение понятия танатогенеза и выявление необратимости ряда иммуно-нейроэндокринных нарушений и связанных с ними жизненно важных функ-

* Сообщение I см. N 1-2, 1997.

ций делают возможным и необходимым разработку теории взаимосвязанных дисфункций и структурных повреждений ИНЭС. Теория должна адекватно отразить основные пути слома и дискоординации наиболее существенных сторон иммуно-нейроэндокринных взаимоотношений, обуславливающих нарушение целостности и жизнеспособности организма.

II. Дестабилизация ИНЭС как необходимое условие адекватного реагирования организма на изменение условий среды

Интенсивные исследования, проведенные за последнее десятилетие на стыке иммунологии и нейроэндокринологии, выявили важнейшую роль иммунной и нейроэндокринной систем в восприятии стимулов внешней среды и обеспечении целостного (интегрального) и адекватного реагирования организма на эти стимулы. При этом каждая из названных систем специализирована на восприятии определенной группы стимулов, которые не распознаются другой системой, и наоборот. Так, нейроэндокринная система распознает физические, химические, эмоциональные стимулы, тогда как иммунная система — стимулы, идущие от антигенов, микроорганизмов и т.п. Эти стимулы можно обозначать как нейроопосредованные и иммуноопосредованные. Особенно важен факт теснейшей интеграции иммунной и нейроэндокринной систем с образованием регуляторной ИНЭС [10]. Данная интеграция обеспечивается за счет наличия постоянных двусторонних информационных потоков между этими системами с использованием цитокинов, стероидных и пептидных гормонов и других молекул в качестве информационных посредников. Прерывание этих потоков ведет к разобщению (дзинтеграции) иммунной и нейроэндокринной систем и как следствие — к рассогласованию деятельности всех систем организма и, в конечном итоге, к его гибели. Таким образом, дзинтеграция ИНЭС является начальным этапом танатогенеза организма.

Поскольку ВИЧ принадлежит к числу иммуноопосредованных стимулов, то в дальнейшем изложении будут рассматриваться процессы, развивающиеся в организме при воздействии именно этой группы стимулов.

Воздействие иммуноопосредованного (равно как и нейроопосредованного) стимула вызывает сдвиг равновесия между различными компонентами иммунной и нейроэндокринной систем с изменением как внутри-, так и межсистемных взаимоотношений, т.е. происходит по существу *дестабилизация* ИНЭС (нарушение иммуно-нейроэндокринного гомеостаза). В частности, при ВИЧ-инфекции уже на самых ранних стадиях выявляется активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) с повышенной продукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола и одновременным угнетением продукции дегидроэпандростерона (ДГЭА) и его сульфата (ДГЭА-С) [35,67]. Вместе с

тем наблюдается развитие компенсированного гипотиреозидизма со снижением базового уровня трийодтиронина (Т3) и свободного тироксина и повышением уровня тиреоид-связывающего глобулина [34]. На более поздних стадиях заболевания, наряду с прогрессированием указанных нарушений, выявляется гипогонадизм с понижением уровня общего и свободного тестостерона, а также дигидротестостерона [35,70]. Следует особо отметить повышение продукции α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ), являющегося одним из ключевых регуляторов ИНЭС [14]. Наряду с этим происходит сдвиг в системе Т-хелперов от Th1- в сторону Th2-типа; при этом повышается продукция интерлейкинов (ИЛ)- 4, 5, 6, 10 и снижается продукция ИЛ-2, интерферона (ИФН) γ и ИЛ-12 [16]. Дестабилизация ИНЭС, по-видимому, биологически оправдана, т.к. позволяет обеспечить адекватное реагирование организма на изменение условий существования.

Закономерно возникает вопрос о причинах и механизме развития дестабилизации ИНЭС. Анализ накопленных экспериментальных данных позволяет придать особое значение системе (комплексу) воспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6 и фактору некроза опухолей (ФНО) α , выделяемых клетками моноклеарной фагоцитарной системы (МФС), и считать их основным пусковым фактором дестабилизации ИНЭС. В пользу индуктивной роли воспалительных цитокинов можно привести следующие аргументы.

1. Продукция воспалительных цитокинов клетками МФС хронологически является, по-видимому, наиболее ранней реакцией организма на воздействие иммуноопосредованного стимула. В частности, при ВИЧ-инфекции повышение сывороточного уровня ИЛ-1 обнаруживается уже на стадии острой сероконверсии до возникновения нейроэндокринных и иммунных нарушений [56]. Секретция воспалительных цитокинов происходит в процессе презентации антигена активированными клетками МФС и является необходимым этапом развития воспалительных и иммунных реакций, обеспечивая процессы межклеточной кооперации в ходе нормального иммунного ответа.

