

УДК 616-092+576.8097.3

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНТЕГРАТИВНОЙ  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА  
(сообщение I)

А.В. Зильфян, Л.Т. Согбатьян

*/Научно-исследовательский центр  
Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова: цитокины, мозг, синтез in situ, взаиморегуляция, автономная регуляция*

Молекулярный анализ наличия рецепторов цитокинов и их функции во время развития иммунной и нервной систем свидетельствует об их важном значении в развитии, нормальном гомеостазе мозга и при патологии. Показано, что в процессе эмбрионального развития нервной ткани происходит временнозависимое изменение содержания цитокинов, что свидетельствует о том, что цитокины обуславливают пластичность нервной ткани. ИЛ-1, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (МКСФ) продуцируются во время глиогенеза, и последний усиливает образование и пролиферацию микроглии [1]. Выявлено также, что на разных этапах развития происходит экспрессия генов цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, МКСФ) в коре и гиппокампе, свидетельствующая о том, что эти цитокины участвуют в процессе развития центральной нервной системы (ЦНС), причем синтез ИЛ-6 в коре мозга наиболее выражен в эмбриональный период развития, а в гиппокампе – в подростковом возрасте [2]. Обнаружено наличие ИЛ-1 в клеточном лизате ствола мозга, коры, промежуточного мозга, гиппокампе у крыс в норме и при спонтанной регенерации ЦНС [3] (рис. 1).

Цитокины в мозге синтезируются со стороны микроглии, астроцитов и нейронов, а также могут проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Выявлено, что астроциты могут быть стимулированы пролактином. Так, сначала синтезируется ИЛ-1 $\alpha$ , а со временем начинается синтез ФНО- $\alpha$  и трансформирующего фактора роста- $\alpha$  (ТФР- $\alpha$ ) [4]. Сочетанное действие липополисахарида/интерферона- $\gamma$  (ЛПС/ИФН- $\gamma$ ) или ИЛ-1 $\beta$ /ИФН- $\gamma$  приводит к активации астроцитов с последующей выработкой ФНО- $\alpha$  [5]. При воспалительных процессах трансформирующий фактор роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) усиливает продукцию простагландина  $E_2$  ( $PGE_2$ ) астроцитами и нейронами (дозозависимым путём), действуя на циклооксигеназу, при этом в астроцитах ингибируется экспрессия ФНО- $\alpha$  и индуцируется экспрессия ИЛ-6. Помимо ТФР- $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  тоже индуцируют синтез ИЛ-6 астроцитами [6]. При стрессе (травмах), будучи активированными норадреналином, астроциты вырабатывают большое количество ИЛ-6, обеспечивающего увеличение кортизола в крови [7]. Вырабатываемый астроцитами ИЛ-2 важен в спонтанной регенерации и при травматических повреждениях мозга [8]. ФНО- $\alpha$  индуцирует продукцию ИФН- $\gamma$  в астроцитах (дозозависимым путём) для обеспечения локальных иммунных ответов [9] (рис. 2).

В микроглии во время глиогенеза продуцируются ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , МКСФ, а вырабатываемые микроглией ИЛ-6 и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор (ГМКСФ) оказывают нейротрофическое действие [1]. В активации микроглии участвуют ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ТФР- $\beta$ , которые особенно важны при повреждении нерва, травме мозга, депрессии, ишемии, дегенерации волокон, аутоиммунных заболеваниях [10]. Описана выработка микроглией ФНО- $\alpha$  и ИЛ-3, последний стимулирует рост глиальных клеток [11]. При действии ФНО- $\alpha$  и ЛПС в микроглии (дозо- и временнозависимым путём) синтезируется нейротоксичный фактор активации тромбоцитов [12]. Синтез цито-

кинов со стороны нейронов и нейроглии подвержен значительному влиянию кининов, вырабатываемых на месте повреждения и воспаления [13] (рис. 3).

Узловым моментом является то обстоятельство, что цитокины могут синтезироваться ГАМК, катехоламин-, дофамин- и серотонинергическими нейронами, а также могут воздействовать на эти системы (рис. 4).

Имеются данные о том, что ГАМК и холинергические нейроны базального предмозга являются вероятными источниками ИЛ-6, который важен в регенерации, активации микроглии и астроцитов [14]. При травме гиппокампа обнаружена транзиторная экспрессия ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$  со стороны катехоламин-, серотонин- и ГАМК-ергических нейронов гиппокампа и предлобной коры, причем интересен тот факт, что при травме цитокины синтезируются нейронами разных областей и действуют дистально в отличие от глии, которая продуцирует цитокины и реализует свое действие *in situ* [15–17]. Авторами выявлено, что в норме в нейронах гиппокампа при синаптической нейротрансмиссии происходит синтез ИЛ-1 $\beta$ , что лежит в основе процессов обучения и памяти [18], и параллельно в них увеличивается содержание ИФН- $\gamma$ , регулирующего нейротоксичность ИЛ-1 $\beta$  [19].

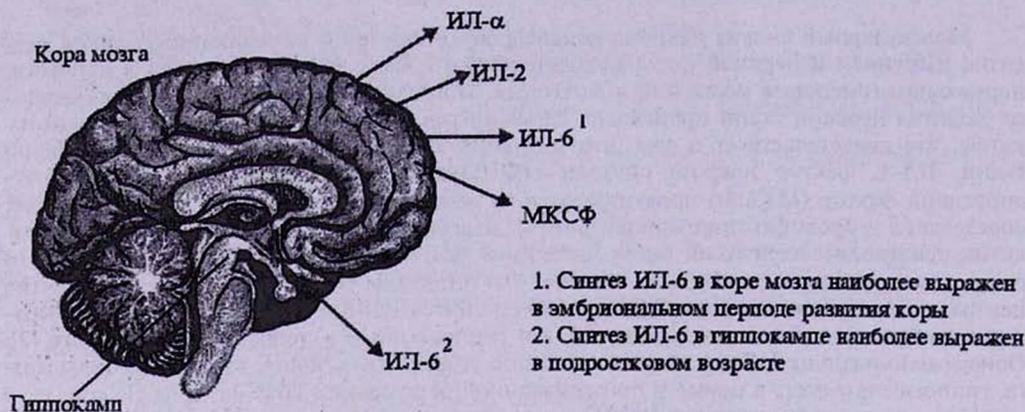


Рис. 1. Синтез цитокинов на разных этапах развития мозга

Значительным является также действие цитокинов на различные медиаторные системы. Действующий в мозге ИЛ-1 $\beta$ , активируя глутаматергическую систему, увеличивает концентрацию норадреналина (НА) в медиальной предлобной коре [20]. ИЛ-1 $\beta$  усиливает утилизацию НА в гипоталамусе и гиппокампе, в то время как периферически действующий ИЛ-1 $\beta$  усиливает утилизацию НА в паравентрикулярных, аркуатных ядрах и в среднем возвышении [21, 22]. ИЛ-2 усиливает кругооборот НА в гипоталамусе и его утилизацию в гипоталамусе и гиппокампе [23]. ИЛ-6 индуцирует дифференциацию, улучшает выживаемость и регенерацию НА-ергических нейронов [24].