2. Воспалительные цитокины индивидуально либо в сочетании друг с другом способны обуславливать все описанные при ВИЧ-инфекции нейроэндокринные изменения путем воздействия на гипоталамические и гипофизарные структуры и, что особенно важно, непосредственно на периферические эндокринные железы. Так, воспалительные цитокины могут активировать ГНЗ путем усиления продукции кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), АКТГ, а также путем прямого повышения синтеза кортизола надпочечниками [7,24,29,72]. Поскольку кортизол и ДГЭА имеют общие источники происхождения и частично общие рецепторы, то гиперпродукция кортизола приводит к подавлению продукции ДГЭА и угнетению эффектов последнего на клетки-мишени [37,43]. Воспалительные цитокины также подавляют гипоталамо-гипофизарно-

тиреоидную систему путем снижения поглощения йода щитовидной железой, накопления в ней цАМФ, синтеза и секреции тиреоглобулина, угнетения гликозилирования тиреоид-стимулирующего гормона (ТСГ) (что снижает его биологическую активность) и подавления ответа щитовидной железы на ТСГ [32,41]; они также могут подавлять стероидогенез в половых железах и угнетать секрецию гонадотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе [3,55], усиливать синтез и секрецию α -МСГ как в гипофизе, так и в моноцитах [28,48]. Вышеизложенные факты дают основание считать воспалительные цитокины основными посредниками между иммунной и нейроэндокринной системами, обеспечивающими вовлечение нейроэндокринной системы в целостный ответ организма на те стимулы внешней среды, которые ею непосредственно не воспринимаются.

3. Хотя ВИЧ способен инфицировать некоторые клетки нейроэндокринной системы, однако нет оснований считать, что он мог бы самостоятельно обусловить весь комплекс описанных при ВИЧ-инфекции эндокринных нарушений, в особенности связанных с активацией гормонального синтеза. Так, Barboza et al. [5], описавшие ВИЧ-инфекцию клеток коры надпочечников *in vitro*, не смогли выявить соответствующих изменений стероидогенеза.

Следовательно, можно полагать, что воспалительные цитокины являются первичными эффекторами дестабилизации ИНЭС. Основная их функция состоит в запуске реакций воспаления и иммунитета (что отражено в их названии). Потенциальная опасность этих реакций для жизнедеятельности организма обусловила необходимость эволюционного развития мощных механизмов отрицательной обратной связи, предназначение которых состоит в ограничении воспалительных и иммунных реакций и недопущении их перерастания в иммунопатологические. В свете последних данных такая *отрицательная обратная регуляция* системы воспалительных цитокинов предстает в следующем виде.

Уровень I – ИЛ-6, 10, 13, трансформирующий фактор роста (ТФР) β . Все эти цитокины выделяются моноцитами/макрофагами. ИЛ-6, сам будучи воспалительным цитокином, хронологически продуцируется несколько позже, чем ФНО α и ИЛ-1, и способен ингибировать их синтез, а также подавлять некоторые стимулирующие эффекты ИЛ-1, в частности, индукцию синтеза простагландина (ПГ) E_2 . Он также оказывает не прямое супрессирующее влияние путем усиления секреции природных антагонистов ИЛ-1 и ФНО α [1]. Мощными и разносторонними ингибиторами системы воспалительных цитокинов являются также ИЛ-10, ИЛ-13 и ТФР β . Здесь важно отметить, что ФНО α индуцирует продукцию ИЛ-10, который резко подавляет синтез воспалительных цитокинов, а позднее оказывает отрицательное ауторегулирующее действие на свою собственную секрецию [1].

Уровень II — глюкокортикоиды (ГК) и α -МСГ. Усиление секреции этих гормонов и соответственно повышение их сывороточного уровня является следствием активирующего действия воспалительных цитокинов на все уровни ГГНС и на клетки аденогипофиза, синтезирующие α -МСГ.

Последний может также продуцироваться моноцитами под воздействием ИЛ-6 и ФНО α [48]. Как ГК, так и α -МСГ осуществляют важные иммуномодуляторные функции, выражающиеся в ограничении и угнетении компонентов иммунных реакций, в том числе и системы воспалительных цитокинов. Причем если ГК осуществляют свое действие на уровне угнетения транскрипции генов соответствующих цитокинов, то α -МСГ, по-видимому, ингибирует эффекты цитокинов на клетки-мишени [13].

Уровень III — ИЛ-4. Данный цитокин секретируется Т-клетками в результате возникающего при дестабилизации ИНЭС сдвига в системе Т-хелперов от Th1- в сторону Th2-типа. Его ингибирующее действие на воспалительные цитокины сходно с таковым ТФР β , ИЛ-10 и особенно ИЛ-13.

Существование мощных механизмов отрицательной обратной регуляции дает возможность вновь стабилизировать ИНЭС на несколько ином уровне, установить новый иммуно-нейроэндокринный гомеостаз (иммуно-нейроэндокринный баланс), несущий память (отпечаток, след) о взаимодействии организма с иммуноопосредованным стимулом. В результате обеспечивается адекватность как иммунных, так и нейроэндокринных реакций организма на изменение среды и предотвращается их перерастание в соответствующие патологические реакции.

III. Основные блоки и пути дезинтеграции ИНЭС при ВИЧ-инфекции

А. Воспалительные цитокины как инициаторы дезинтеграции ИНЭС

Характерным патогенетическим признаком ВИЧ-инфекции является то, что несмотря на усиленную продукцию негативных регуляторов, повышенный уровень воспалительных цитокинов не только не возвращается к норме, но и продолжает персистировать на протяжении всего заболевания вплоть до его терминальной стадии. На основании этого факта представляется возможным констатировать глобальное нарушение (слом) механизмов отрицательной обратной регуляции активности воспалительных цитокинов. Это может происходить по причине того, что ВИЧ в макрофагах не подвергается киллингу, остается жизнеспособным и поддерживает макрофаг в состоянии постоянной активации, выражающейся синтезом воспалительных цитокинов. Другой возможной причиной является нарушение рецепции ГК инфицированными макрофагами, что отражено в литературе [39]. Важно отметить, что цитокины сами по себе могут быть одной из причин отмены глюкокортикоидного эффекта, т.к. показано, что индивидуальные цитокины и в особенности