ИЛ-2 стимулирует холинергические нейроны гипоталамуса [25]. ИЛ-3 является нейротрофическим для перегородочных холинергических нейронов гиппокампа, а также обеспечивает их дифференциацию и сохранение, увеличивает содержание ацетилхолинэстеразы и ацетилхолинового переносчика [26]. ИЛ-6 улучшает выживаемость, индуцирует дифференциацию холинергических нейронов [27]. Фактор ингибирования лейкемии (ФИЛ) усиливает экспрессию ацетилхолина в медиальных перегородочных нейронах гиппокампа даже после аксотомии [28].

ИЛ-1, ИЛ-11, ФИЛ индуцируют образование тирозингидроксилазы в клетках герминальной части эмбрионального среднего мозга, т.е. участвуют в дифференциации дофаминергических нейронов [29]. ИЛ-1 $\alpha$ , вырабатываемый в вентральной и дорсальной стрии астроцитами и денервированными нейронами, оказывает дофаминергическое нейротрофическое действие [30]. ИЛ-1 $\beta$  увеличивает утилизацию дофамина (ДА), его кругооборот в аркуатном ядре/среднем возвышении, уменьшает его содержание в гипоталамусе [31]. ИЛ-2 увеличивает кругооборот ДА в предлобной коре [22]. ИЛ-2, вырабатываемый

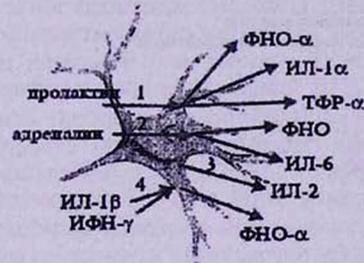
нейронами *in situ*, регулирует действие DA-ергических нейронов на холин-, норадрен-, серотонин- и глутаматергические нейроны [15]. ИЛ-6 повышает активность мезокортикального DA в гиппокампе и предlobной коре [32].

Выявлено, что ИЛ-1 $\beta$ , действующий в мозге, активирует серотонинергическую нейронную передачу в гиппокампе. Синтезированный в мозге ИЛ-2 повышает внеклеточную концентрацию серотонина в гиппокампе, что полностью зависит от наличия ИЛ-1 [33]. ИЛ-6 значительно повышает активность серотонина в гиппокампе и предlobной коре [32]. ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  усиливают транскрипцию и-РНК серотонинового переносчика и способность клеток среднего мозга и надпочечников захватывать его [34].

При ишемии (вызванной высокой температурой) и повреждении нейронов увеличивается внеклеточная концентрация либо DA и серотонина, либо HA в гипоталамусе, полостом теле. Одновременно увеличивается содержание ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО в плазме крови и мозге, что нормализуется при действии соответствующих антагонистов [35].

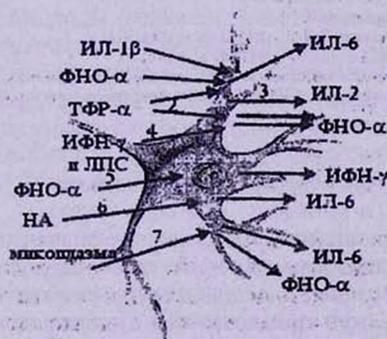
В гипоталамусе ИЛ-1 и ГМКСФ усиливают высвобождение ГАМК со стороны ГАМК-ергических нейронов [25, 36].

Цитокины играют важную роль в регуляции эндокринной системы (рис. 5). Так, авторами было показано, что в гипоталамусе ИЛ-1 $\alpha$  стимулирует синтез соматостатина и тормозит синтез соматотропного гормона, а также ингибирует синтез дофамина и стимулирует образование пролактина [25]. Прولاктин в свою очередь стимулирует образование ИЛ-1 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ , ТФР- $\alpha$  в астроцитах [4], а ИЛ-1 $\beta$  в аденогипофизе частично индуцирует NO-синтазу и посредством NO ингибирует высвобождение гормонов в нем [25].



а) норма

1. Прولاктин стимулирует выработку ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ТФР- $\alpha$
2. Активация адренергической нервной системы посылает выработку ФНО и ИЛ-6
3. Вырабатываемый астроцитами ИЛ-2 участвует в спонтанной регенерации в мозге, а также усиливает норадренергический кругооборот в гипоталамусе.
4. ИЛ-1 $\beta$  и ИФН- $\gamma$  (сочетанное их действие) приводит к активации астроцитов с последующей выработкой ФНО- $\alpha$ .



б) патология

1. ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ТФР- $\alpha$  индуцируют выработку ИЛ-6
2. ТФР- $\alpha$  подавляет выработку ФНО- $\alpha$
3. Вырабатываемый астроцитами ИЛ-2 участвует в регенераторных процессах после травмы мозга
4. Сочетанное действие ИФН- $\gamma$ /ЛПС активирует астроциты с последующей выработкой ФНО- $\alpha$
5. ФНО- $\alpha$  стимулирует выработку ИФН- $\gamma$  астроцитами для иммунных ответов *in situ*
6. Увеличенный при стрессе уровень НА стимулирует выработку ИЛ-6 астроцитами, который в первую очередь обуславливает усиленный синтез кортизола в надпочечниках
7. Микоплазмы стимулируют выработку ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  астроцитами

Рис. 2. Синтез цитокинов астроцитами

ИЛ-1 стимулирует секрецию PG E<sub>2</sub> в нейронах и астроцитах (это стимулируется также ТФР- $\beta$ ), благодаря чему усиливается образование кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) в гипоталамусе [38, 39]. Синтезу КРФ способствуют также ИЛ-2, благодаря активации холинергических нейронов и выработке NO [25]. КРФ в свою очередь стимулирует продукцию ИЛ-6, ИЛ-8 в макрофагах и селезенке, а повышенные при иммобилизацион-

ном стрессе концентрации КРФ стимулируют синтез ИЛ-1 в нейронах гипоталамуса. Как известно, КРФ стимулирует образование АКТГ, кроме того синтезу АКТГ прямо способствует ИЛ-2 (ИЛ-2 продуцируется в нервных структурах мозга под влиянием ИФН- $\alpha$  астроцитов) [25] и периферически действующий ИЛ-1 $\beta$  дозозависимым путем [22], а АКТГ в свою очередь стимулирует образование ИЛ-1 в макрофагах, который может легко проникнуть в мозг через "окна" гематоэнцефалического барьера [40]. Помимо АКТГ синтезу глюкокортикоидов способствуют также (дозозависимым путем, высокие концентрации) центрально и периферически действующие ИЛ-1 $\beta$  [22], а также ИЛ-6 (при стрессе именно ИЛ-6, а не АКТГ ответствен за продукцию глюкокортикоидов) [41]. Глюкокортикоиды в свою очередь могут повышать содержание ИЛ-1 $\beta$  в макрофагах [42].