их сочетания угнетают и полностью блокируют действие ГК на Т-лимфоциты, а также вызывают нарушения глюкокортикоидных рецепторов, весьма сходные с таковыми у ВИЧ-инфицированных лиц [4,31]. Постоянно повышенный уровень кортизола при ВИЧ-инфекции отрицательно сказывается на гиппокампе, подавляющем активность ГНС. Вследствие хронического влияния повышенного уровня кортизола происходит сначала снижение количества кортизоловых рецепторов в гиппокампе [52], а затем и гибель нейронов гиппокампа [51]. В результате наряду с постоянным стимулирующим влиянием воспалительных цитокинов снижается ингибирующее влияние гиппокампа на ГНС. Процесс принимает при ВИЧ-инфекции очертания порочного круга. У ВИЧ-инфицированных детей с повышенным уровнем базового и АКТГ-стимулированного кортизола выявлена атрофия гиппокампа по данным компьютерной томографии [40].

Слом механизмов отрицательной обратной регуляции системы воспалительных цитокинов означает по существу разобщение двусторонней коммуникации иммунной и нейроэндокринной систем и знаменует переход от дестабилизации ИНЭС к ее *дезинтеграции*. Признавая за воспалительными цитокинами основную посредническую миссию во взаимодействии иммунной и нейроэндокринной систем, на основании вышеприведенных данных представляется обоснованным считать их одним из основных дезинтегрирующих факторов иммунно-нейроэндокринных взаимоотношений при ВИЧ-инфекции и выдвинуть положение о *цитокинергической дезинтеграции ИНЭС*.

В свете вышесказанного следует переоценить роль моноцитов/макрофагов в патогенезе ВИЧ-инфекции и рассматривать их не только как резервуар и разносчик ВИЧ в инфицированном организме, но также (и главным образом) как ключевую клетку в процессе цитокинергической дезинтеграции ИНЭС. Это, однако, не означает, что МФС и продуцируемые ею воспалительные цитокины должны рассматриваться как единственный пусковой фактор названной дезинтеграции. Нельзя исключить возможность существования других параллельных пусковых процессов. Так, в ЦНС показано существование параллельной МФС системы астроцитов, которые способны синтезировать ИЛ-1 и ИЛ-6, процессировать и презентировать антигены [22,23,68]. Поскольку астроциты могут быть инфицированы ВИЧ [50,65], то можно предположить, что эти клетки играют немаловажную роль в повышении внутримозгового уровня воспалительных цитокинов и активации гипоталамических и гипофизарных структур. Для подтверждения этого можно привести исследование Sundar et al. [61], показавших, что введение рекомбинантного белка ВИЧ gp120 в мозговые желудочки крыс индуцирует повышение активности ИЛ-1 в ткани мозга с одновременным повышением уровня кортизола в плазме крови. Однако внутривенное введение gp120 не приводило к повышению активности ИЛ-1 в плазме или в ткани мозга. Эти

данные подчеркивают важное значение синтеза и высвобождения ИЛ-1 резидентными клетками мозга, причем наиболее вероятными кандидатами на эту роль представляются астроциты.

Следует подчеркнуть "устойчивость" цитокинергического пускового механизма. Она обеспечивается, с одной стороны, тем, что каждый из воспалительных цитокинов ауто- и паракринным образом стимулирует свою собственную продукцию и продукцию двух других цитокинов (за исключением ИЛ-6, который, как уже упоминалось, подавляет синтез ИЛ-1 и ФНО α) [15]. С другой стороны, нельзя упускать из виду положительную обратную регуляцию синтеза воспалительных цитокинов со стороны β -эндорфина. Цитокинергическое повышение уровня КРГ может индуцировать продукцию β -эндорфина как гипофизом, так и лимфоидными клетками [57]. Высвобождение β -эндорфина из лимфоцитов происходит также под влиянием бактериального липополисахарида и вирусов, в том числе ВИЧ [6,57]. Вместе с тем *in vitro* показана способность β -эндорфина потенцировать gp120-индуцированный синтез ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α клетками периваскулярной микроглии, являющимися частью МФС [62]. Необходимо отметить, что, помимо положительной обратной регуляции цитокинергического пускового механизма, β -эндорфин способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции путем трансактивации промотора ВИЧ и реактивации латентной инфекции в микроглиальных клетках [62]. Повышение концентрации β -эндорфина в культурах ФГА-активированных лимфоцитов от ВИЧ-инфицированных лиц коррелирует с прогрессированием заболевания [6].

Учитывая двусторонний характер иммуно-нейроэндокринной коммуникации, следует подчеркнуть, что цитокинергические нейроэндокринные нарушения в свою очередь воздействуют как на систему цитокинов, так и на иммунную систему в целом, вызывая характерные для ВИЧ-инфекции иммунные нарушения. Для уточнения взаимосвязей опосредованного и непосредственного путей цитокинергического влияния рассмотрим нейроэндокринные эффекты на некоторые компоненты иммунной системы.

Б. Нейроэндокринное "давление" на иммунную систему

Как было отмечено выше, при ВИЧ-инфекции происходит сдвиг профиля цитокинов, синтезируемых Т-хелперами, от Th1- в сторону Th2-типа. К этому может приводить множество путей. Так, связывание белка gp120 с молекулой CD4 на неинфицированных клетках и экспрессия генов ВИЧ в инфицированных клетках приводит к выраженному угнетению продукции Th1-цитокинов [17,30]. Костимуляторами для Th2- (но не для Th1-) клеток является ИЛ-1 и его посредник при воздействии на клетки-мишени — ПГЕ₂ [8,33,71]. Особое значение следует придать "давлению", оказываемому на Th1-/Th2-систему со стороны цитокинергических сдвигов в нейроэндокринной системе. Установленное при

ВИЧ-инфекции повышение продукции ГК и α -МСГ наряду со снижением ДГЭА однонаправленно стимулирует Th2- и подавляет Th1-систему [9,18,63,64]. Th1→Th2 сдвиг, с одной стороны, угнетает клеточный иммунитет, являющийся наиболее эффективным механизмом противовирусной защиты; с другой стороны, Th2-цитокины в сочетании с воспалительными цитокинами усиливают репликацию ВИЧ в инфицированных клетках.

Важное место в цитокинергической дезинтеграции ИНЭС следует отвести поражению тимуса, который в настоящее время рассматривается не только как центральный орган иммуногенеза, но и как одно из ключевых звеньев иммуно-нейроэндокринного взаимодействия [59]. Инволюция тимуса, являющаяся одним из характерных патоморфологических изменений при ВИЧ-инфекции [54], может обуславливаться непосредственно ВИЧ, который способен инфицировать тимоциты и эпителиальные тимические клетки и активно реплицироваться в тимоцитах [49,53,60,66]. Наряду с этим следует придать особое значение цитокинергическим путям тимической инволюции. Прежде всего, сами воспалительные цитокины, в частности ФНО, способны в экспериментальных условиях вызывать острую инволюцию вилочковой железы [27]. Далее, цитокинергическая активация ГГНС приводит к хроническому повышению сыровоточного уровня кортизола, являющегося одним из наиболее мощных биологических индукторов инволюции тимуса. Здесь важно отметить, что при ВИЧ-инфекции наблюдается, главным образом, снижение числа двойных позитивных (CD4+, CD8+) тимоцитов [38], которые особенно чувствительны к ГК. Наконец, имеющий место при ВИЧ-инфекции цитокинергический гипотиреозидизм также вносит свой вклад, т.к. показано развитие тимической инволюции при экспериментальном гипотиреозидизме и восстановление функции тимуса при заместительной терапии тироксином [2,20]. Таким образом, тимус играет существенную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции, т.к. он, с одной стороны, является местом высокоэффективной репликации вируса и, с другой — его инволюция, обусловленная непосредственным и опосредованным цитокинергическим влиянием, нарушает нормальную физиологическую регенерацию Т-лимфоцитов и способствует структурному и функциональному дефициту клеточного звена иммунной системы.

В. Танатогенный потенциал цитокинергической дезинтеграции ИНЭС

Важное значение цитокинергической дезинтеграции ИНЭС заключается в том, что она способствует снижению жизнеспособности организма и в конечном итоге приводит к его гибели. Танатогенный потенциал дезинтеграции ИНЭС обуславливается главным образом двумя основными моментами. Во-первых, иммуно-нейроэндокринные сдвиги, развивающиеся в процессе цитокинергической дезинтеграции, являются *однонаправленными*; при этом они снижают жизнеспособность организма

двойко: с одной стороны, угнетая клеточный иммунитет, являющийся наиболее эффективным средством защиты организма от вирусов, грибов и простейших, и, с другой — интенсифицируя репликацию ВИЧ и реактивируя латентную инфекцию до продуктивной. Во-вторых, иммуно-нейроэндокринные дезинтеграционные сдвиги не только имеют одинаковую танатогенную направленность, но и *взаимно потенцируют* действие друг друга, в результате чего процесс, не будучи ограниченным в самом начале, имеет тенденцию к лавинообразному нарастанию.

Высказанные положения подтверждаются экспериментальными данными, показавшими, что усиление репликации ВИЧ и реактивация латентной инфекции происходят:

1) под влиянием самих воспалительных цитокинов, причем при их сочетанном воздействии наблюдается эффект синергизма [44,45];

2) под влиянием цитокинергических сдвигов в нейроэндокринной системе. В частности, к этому ведет смещение надпочечникового стероидогенеза в сторону ГК за счет ДГЭА, поскольку ДГЭА угнетает репликацию ВИЧ, подавляет реактивацию вируса и его цитопатический эффект [26,73]. ГК, напротив, повышают экспрессию генов ВИЧ и продукцию вируса [58,69]. Особенно важно, что усиление репликации ВИЧ наблюдается при синергическом воздействии на инфицированные клетки ГК и воспалительных цитокинов [11]. Выше уже упоминалось об усиливающем влиянии β -эндорфина на репликацию ВИЧ. Наконец, цитокинергический гипотиреозидизм, помимо влияния на тимус, может оказывать и непосредственное воздействие на репликацию ВИЧ. Показано, что α -рецептор ТЗ ($T3R\alpha$) активирует длинные концевые повторы ВИЧ в отсутствие лиганда; присутствие ТЗ подавляет этот эффект [19,47]. В этой связи необходимо отметить, что низкий сывороточный уровень ТЗ является надежным прогностическим признаком прогрессирования ВИЧ-инфекции [34]; показана высокая положительная корреляция между низким уровнем ТЗ, с одной стороны, и потерей веса и снижением количества $CD4^+$ клеток — с другой [46];

3) под влиянием цитокинергического $Th1 \rightarrow Th2$ сдвига. Здесь важную роль играет ИЛ-10, который усиливает вирусную репликацию в синергизме с воспалительными цитокинами.