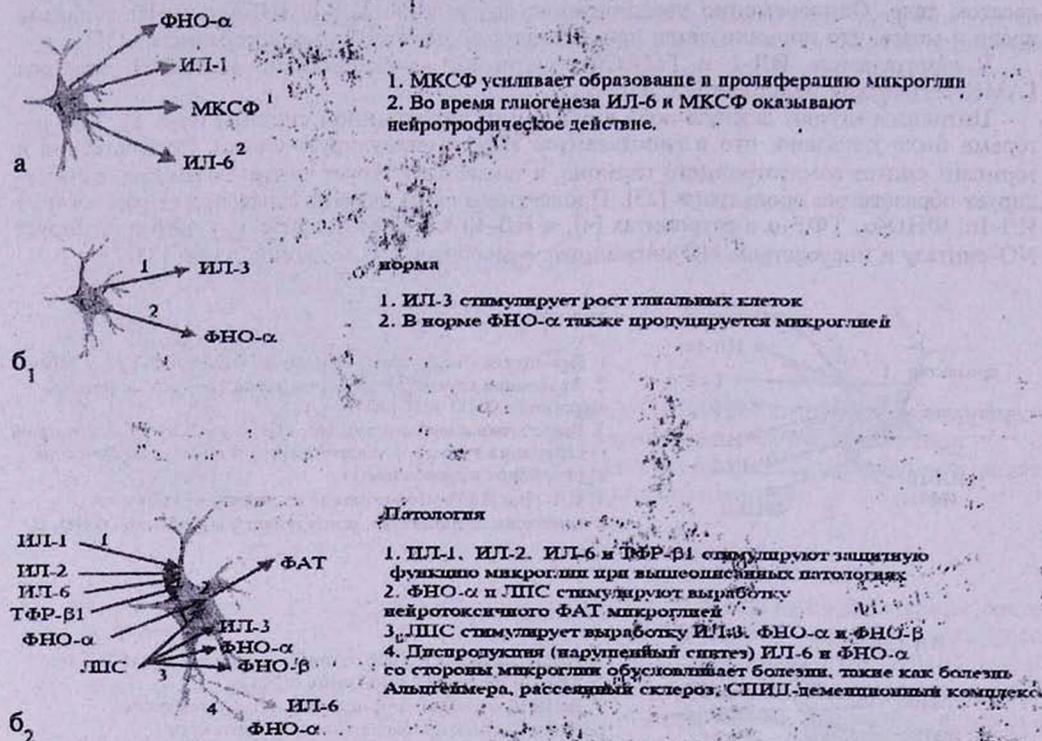


Рис. 3. Синтез цитокинов микроглией в период глиогенеза (а) и в постпубертатном периоде (б).

Весьма примечательно, что дисрегуляция синтеза цитокинов имеет важное значение в патогенезе различных болезней и при травмах. При шизофрении приступ обусловлен увеличением ИЛ-2 в спинномозговой жидкости (СМЖ), при этом значительно снижается уровень ИЛ-2 и ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови. ИЛ-6 важен при депрессии, психомоторика, сон, усталость подвергаются влиянию ИЛ-1; нарушения памяти и внимания — влиянию ИЛ-2, а также ФНО- $\alpha$  [43, 44]. При острой клинической стадии депрессии повышается синтез ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$  [45]. Под влиянием ИЛ-2 и ИЛ-6 активируются поведенческие реакции (адаптогенный эффект), а их усиленный синтез или дисрегуляция может привести к шизофрении, тревожным депрессиям, двигательным аномалиям [22]. При рассеянном склерозе увеличивается продукция цитокинов и их рецепторов, особенно ИЛ-1 в ткани ЦНС, ИЛ-6 — в плазме крови. При этом ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$  оказывают значительный положительный эффект, а ИФН- $\gamma$ , будучи антагонистом ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ , ухудшает течение заболевания [46, 47]. ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  экспрессируются в поврежденном мозге и играют важную роль в прогрессировании повреждения [48].

ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИФН- $\gamma$ , будучи центральными модуляторами дегенерации и регенерации нейронов, могут быть маркерами многих воспалительных заболеваний [49,50]. Обнаружено, что несоответствующая продукция микроглией конкретных цитокинов, в частности ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и фактора роста нервов, ответственна за патологические процессы, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, СПИД-деменционный комплекс [51]. При сильном повреждении мозга увеличивается содержание ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ИЛ-8, которые оказывают дозо- и временнозависимый эффект и при определённых концентрациях вызывают гибель мозговых клеток [52].

В результате исследований, проведенных сотрудниками НИЦ ЕРГМУ, обнаружено, что цитокины играют важную стресс-модулирующую роль. Так, при стрессе чрезмерная выработка катехоламинов, серотонина, АКТГ и кортикостероидов нормализуется цитокинами [53–55]. Повышенная секреция гормонов и нейромедиаторов в свою очередь модулирует (тормозит) дальнейший синтез цитокинов в макрофагах, и тем самым угнетается избыточная выработка цитокинов [56–58]. Таким образом, в основе взаиморегуляции лежит принцип отрицательной обратной связи.

Цитокины играют важную роль в повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера. Так, под влиянием ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ЛПС повышается проницаемость ГЭБ, что является дозозависимым процессом, а под влиянием ТФР- $\beta$ , наоборот, уменьшается [59]. Имеются данные о прохождении патогенных бактерий через ГЭБ двумя механизмами: в СМЖ прямо через эндотелиальные клетки капилляров мозга или через хориоидное сплетение. Кроме того бактерии могут тесно прилипать к тканям с одним слоем клеток до перехода через барьер, а затем проходить ГЭБ либо благодаря открытию межклеточных связей, либо с помощью трансцитотического механизма. После прохождения бактерий в СМЖ синтезируются цитокины, которые в свою очередь увеличивают проницаемость ГЭБ [60]. Имеются данные о том, что периферически действующий ЛПС индуцирует синтез ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  клетками гипоталамуса, гипоталамуса, гипокампа [61]; ЛПС опосредованно через ИЛ-1 и простагландины стимулирует гипоталамус-гипофиз-надпочечниковую (ГНС), норадренергическую и серотонинергическую системы [62]; в то время как при введении ЛПС в желудочек мозга индуцируется образование ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в надпочечниках, селезенке, что находится под ингибирующим контролем симпатической нервной системы [63]. Микоплазмы (*M. caripiscium*) и их мембранные компоненты стимулируют продукцию цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 как центральным (со стороны мозговых астроцитов), так и периферическим (со стороны перитонеальных макрофагов) путём [64]. Неясным представляется механизм подобной индукции: является ли этот феномен результатом непосредственной стимуляции нейрональных и нейроэндокринных элементов со стороны ЛПС в результате их прохождения через ГЭБ, или здесь действуют другие механизмы. В любом случае, с учетом длительной персистенции грамотрицательных бактерий теоретически обоснованным представляется новый механизм регуляции иммунной и ГНС со стороны ЛПС или микоплазм. Более того, с качественно новых позиций должна рассматриваться роль интракорпоральных микроорганизмов, связанных с процессами синтеза и распада ЛПС, различных БАВ, вырабатываемых резидентными микроорганизмами [65].