Те же дезинтеграционные иммуно-нейроэндокринные сдвиги, которые вызывают усиление вирусной репликации, одновременно способствуют падению клеточного иммунитета. Данный процесс опосредован, с одной стороны, инволюцией тимуса, с другой — нарушением баланса в системе Т-хелперов с преобладанием $Th2$ -клеток. Здесь необходимо особо отметить роль ИЛ-10, который избирательно подавляет синтез цитокинов $Th1$ -профиля (в частности ИЛ-12), тем самым угнетая реакции клеточного иммунитета [21].

Прямым подтверждением того, что цитокинергическая дезинтеграция ИНЭС имеет реальное значение для танатогенеза, являются работы, по-

казавшие, что длительность выживания ВИЧ-инфицированных лиц зависит главным образом от двух основных параметров — интенсивности вирусной репликации и силы противовирусного клеточного иммунитета [25]. У асимптоматических ВИЧ-инфицированных лиц с медленным прогрессированием заболевания репликация вируса, по-видимому, хорошо контролируется, в результате чего "вирусная нагрузка" (viral load) в плазме, моноклеарах периферической крови, а также в лимфоидных тканях на несколько порядков ниже, чем у ВИЧ-инфицированных лиц с быстрым прогрессированием заболевания [12,42]. Наряду с этим у ВИЧ-носителей с медленным прогрессированием заболевания наблюдается эффективный иммунный ответ в виде $CD8^+$ лимфоцитов, подавляющих репродукцию ВИЧ [12,36].

Таким образом, в результате цитокинергической дезинтеграции ИНЭС в ВИЧ-инфицированном организме складывается такой комплекс (сочетание) иммунных и нейроэндокринных факторов, которые, оказывая взаимопотенцирующее действие, однонаправленно обуславливают прогрессирование ВИЧ-инфекции и летальный исход.

В заключение представляем схему патогенеза цитокинергической дезинтеграции ИНЭС при ВИЧ-инфекции (рис.). Представляемая в наиболее общем виде схема отражает реальную цепь нарушений, которую можно рассматривать как важнейшее звено танатогенеза. Разумеется, в каждом конкретном случае пусковые точки включения цитокинергической дезинтеграции могут быть различными, но в процессе хронизации заболевания формируются опосредованные и непосредственные цитокинергические механизмы дезинтеграции и выхода на пути цитокинергического танатогенеза.

Заключение

Для успешного функционирования организма в условиях постоянного взаимодействия с изменяющейся внешней средой требуется тонко скоординированная деятельность всех органов и систем. Последняя обеспечивается иммунной и нейроэндокринной системами, которые, являясь основными посредниками между организмом и внешней средой и специализируясь на восприятии определенных групп сигналов, находятся в состоянии тесного двустороннего взаимодействия, образуя своеобразную ИНЭС.

Организм реагирует на воздействие внешнего стимула дестабилизацией ИНЭС, которая в случае стимулов, воспринимаемых (опосредуемых) иммунной системой, обусловлена влиянием повышенных концентраций воспалительных цитокинов, секретируемых МФС. Иммuno-нейроэндокринные сдвиги, возникающие при дестабилизации ИНЭС, имеют двоякую направленность: 1 — на элиминацию причинного стимула и смягчение последствий его воздействия на организм и 2 — на стабилизацию ИНЭС, установление нового иммуно-нейроэндокринного

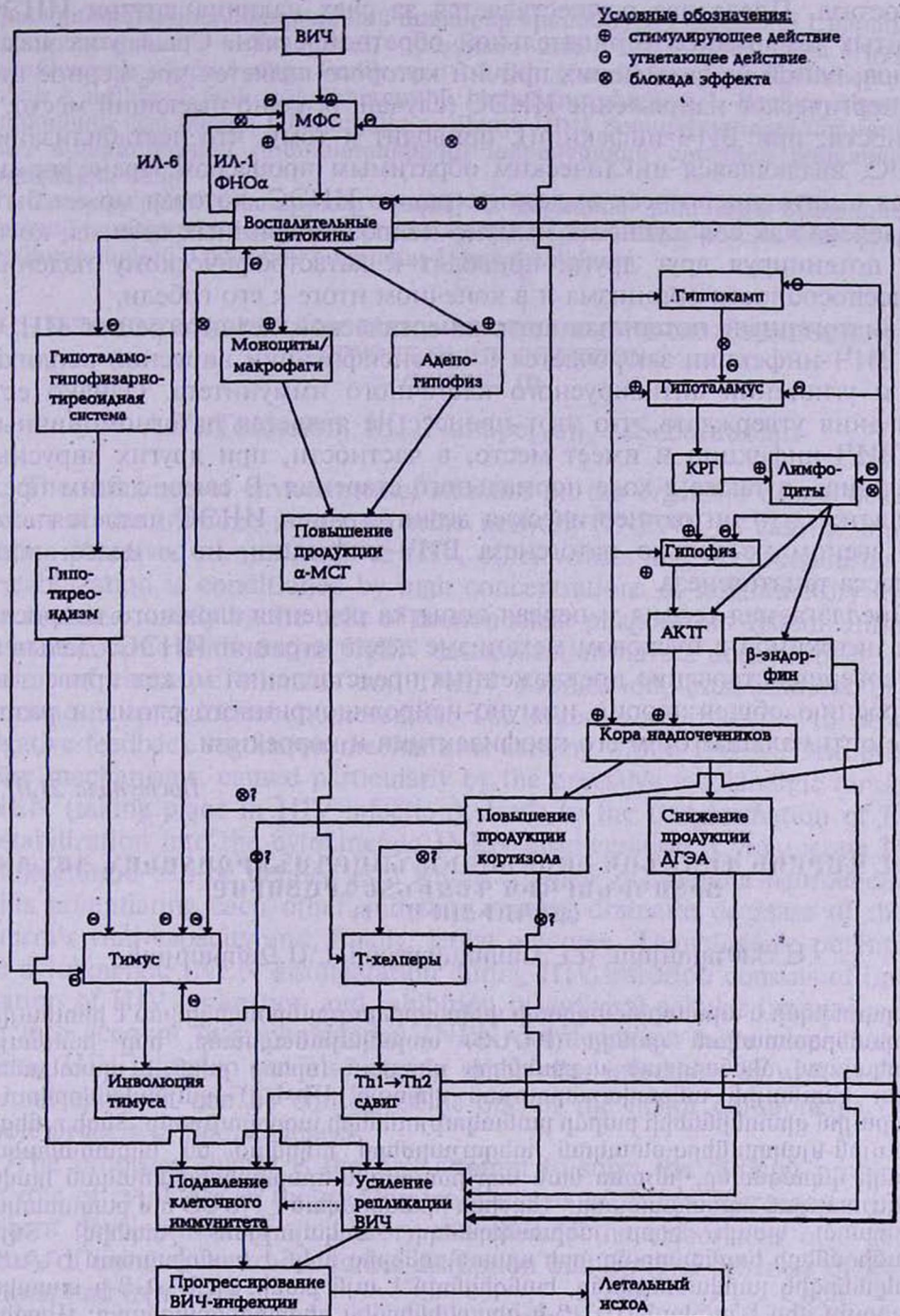


Рис. Патогенез цитокинергической дезинтеграции ИНЭС при ВИЧ-инфекции

гомеостаза. Последнее осуществляется за счет наличия внутри ИНЭС развитых механизмов отрицательной обратной связи. Срыв этих механизмов, одной из важнейших причин которого является чрезмерное цитокинергическое напряжение ИНЭС (случай, реально имеющий место, в частности, при ВИЧ-инфекции), приводит к тому, что дестабилизация ИНЭС, являющаяся циклическим обратимым процессом, трансформируется в цитокинергическую дезинтеграцию ИНЭС, которая может быть определена как совокупность иммуно-нейроэндокринных сдвигов, которые, потенцируя друг друга, приводят к катастрофическому падению жизнеспособности организма и в конечном итоге к его гибели.

Танатогенный потенциал цитокинергической дезинтеграции ИНЭС при ВИЧ-инфекции заключается в интенсификации вирусной репликации и угнетении антивирусного клеточного иммунитета. Однако есть основания утверждать, что этот процесс не является патогномичным для ВИЧ-инфекции и имеет место, в частности, при других вирусных инфекциях, а также в ходе нормального старения. В связи с этим представляется, что цитокинергическая дезинтеграция ИНЭС является важным звеном не только патогенеза ВИЧ-инфекции, но в целом всего процесса танатогенеза.

Предлагаемая теория — первая попытка решения сложного вопроса о роли цитокинов в пусковом механизме дезинтеграции ИНЭС. Дальнейшее совершенствование предложенных представлений может привести к построению общей теории иммуно-нейроэндокринного слома и разработке оптимальных схем его профилактики и коррекции.

Поступила 21.01.97

**ՄԻՎ ՎԱՐԱԿԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԻՍՈՒՆԱՅԻՆ-ՆՅԱՐԴԱՆԵՐԶԱՏԱԿԱՆ ՑԱՆՅԻ
ՑԻՏՈԿԻՆԵՐԳԻԿ ԴԵԶԻՆԵՐԱՑԻՈՒՄԸ
(ԶԵԿՈՒՑՈՒՄ II)**

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

Օրգանիզմի և արտաքին ազդակի փոխազդեցությունը ուղեկցվում է իմունային-նյարդաաներգատական ցանցի (ԻՆՆՑ) ապակայունացմամբ, որը իմունային համակարգով միջնորդված ազդակների դեպքում (որոնց թվին է պատկանում մարդու իմունային անբավարարության վիրուսը՝ ՄԻՎ-ը) պայմանավորվում է բորբոքային ցիտոկինների բարձր քանակությունների ազդեցությամբ: Տեղի ունեցող իմունային-նյարդաաներգատական տեղաշարժերը ուղղված են պատճառական ազդակի վերացմանը, ինչպես նաև նոր իմունային-նյարդաաներգատական հավասարակշռության հաստատմանը: Վերջինս իրագործվում է ԻՆՆՑ-ում բացասական հակադարձ կապի հզոր մեխանիզմների առկայության շնորհիվ: Տվյալ մեխանիզմների խանգարումը, որի պատճառներից մեկն է հանդիսանում ԻՆՆՑ-ի ցիտոկիններգիկ լարվածությունը, հանգեցնում է այն բանի, որ ԻՆՆՑ-ի ապակայունացումը վեր է ածվում ԻՆՆՑ-ի ցիտոկիններգիկ դեգիմտեզացմանը: Վերջինս կարելի է սահմանել որպես իմունային-նյարդաաներգատական տեղաշարժերի միակցություն, որը բերում է օրգանիզմի կենսունակության աղետալի անկմանը և, ի վերջո, մահաբեր վախճանի: ՄԻՎ վարակի ժամանակ զարգացող ԻՆՆՑ-ի