Следует обратить внимание и на тот факт, что цитокины неодинаково действуют в мозге и на периферии. Цитокины вызывают лихорадку, анорексию, сонливость, активацию гипоталамо-гипофизарной системы. Показано, что цитокины, вводимые через желудочек мозга, вызывают и периферические эффекты – индукцию синтеза белков острой фазы печени. Некоторые их эффекты, такие как анорексия, синтез белков острой фазы, лихорадка, реализуются благодаря как центральному, так и периферическому действию [66]. Было также выявлено, что введение в желудочек мозга или интраперитонеально ИЛ-1 $\beta$  и ФНО оказывает гипералгизирующее действие благодаря их центральному эффекту в мозге или периферическому – через блуждающий нерв от купферовских клеток, притом это не опосредуется простагландинами [67]. ИЛ-2 оказывает анальгезирующее действие в мозге и на периферии, поскольку молекула ИЛ-2 состоит из двух разных доменов с соответственно иммунологической и анальгетической активностью [68]. Центральным действующим ИЛ-1 усиливает высвобождение серотонина нейронами вентромедиального гипоталамуса, тогда как периферически действующий – увеличивает содержа-

ны в месте триптофана и, соответственно, серотонина [69]. Центральные действующие ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  оказывают анксиогенноподобный эффект, а при периферическом действии подавляют докормовую активность [71,70]. При повреждениях мозга введенный интратекально ИЛ-10 ингибирует способность моноцит/макрофагов секретировать ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 в коре и гиппокампе и способствует образованию их антагонистов, однако ИЛ-10, введенный в желудочек мозга, такого действия не оказывает [71, 72].

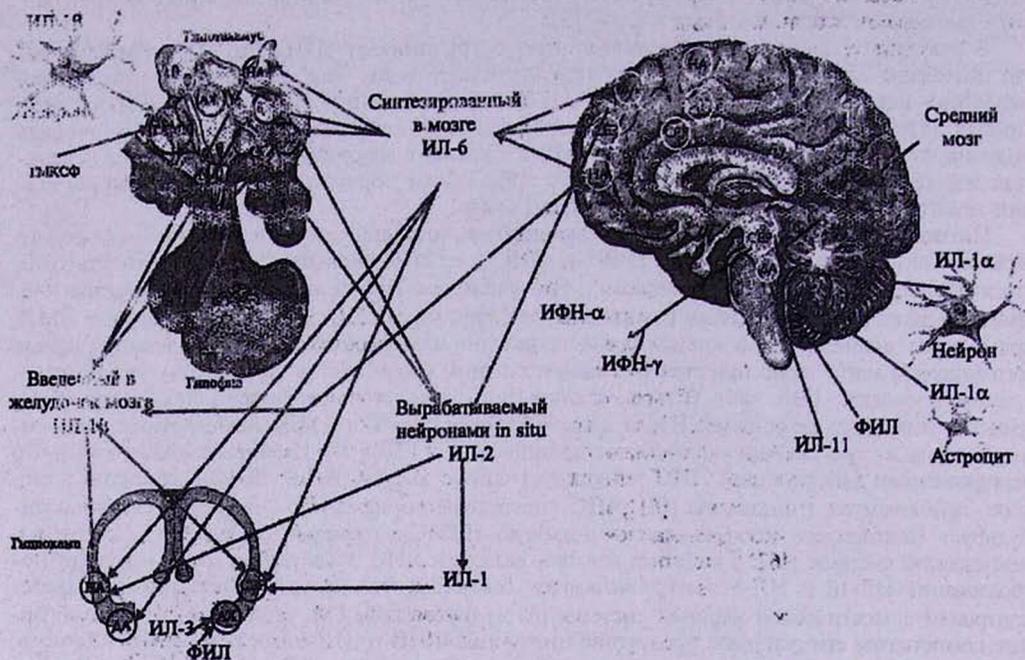


Рис. 4. Влияние цитокинов на нейромедиаторные структуры ЦНС

Более того, некоторые гормоны тимуса могут синтезироваться в самом мозге. Так,  $\alpha$ -протимозин синтезируется в сводчатом теле и срединной выпуклости [73]. Ряд эффектов гормонов тимуса реализуется при их введении в желудочки мозга, при этом  $\alpha$ -тимозин усиливает выработку глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников,  $\beta$ -тимозин — лютеинизирующего гормона гипофиза и его релизинг-фактора в гипоталамусе [74]. На синаптических мембранах нервных клеток обнаружены общие рецепторы для  $\alpha$ -интерферона и  $\alpha$ -тимозина [75].

Довольно важен тот факт, что каждая из нервной, эндокринной и иммунной систем, помимо "своей", обладает "чужими" функциями. Так, нейроны, помимо "своей" нервной функции, синтезируют цитокины (важные и необходимые в развитии, трофике, деятельности нейронов), а также гормоны вилочковой железы (действующие в свою очередь на синтез гормонов гипоталамуса, гипофиза и надпочечников) [76,77]. Большой вклад в изучение биологической роли нейромедиаторов и цитокинов принадлежит отечественному ученому, академику НАН РА А.А. Галояну. Так, в частности, автором было установлено, что нейросекреторные клетки гипоталамуса и глии, Т-лимфоциты синтезируют иммунофилин, который стимулирует синтез антител, ингибирует синтез ИЛ-2 Т-лимфоцитами, способствует открытию кальциевых каналов и проникновению  $Ca^{2+}$  в цитоплазму, ритмичному сокращению и расслаблению мышц (особенно гладких), участвует в синтезе катехоламинов [78]. В результате исследований, проведенных сотрудниками НИИ, впервые обнаружено, что тимус, как и лимфоциты, синтезирует нейромедиатор — ГАМК [79].

Соматостатин синтезируется нейронами, астроцитами, мононуклеарными лейкоцитами и, как известно, гипоталамусом [80]. Аденогипофиз, помимо своей эндокринной функции, синтезирует МНС-рецепторы [81], а также кортикотрофическими клетками синтезирует нейромедиаторы, такие как эндорфины [82]. Как известно, эндорфины синтезируются в центральной нервной системе, а также в лимфоцитах и моноцитах [83]. Эндорфиноподобной активностью обладают также лейкоцитарный интерферон, ИЛ-2 и тимозин [84, 85]. Эпителиальные клетки тимуса секретируют окситоцин, вазопрессин, а также ИЛ-1 [86]. Лимфоциты, помимо синтеза лимфокинов, синтезируют АКГ и  $\beta$ -эндорфины [87], соматотропный, тиротропный, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, хорионический гонадотропин [88].