ցիտոկինների դեգրադացիայի մեղմացումը կայանում է վիրուսային վերարտադրման ուժեղացման, ինչպես նաև հակավիրուսային բջջային իմունիտետի ճնշման մեջ: Քանի որ ԻՆՆՑ-ի ցիտոկինների դեգրադացիայի տեղի է ունենում նաև այլ վիրուսային հիվանդությունների և նորմալ ծերացման ժամանակ, այն կարող է համարվել ոչ միայն ՄԻՎ վարակի ախտածնության, այլ նաև մահաժնության (տանատոգենեզի) ամբողջական պրոցեսի կարևորագույն օղակներից մեկը:

Առաջարկված տեսությունը կարող է նպաստել իմունային-նյարդա-տալան խանգարման ընդհանուր տեսության զարգացմանը, ինչպես նաև վերջինիս կանխարգելման և բուժման օպտիմալ ձևերի մշակմանը:

CYTOKINERGIC DISINTEGRATION OF THE IMMUNE-NEUROENDOCRINE NETWORK IN HIV INFECTION (REPORT II)

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

The influence of environmental stimulus on the organism causes destabilization of the immune-neuroendocrine network (INEN). In case of immune system perceived stimuli (such as HIV, other viruses and microorganisms) this destabilization is conditioned by high concentrations of inflammatory cytokines secreted mainly by the cells of mononuclear phagocytoid system. Immune-neuroendocrine shifts during INEN destabilization have a double effect: elimination of causative stimulus and INEN stabilization, establishment of new immune-neuroendocrine homeostasis. The latter is realized due to powerful negative feedback regulation mechanisms existing within INEN. Disruption of these mechanisms, caused particularly by the excessive cytokinergic tension of INEN (taking place in HIV infection), leads to the transformation of INEN destabilization into the cytokinergic INEN disintegration. Cytokinergic INEN disintegration can be defined as a whole complex of immune-neuroendocrine shifts potentiating each other and thus causing dramatic decrease of the organism's vital capacity and, finally, lethal outcome. Thanatogenic potential of the cytokinergic INEN disintegration during HIV infection consists of intensification of HIV replication and inhibition of antiviral cellular immunity. Taking into account that cytokinergic INEN disintegration takes place not only during HIV infection but also during other viral infections as well as during normal aging, it can be considered as one of the major components of the whole process of thanatogenesis.

The proposed theory is the first attempt to solve the difficult problem of the role of cytokines in the starting mechanisms of INEN disintegration. Subsequent development of the theory can lead to the elaboration of a general theory of immune-neuroendocrine disruption and optimal schemes of its prevention and treatment.

1. Фрейдлин И.С. Иммунол., 1995, 3, с.44.
2. Abou-Rabia N., Kendall M.D. Cell Tissue Res., 1994, 277: 447-55.
3. Adashi E.Y. Endocr. Rev., 1990, 11: 454-64.
4. Altmann W.Y., Lipman M.L., Stevens A.C. et al. J. Immunol., 1991, 146: 3523-7.
5. Barboza A., Castro B.A., Whalen M. et al. AIDS, 1992, 6: 1437-43.
6. Barcellini W., Sacerdote P., Borghi M.O. et al. Peptides, 1994, 15: 769-75.
7. Besedovsky H.O., Del Rey A., Klusman L. et al. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 1991, 40: 613-8.
8. Betz M., Fox B.S. J. Immunol., 1991, 146: 108-13.
9. Bhardwaj R.S., Aragane Y., Becher E. et al. J. Invest. Dermatol., 1994, 102: 586.
10. Blalock J.E. Physiol. Rev., 1989, 69: 1-32.
11. Bressler P., Poli G., Justemen J.S. et al. AIDS Res. Hum. Retrovir., 1993, 9: 547.
12. Cao Y., Qin L., Zhang L. et al. N. Engl. J. Med., 1995, 332(4): 201-8.
13. Catania A., Lipton J.M. Neuroimmunomodulation, 1994, 1: 93-9.
14. Catania A., Manfredi M.G., Airaghi L. et al. Neuroimmunomodulation, 1994, 1: 42-9.
15. Chrousos G.P. N. Engl. J. Med., 1995, 332: 1351-62.
16. Clerici M., Shearer G.M. Immunol. Today, 1993, 14: 107-11.
17. Collette Y., Chang H.-L., Cerdan C. et al. J. Immunol., 1996, 156: 360-70.
18. Daynes R.A., Dudley D.J., Araneo B.A. Eur. J. Immunol., 1990, 20: 793-802.
19. Desai-Yajnik V., Hadzic E., Modinger P. et al. J. Virol., 1995, 69: 5103-12.
20. Fabris N., Mocchegiani E., Muzzioli M. et al. Immunoregul. Proc. Workshop, N.Y.; L., 1983, p. 341.
21. Fiorentino D.F., Zlotnik A., Vieira P. et al. J. Immunol., 1991, 146: 3444-51.
22. Fontana A., Kristensen F., Dubs R. et al. J. Immunol., 1982, 129: 2413-9.
23. Fontana A., Fierz W., Wekerle H. Nature, 1984, 273-6.
24. Gonzalez-Hernandez J.A., Ehrhart-Bornstein M., Spath-Schwalbe E. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, 81: 807-13.
25. Haynes B.F., Pantaleo G., Fauci A.S. Science, 1996, 271: 324-8.
26. Henderson E., Yang J.Y., Schwartz A. AIDS Res. Hum. Retrovir., 1992, 8: 625-31.
27. Hirahara H., Ogawa M., Kimura M. et al. Cell. Immunol., 1994, 153 (2): 401-11.
28. Holdeman M., Khorram O., Samson W.K., Lipton J.M. Am. J. Physiol., 1985, 248 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 17): R125.
29. Imura H., Fukata J., Mori Clin. Endocrinol. (Oxf.), 1991, 35: 107-15.
30. Jabado N., Le Deist F., Fisher A., Hivroz C. Eur. J. Immunol., 1994, 24: 2646-52.
31. Kam J.C., Szeffler S.J., Surs W. et al. J. Immunol., 1993, 151: 3460-6.
32. Kennedy R.L., Jones T.H. J. Endocrinol., 1991, 129: 167-78.
33. Kurt-Jones E.A., Hamberg S., Ohara J. et al. J. Exp. Med., 1987, 166: 1774.
34. Lambert M. Baillieres Clin. Endocrinol. Metab., 1994, 8: 825-35.
35. Laudat A., Blum L., Guehot J. et al. Eur. J. Endocrinol., 1995, 133: 418-24.
36. Lifson A.R., Buchbinder S.P., Sheppard H.W. et al. J. Infect. Dis., 1991, 163: 959-65.
37. Meikle A.W., Dorchuck R.W., Araneo B.A. et al. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 1992, 42: 293-304.
38. Muller J.G., Krenn V., Schindler C. et al. Am. J. Pathol., 1993, 143: 699-713.
39. Norbiato G., Bevilacqua M., Vago T. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992, 74: 608-613.
40. Oberfield S.A., Cowan L., Levine L.S. et al. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 1994, 7: 57-62.
41. Pang X.P., Hershman J.M., Mirell C.J., Pekary A.E. Endocrinology, 1989, 125: 76-84.
42. Pantaleo G., Menzo S., Vaccarezza M. et al. N. Engl. J. Med., 1995, 332: 209-16.
43. Parker L.N., Levin E.R., Lifrak E.T. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985, 60: 947-52.
44. Poli G., Bressler P., Kinter A. et al. J. Exp. Med., 1990, 172: 151.
45. Poli G., Kinter A.L., Fauci A.S. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91: 108.
46. Raffi F., Brisseau J.M., Planchon B. et al. AIDS, 1991, 5: 729-33.
47. Rahman A., Esmaili A., Saatcioglu F. J. Biol. Chem., 1995, 270: 31059-64.

48. Rajora N., Ceriani G., Catania A. et al. *J. Leukoc. Biol.*, 1996, 59: 248-53.
49. Rossi A., Calabro M.L., Panozzo M. et al. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 1990, 6(3): 287-98.
50. Saito Y., Sharer L.R., Epstein L.G. et al. *Neurology*, 1994, 44: 474-81.
51. Sapolsky R., Krey L.C., McEwen B.S. *J. Neurosci.*, 1985, 5: 1222-7.
52. Sapolsky R., Krey L.C., McEwen B.S. *Endocrinology*, 1984, 114: 287-92.
53. Schnitmann S.M., Denning S.M., Greehouse J.J. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87: 7727-31.
54. Schurman H.J., Krone W.J., Broetmuizen R. et al. *Am. J. Pathol.*, 1989, 134: 1329-38.
55. Shalts E., Feng Y.-J., Ferin M. *Endocrinology*, 1992, 131: 153-8.
56. Sinicco A., Biglino A., Sciandra M. et al. *AIDS*, 1993, 7: 1167-72.
57. Smith E.M., Harbour-McMenamin D., Blalock J.E. *J. Immunol.*, 1985, 135: 779s-782s.
58. Soudeyns H., Geleziunas R., Shyamala G. et al. *Virology*, 1993, 194: 758-68.
59. Spangelo B.L. *J. Endocrinol.*, 1995, 147(1): 5-10.
60. Stanley S.K., McCune J.M., Kaneshima H. et al. *J. Exp. Med.*, 1993, 178: 1151-63.
61. Sundar S.K., Cierpial M.A., Kamaraju L.S. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88: 11246-50.
62. Sundar S.K., Kamaraju L.S., Dingfelder J. et al. *J. Neuroimmunol.*, 1995, 61: 97-104.
63. Suzuki T., Suzuki N., Daynes R.A., Engleman E.G. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1991, 61: 202-11.
64. Taylor A.W., Streilein J.W., Cousins S.W. *Neuroimmunomodulation*, 1994, 1: 188-94.
65. Tornatore C., Chandra R., Berger J.R., Major E.O. *Neurology*, 1994, 44: 481-7.
66. Valentin H., Nugeyre M.-T., Vuillier F. et al. *J. Virol.*, 1994, 68: 3041-50.
67. Verges B., Chavanet P., Desgres J. et al. *Press Med.*, 1990, 19: 1267-70.
68. Vitcovic L., Kalebic T., de Cunha A., Fauci A.S. *J. Neuroimmunol.*, 1990, 30: 153-60.
69. Volsky D.J., Kim H., Sinangil F. et al. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 1990, 6: 105-6.
70. Wagner G., Rabkin J.G., Rabkin R. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 1995, 8: 204-7.
71. Weaver C.T., Hawrylowicz C.M., Unanue E.R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85: 8181.
72. Whitcomb R.W., Marston Linehan W., Wahl L.M., Kuazek R.A. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, 66: 33-38.
73. Yang J.Y., Schwartz A., Henderson E.E. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 1993, 9: 747-54.