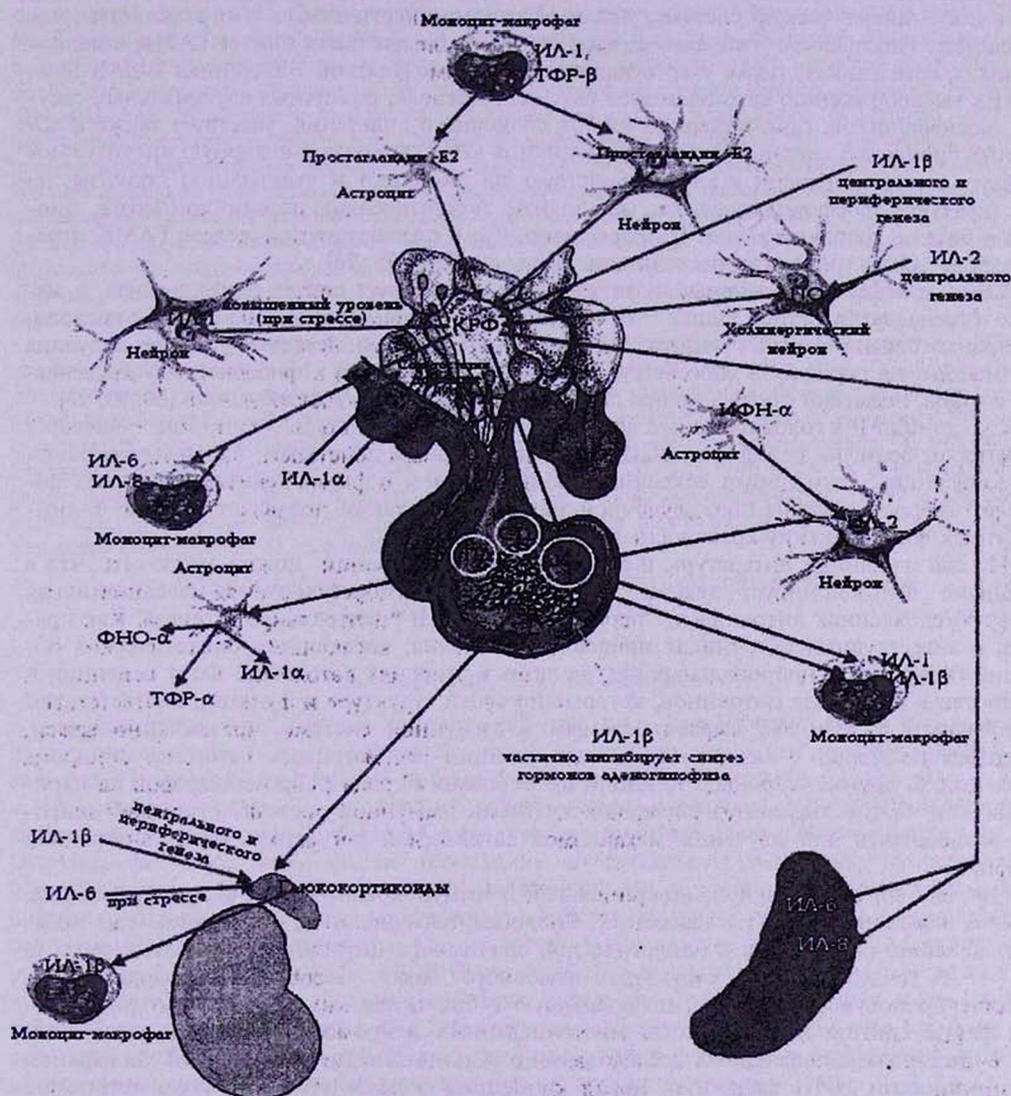


Рис. 5. Участие гипоталамуса и гипофиза в механизмах центральной и периферической нейроэндокринной регуляции

Цитокины, помимо вышеуказанных функций, участвуют в регуляции сердечно-сосудистой, репродуктивной систем, адаптации организма к стрессорным воздействиям, разрастания соединительной ткани и в других процессах [89–91].

“Полифункциональная” деятельность патогномична не только иммуноцитокинам, но и нейромедиаторам и гормонам, сфера деятельности которых реализуется как на уровне центральных структур, так и на периферии на всех уровнях интеграции каждой конкретной системы.

Под влиянием ГАМК уменьшается содержание норадреналина и адреналина в мозге, что способствует расширению сосудов мозга; показано также ее прямое релаксирующее действие на сосуды, т. к. она изменяет давление углекислого газа в артериальной крови [92]. ГАМК, синтезируемая в тимусе и лимфоцитах, стимулирует иммунный ответ, активируя дофаминергическую систему, подавляя серотонинергическую, что реализуется через систему гипоталамус–типофиз–тимус [93, 94]. Выявлен также синтез ГАМК в надпочечниках, семенниках, также участвующих в иммуномодуляции. Экзогенная ГАМК приводит к высвобождению катехоламинов (КА) из миокарда, различных артериальных сосудов, надпочечников, ганглионарных клеток солнечного сплетения; участвует также в обменных процессах, связанных с превращением  $\alpha$ -кетоглутарата в янтарную кислоту; мобилизует гликоген печени и мышц, действует на транспорт и утилизацию глюкозы, на окислительное фосфорилирование, метаболизм энергетических источников мозга, биосинтез белка в головном мозге. Не исключено, что в поджелудочной железе ГАМК играет важную роль в индукции инсулинзависимого диабета [95, 96].

Соматостатин, синтезируемый в гипоталамусе, ингибирует синтез гормона роста, в желудке и двенадцатиперстной кишке — высвобождение гастрина и секрецию соляной кислоты, в нейронах головного мозга — синтез цитокинов, в поджелудочной железе — синтез инсулина и глюкагона, на периферии способствует адгезии Т-лимфоцитов к фибронектину кровеносных сосудов, подавляет пролиферацию лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов [80, 83, 97].

Субстанция Р в головном мозге действует как модулятор боли, в спинном — является медиатором боли, на периферии обладает гипотензивным действием, вызывает сокращение кишечника, стимулирует секрецию слюнных желез, в фармакологических дозах подавляет выброс инсулина поджелудочной железой. Она также подавляет адгезию Т-лимфоцитов к фибронектину кровеносных сосудов [83, 97].

Исходя из данных литературы и собственных исследований, можно заключить, что в организме функционирует тесная двусторонняя взаиморегулируемая ассоциативная связь, обусловленная цитокинами “периферического” и “центрального” генеза. Как правило, в литературных источниках приводятся сведения, касающиеся синтетических потенциалов глиальных и нейрональных клеток лишь в условиях патологий. Факт рецепции и выработки в ЦНС ряда цитокинов, которые по своей структуре и функции соответствуют аналогичным цитокинам, вырабатываемым в иммунной системе, чрезвычайно важен, поскольку позволяет с качественно новых позиций рассматривать патогенез синдрома адаптации. С другой стороны, “принцип дублирования” ряда нейромедиаторов на периферии и, в частности, синтез последних клетками иммунной системы открывает широкие возможности для изучения механизмов автономной регуляции желез внутренней секреции.

Изучаемый аспект нейроэндокринологии и иммунологии находится, на наш взгляд, в самом начальном этапе исследований. Биологам, иммунологам, физиологам еще предстоит детально разобраться в биологической значимости цитокинов, вырабатываемых *in situ*, т. е. в конкретных структурах головного мозга. Необходимо сформировать качественно новую концепцию, позволяющую с биологических позиций интерпретировать факты синтеза иммуноцитами многочисленных нейромодуляторов. На основании многочисленных направленных исследований в указанном аспекте проф. А.В. Зильфяном и сотрудниками НИЦ выдвинута новая концепция о доминирующей роли автономно функционирующих механизмов синхронной деятельности эндокринной и иммунной систем как в ЦНС, так и на периферии, основные положения которой будут изложены в следующем сообщении.

Поступила 11.06.00

ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ԻՆՏԵԳՐԱՏԻՎ ԳՈՐԾՈՒՆԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆԵՅՐՈԵՆԴՈԿՐԻՆ  
ԵՎ ԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱՅԻՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ  
(հաղորդում 1)

Ա.Վ. Զիլֆյան, Լ.Թ. Սոցբաթյան

Վերլուծված են նյարդաէնդոկրին և իմունային համակարգերի ինտեգրատիվ գործունեության մեջ ցիտոկինների կարևոր դերի մասին գրականության և սեփական հետազոտությունների փյույթները: Նկարագրված է ցիտոկինների սինթեզը սիկոզոլիայի, ապրոցիցիների, նեյրոնների կողմից էմբրիոգենեզի ընթացքում և էմբրիոգենեզից հետո ինչպես նորմալում, այնպես էլ ախտաբանական պայմաններում: Ցիտոկինները, սինթեզվելով կաթնախլամիներգիկ, խոլիներգիկ, սերոտոնիներգիկ և ԳԱԿԹ-երգիկ նեյրոնների կողմից, մոդուլյատոր ազդեցություն ունեն այդ նյարդամեդիատոր համակարգերի վրա: Ցիտոկինները նաև կարգավորում են էնդոկրին, մասնավորապես հիպոթալամոս-հիպոֆիզ-մակերիկամային համակարգը: Բերված են փյույթներ ցիտոկինների էական դերի մասին փորձեր հիվանդությունների ժամանակ, ինչպիսին են շիզոֆրենիան, էպիլեպսիան, փրաճածոն կարծրախտը, ԶԻՎՆ-դեմենցիոն կոմայնքը, Ալցհեյմերի հիվանդությունը և այլն: Ցիտոկինների որոշակի խտությունները բարձրացնում են արյուն-ուղեղային պարսեղի թափանցելիությունը: Մասնավորապես, նկարագրված են միկրոօրգանիզմների արյուն-ուղեղային պարսեղի միջով անցման մեխանիզմները: Ցիտոկինների պոլիպոլարենս մոդուլատոր ազդեցության մասին են վկայում ԳՆԿ-ում կատարված հետազոտությունները, որոնց համաձայն ցիտոկինները մասնակցում են սրտանոթային, վերար-բարդողական համակարգերի կարգավորմանը, սթրեսնրին օրգանիզմի ադապտացիային: Այն փաստը, որ ԿՆԿ-ում սինթեզված ցիտոկինները իրենց կառուցվածքով և ֆունկցիայով համապարասխանում են իմունային համակարգում սինթեզվող համամասն ցիտոկիններին, շար կարևոր է, քանի որ թույլ է փայխ էապես այլ փոսակերպից դիփրակել ադապտացիայի համախարանիչ պաթոգենեզը: Մյուս կողմից, նյարդամեդիատորների կրկնորդման սկզբունքը ծայրամասում և, մասնավորապես, իմունային համակարգի բջիջների կողմից նրանց սինթեզը լայն հնարավորություն է ընձեռում ներգարիչ գեղձերի ինքնավար կարգավորման մեխանիզմների ուսումնասիրության համար:

Նյարդաէնդոկրինոլոգիայի և իմունաբանության ուսումնասիրվող ասպեկտը, մեր կարծիքով, հետազոտման սկզբնական փուլում է: Կենսաբանները, իմունաբանները, ֆիզիոլոգները պետք է ուսումնասիրեն փեղում (այսինքն ուղեղի կոնկրետ կառույցներում) սինթեզված ցիտոկինների կենսաբանական նշանակությունը: Անհրաժեշտ է կազմել էապես նոր կոնցեպցիա, որը հնարավորություն կընձեռի դիփրակել իմունոգիլաների կողմից բազմաթիվ նյարդամոդուլյատորների սինթեզը կենսաբանական փոսանկյունից: Բազմաթիվ նպատակատուղված հետազոտությունների հիման վրա պրոֆ. Ա.Վ. Զիլֆյանի և ԳՆԿ-ի աշխատակիցների կողմից առաջարկվում է նոր կոնցեպցիա՝ և ԿՆԿ-ում, և ծայրամասում գործող էնդոկրին և իմունային համակարգերի սինխրոն գործունեության ինքնավար գործող մեխանիզմների մասին, որի հիմնական դրույթները կներկայացվեն հաջորդ հոդվածում:

NEUROENDOCRINE AND IMMUNE MECHANISMS OF THE ORGANISM'S  
INTEGRATIVE ACTIVITY  
(report I)

A.V. Zilfyan, L.T. Soghatyan

In this review the data of literature and our own investigations about the essential importance of cytokines in the integrative activity of neuroendocrine and immune systems are analyzed. The synthesis of cytokines in brain during embryogenesis and after it normally, as well as in pathological states is described. Cytokines, being synthesized by catecholaminergic, cholinergic, serotonergic and GABA-ergic neurons modulate these neuromediator systems. Cytokines are very important in modulation of endocrine, particularly hypothalamus-hypophysis-adrenal system. The data about the essential role of cytokines in the pathogenesis of different pathologies, such as schizophrenia, epilepsy, multiple sclerosis, AIDS-dementia complex, Alzheimer's disease, etc. are described. Cytokines in a dose-dependent manner increase the permeability of the blood-brain barrier; thus, particularly, the mechanisms of microorganism's penetration through blood-brain barrier and their multiple effect at the level of neuronal structures are presented. Our investigations carried out in the SRC, also testify to the polypotent modulating role of cytokines, according to which cytokines participate in regulation of cardiovascular, reproductive systems, organism adaptation to stresses.

In the organism there is a close bidirectional interregulating associative interrelation, stipulated by cytokines of "peripheric" and "central" genesis. The fact of reception and production of cytokines in the central nervous system, which structurally and functionally resemble the analogous ones produced in the immune system, is very important, because it

allows to observe the pathogenesis of adaptation syndrome from basically new standpoints. On the other hand the "doubling" principle of neuromediators in the periphery and, particularly, the synthesis of the latter by immune cells enables wide possibilities to study mechanisms of autonomous regulation of endocrine glands.

The studied aspect of neuroendocrinology and immunology, in our opinion, is the beginning stage of investigations. Biologists, immunologists, physiologists should investigate the biological significance of cytokines produced in situ, i.e. in concrete structures of the brain. A basically new concept should be suggested, enabling to interpret the fact of different neuromodulators' synthesis by immunocytes from biological standpoints. On the basis of multiple directed investigations in this aspect prof. A.V. Zil'fyan and collaborators of SRC have suggested a new concept on the dominating role of autonomously functioning mechanisms of endocrine and immune systems' synchronous activity in the central nervous system, as well as in the periphery, the basic principles of which will be presented in the following report.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mizuno T., Sawada M., Suzumura A., Marunouchi T. *Brain Res.*, 1994, 5, 656(1):141.
2. Pousset F. *Brain Res. Deev. Brain Res.*, 1994, 12, 81(1), p. 143.
3. Quan N., Zhang Z., Emery M. *Neuroimmunomodulation*, 1996, Jan-Feb, 3(1), p. 47.
4. Devito W.J., Avakian C., Stone S., Okulicz W.C., Tang K.T. Shamgochian M. *J. Cell. Biochem.*, 1995, Feb, 57(2): 290.
5. Borgerding R.A., Murphy S. J. *Neurochem.*, 1995, Sep, 65 (3): 1342.
6. Luo J., Lang J.A., Miller M.W. *J. Neurochem.*, 1998, Aug, 71 (71): 526.
7. Muller N. *Nervenarzt.*, 1997 Jan, 68(1): 11.
8. Eizenberg O., Faber Elman A., Lotan M., Schwartz M. *J. Neurochem.*, 1995, May, 64 (5):1928.
9. Xiao B. G., Link H. *Neuroreport*, 1998, May, 11, 9 (7): 1487.
10. Kreuzberg G.W. *Atzneimittelforschung.*, 1995, Mar, 45(3A): 357.
11. Appel K., Honegger P., Gebicke-Haerter P.J., *J. Neuroimmunol.*, 1995, Jul, 60 (1-2): 83.
12. Jaranowska A., Bussolino F., Sogos V., Arese M. et al. *Mol. Chem. Neuropathol.*, 1995, Feb, Apr, 24(2-3): 95.
13. Walker K., Perkins M., Dray A. *Neurochem. Int.*, 1995, Jan, 26(1): 1.
14. Lemke R., Hartig W., Rossner S., Bige V. et al. *J. Neurosci. Res.*, 1998, Jan, 15, 51(2): 223.
15. Jacque C., Tchelingierian J.L. *Rev. Neurol.*, Paris, 1994, Nov, 150 (11): 748.
16. Jacque C., Tchelingierian J.L. *Seances Soc., Biol. Fil.*, 1994, 188(1): 47.
17. Tchelingierian J.L., Le Saux F., Jacque C. *J. Neurosci. Res.*, 1996, Jan 1, 43(1): 99.
18. Schneider H., Pitossi F., Balschunn D. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1998, Jun 23, 95(13): 7778.
19. Pellegrini P., Berghella A.M. *Neuroimmunomodulation*. 1996, Jul-Aug 3(4): 213.
20. Kamikawa H., Hori T., Nakane H. et al. *Am. J. Physiol.*, 1998 Sep, 275 (3pt2): 12803.
21. Tsumori C., Shibasaki T., Hotta M. et al. *Endocr. J.*, 1998, Feb, 45 (1): 127.
22. Lacosta S., Merali Z., Anisman H. *Psychopharmacology (Berl.)*, 1998, Jun, 137(4): 351.
23. Zalcman S., Murray L., Dyck D.G. et al. *Brain Res.*, 1998, Nov, 16, 811(1-2): 111.
24. Muller T., Blum-Degen D., Przzuntek H., Kuhn W. *Acta Neurol. Scand.*, 1998 Aug, 98(2): 142.
25. Mc Cann S.M., Kimura M., Karanth S. et al. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998, May, 1, 840: 174.
26. Wen T.C., Tanakaj, Peng H., Desaki J. et al. *J. Exp. Med.*, 1998, Aug, 17, 188(4): 635.
27. Tabira T., Chui D.H., Fan J.P. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, May, 1: 840.
28. Cheema S.S., Arumugan D., Murray S.S., Bartlett P.F. *Neuroreport*, 1998, Feb, 9(3): 363.
29. Ling Z.D., Potter E.D., Lipton J. et al. *Exp. Neurol.*, 1998, Feb 149(2): 411.
30. Ho A., Blum M. *J. Neurosci.*, 1998, Aug 1, 18(15): 5614.
31. Kabiersch A., Furukawa H. et al. *Administration of Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998, May, 1, 840:123.
32. Zalcman S., Green-Johnson M., Murray L. et al. *Brain Res.*, 643 (1994): 40.
33. Pauli S., Linthorst A., Reul J.M. *Eur. J. Neurosci.*, 1998, Mar, 10(3): 868.
34. Morokawa O., Sakai N., Obara H., Saito N. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, May, 22, 349(2-3): 317.
35. Lin M.T. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1997, Mar 15, 813: 572.
36. Feleder C., Refojo D., Nacht S. et al. *Neuroimmunomodulation*, 1998, Jan-Apr, 5(1-2): 1.
37. Suda T., Tozawa F., Ushiyama T. et al. *Endocrinology*, 1993, 133: 815.

38. *Minami, Kuraishi Y., Yamaguchi T. et al. Neurosci. Lett.*, 1991, 123: 254.
39. *Johnson H.M., Tozres B.A. Prog. Allergy*, 1998, 43: 37.
40. *Ban E., Haour F., Lenstra R. Cytokine*, 1992, 4: 48.
41. *Karlsson K., Fagerlund M., Johansson A. et al. J. Neurol.Sci.*, 1997, Mar 20, 147(1): 43.
42. *Leonhardt H. Handbuch mikroskopischen Anatomie des der Menschen Hrsg. A. Oksche, Berlin, 1980, Bd. 4.*
43. *Muller N. Nevenarzt.*, 1997, Jan, 68(1): 11.
44. *Hornberg M., Arolt V., Wilke I. et al. Schizophr.Res.*, 1995, May, 15(3): 237.
45. *Seide I.A., Arolt V., Hunstiger M. et al. Scand.J.Immunol.*, 1995, Jun, 41(6): 534.
46. *Woodroffe M.N. Neurology*, 1995,92, 1, p. 132.
47. *Чекнев Б. Патогенез рассеянного склероза: иммуностимуляция или иммунодефицит? Иммунология*, 1994(2), с. 9.
48. *Silvestein F.S., Barks J.D., Hagan P. et al. Neurochem.Int.*, 1997, Apr-May, 30(4-5): 375.
49. *Rothwell N.J., Luheshi G., Toulmond S. Pharmacol.Theor.*, 1996, 69(2): 85.
50. *Rothwell N.J., Hopkins S. Trends.Neurosci.*, 1995, Mar, 18(3): 130.
51. *Benveniste E.N., Huneycutt B.S., Shrikant P. et al. Brain.Behav.Immun.*, 1995, Dec, 9(4): 304.
52. *Ott L., McClain C.J., Gillespie M., Young B. J.Neurotrauma*, 1994, Oct, 11(5): 447.
53. *Бакунц Г.Г., Оганесян Н.А. В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 71.*
54. *Довлатян Р.А., Киракосян К.Г., Авакян С.А., Хачатрян Л.Г. В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 68.*
55. *Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С. В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 47.*
56. *Johnson H. M., Tozres B. A. Prog. Allergy*, 1988, 43: 37.
57. *Knudsen P. J., Dinarello C. A. Strom T. B. J. Immunol.*, 1987, 514: 135.
58. *Peretti M., Becherucci C., Scapigliati G. et al. Brit. J. Pharmacol.*, 1989, 98:1137.
59. *Fabry Z., Topham D.J., Fee D., Herlein J. et al. J.Immunol.*, 1995, Jul 1, 155(1): 325.
60. *Nassif X. Presse Med.*, 1998, Jun 27, 27 (23):1171.
61. *Laye S., Parnet P., Goujon E., Dantzer R. Brain.Res.Mol.Brain.Res.*, 1994, Nov, 27 (1): 157.
62. *Linthorst A.I., Reul J.M. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, May 1, 840:139.
63. *De Luigi A., Terreni L., Sivoni M., De Simoni M.G. Neuroscience*, 1998, Apr, 83(4): 245.
64. *Avron A., Gallily R. J.Leukoc.Biol.*, 1995, Feb, 57(2): 264.
65. *Зильфян А.В. Медицинская наука Армении, НАН РА, 1996, 3-4, XXXVI, с. 154.*
66. *Faggioni R., Benigni F., Ghezzi P. Neuroimmunomodulation*,1995, Jan-Feb, 2(1): 2.
67. *Watkins L.R., Wiertelak E.P., Goehler L.E. et al. Brain.Res.*, 1994, Aug 15, 654(1): 15.
68. *Jiang C.L., Lu C.L., Liu X.Y. Domest. Anim. Endocrinol.*, 1998, Sep, 15 (5): 363.
69. *Laviano A., Meguid M.M., Yang Z., Gleason J.R. et al. Nutrition*, 1996, Oct, 12(10): 706.
70. *Connor T.J., Song C., Leonard B.E. et al. Neuroscience*, 1998, Jun, 84 (3): 923.
71. *Andrew D. Foey, Sarah L., Parry, Lynn M. et al. J. Immun.*, 1998, Jan. 160(2): 920.
72. *Knobloch S.M., Faden A.I. Exp. Neurol.*, 1998, Sep, 153 (1): 143.
73. *Palaszynsky E. W., Moody T. W. et al. Peptides*, 1983, 4: 463.
74. *Hall N.P., Mc Gillis J. P., Spangiello B. L. et al. Develop. Immunol.*, 1982, 17:653.
75. *Zavyalov V. P., Navolotskauya E. V., Abramov V. M. et al. FEBS Lett.*, 1991, 278:187.
76. *Rebar R. W., Miyake A., Low T. L. K., Goldstein A. L. Science*, 1981, 214: 669.
77. *Hall N. P., McGillis J. P., Spangiello B. L. et al. Develop. Immunol.*, 1982, 17:653.
78. *Galoyan A. Biochemistry of novel cardioactive hormones and immunomodulators of the functional system neurosecretory hypothalamus-endocrine heart. M.*, 1997, 169.
79. *Зильфян А.В., Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С., Ерицян Л.Н. Медицинская наука Армении, НАН РА, 1996, XXXIX,1, с. 23.*
80. *Mercure L., Tennenbaum C.S., Schipper H.M. et al. Clin.Diagn.Lab.Immunol.*, 1996, Mar, 3(2): 151.
81. *Marx C., Wolketsdorfer G.W., Bornstein S.R. Neuroimmunomodulation*, 1998, Jan-Apr, 5(1-2):5.
82. *Polak J. M., Sullivan S. N., Buchan A. M.J. et al. Endorphines. In: Gut Hormone, ed. S. R. Bloom Churchill Livingstone, Edinburg, 1978.*
83. *Полак Дж., Блум С.Р. Пептидергическая иннервация желудочно-кишечного тракта. (пер. с англ.). 1981: 31.*
84. *Blalock J. E., Smith E. M. Proc. Nat. Acad. Sci. USA*,1980, 77: 5972.
85. *Зозуля А.А., Хомяков Ю.Н., Безвершенко И.А. Бюл. экспер. биол.*, 1986, 3, с. 298.

86. Robert F., Geenen V., Schoenen E. et al. Brain Behav. Immunol., 1991, 5: 102.
87. Smith E. M., Blalock J. E. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1981, 78: 7530.
88. Blalock J. E., Bost K. L., Smith E. M. J. Neuroimmunol., 1985, 10: 31.
89. Бакуиц Г.Г., Овсепян Р.С. Медицинская наука Армении, 1993, XXXIV, 3-4, с. 63.
90. Михайлова А.А., Петров Р.В., Захарова Л.А. и др. Тез. докл. XVI Конф. ФЕБО, М., 1984.
91. Mc Cann S. M., Kimura M., Walczewska A. et al. Domest. A. Endocrinol., 1998, Sep., 15(5): 333.
92. Акопян В.П. Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. Автореф. докт. дисс. Казань 1977.
93. Альперина Е.Л., Идова Г.В. Физиол. ж. СССР, 1990, 76, 4: 453.
94. Идова Г.В., Белецкая И.О., Девойно Л.В. Физиол. ж. СССР, 1988.
95. Ковалев Г.В. Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов. М., 1979.
96. Saravia Fernander F., Faveuw C., Blasquer Bulant C. et al. Endocrinology, 1996, Aug, 137(8): 3497.
97. Mia Levite, Liora Cahalon et al. J. Immun., 1998, Jan 160(2): 993.