**28.03.2020г**

**Тема № 6. Интеграция иммунной системы с другими регуляторными системами организма.**

Иммунная система — уникальная саморегулирующаяся организация, состоящая из различных популяций и субпопуляций лимфоидных клеток, постоянно вза­имодействующих между собой. Однако их жизнедеятельность, активация, пролиферация и дифференцировка во многом зависят от других систем организма и, в первую очередь, от эндокринной и нервной. Между иммунной, эндокринной и нервной системами сложилось и постоянно осуществляется взаимодействие, с помощью которого они взаимно контролируют свои функции. Интеграция их со всеми другими функциями и обеспечивает существование организма как единого целого.

Связь между иммунной и эндокринной системами находит свое отражение в следующем. Тимус, являясь одним из центральных органов иммунитета, обеспечивает, наряду с этим, формирование нейроэндокринных структур на ранних этапах развития организма, благодаря чему в последующем обеспечивается их нормальная деятельность и создаются необходимые условия для функционирования самой иммунной системы. Пептидные гормоны тимуса участвуют в двухсторонних связях между клетками иммунной и нейроэндокринной систем. Многие другие медиаторы, синтезируемые иммунокомпетентными клетками, — лимфокины, интерфероны, интерлейкины — обладают свойствами гормонов. Активное участие в общих механизмах регуляции иммунного ответа и болевой чувствительности играют различные интерлейкины (IL-1, IL-8), а также интерфероны, ФНО и другие цитокины через систему простагландинов.

В свою очередь, пептидные гормоны нейроэндокринных структур оказывают модулирующее воздействие на иммунную систему, синтез и реализацию функций тимусных гормонов. К числу важных регуляторов функций центральной нервной системы относят опиоидные пептиды. Оказалось, что опиоиды так же, как и лимфокины, обладают полифункциональными свойствами и оказывают влияние на иммунокомпетентность клеток лимфоидной системы. Они стимулируют выработку В-лимфоцитами антител, оказывают влияние на активность клеток NK, стимулируют хемотаксис и «окислительный взрыв» фагоцитов, выделение серотонина мастоцитами в ответ на присоединение к ним молекул IgE. Наконец, опиоиды и рецепторы к ним синтезируются некоторыми клетками иммунной системы. С другой стороны, иммунокомпетентные клетки служат источником многих медиаторов, секреция которых типична для нервной ткани. Продукцией активированных ИКК являются: АКТГ, СТГ, пролактин, ХГ, ПГ, β-эндорфины (доказано наличие мРНК).

«Иммунные» гормоны действуют так же, как «нервные»: «иммунный» АКТГ стимулирует секрецию ГКС и последующую иммуносупрессию; «иммунный» СТГ способствует увеличению массы тимуса, стимулирует процессы пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов.

Таким образом, иммунная система находится под контролем эндокринных и нервных воздействий. На клетках иммунной системы имеются рецепторы к гормонам и нейромедиаторам. Нервные и эндокринные факторы можно отнести к ингибирующим или стимулирующим. Ингибирующие: глюкокортикоиды (кортизол и его аналоги), АКТГ,адреналин, половые гормоны (андрогены, эстрогены, гестагены), а такжеадренергические (симпатические) медиаторы; стимулирующие: гормон роста,тироксин, инсулин и др.

Глюкокортикоиды – это противовоспалительные факторы, они ингибируют факторы врожденного иммунитета, включая макрофаги и другие миелоидные клетки. В физиологических концентрациях подавляют пролиферацию лимфоцитов (т.е. снижают ихчисло), но способствуют их дифференцировке, а в фармакологических дозах вызывают апоптоз лимфоцитов.

При иммунном ответе гормоны коры надпочечников подавляют активациюлимфоцитов, блокируют межклеточные взаимодействия, ослабляют секрецию IL-2 и других цитокинов.

Источников ГКС служат не только надпочечники, они синтезируются эпителиальными клетками тимуса. ГКС необходимы в тимусе для индукции апоптоза 95-99% тимоцитов при позитивной и негативной селекции. Главный эффект ГКС на периферические лимфоциты - индукция апоптоза активированных лимфоцитов.

Эффекты АКТГ, катехоламинов (норадреналин, адреналин), половых гормоновсходны.

Андрогены и эстрогены в значительной степени обусловливают возрастную инволюцию тимуса. Андрогеныоказывают более сильное подавляющее действие на иммунную систему, чемэстрогены. Это выражается в большей массе лимфоидных органов и болеевысокой иммунной активности у женщин по сравнению с мужчинами.

Однако эстрогены сильнее подавляют активность регуляторных Т-клеток,что служит одной из причин большей вероятности развития аутоиммунныхзаболеваний у женщин.

Тироксин,соматотропный гормон и инсулин усиливает как пролиферацию, так и дифференцировку лимфоцитов.

Нейропептидам принадлежит важная роль в регуляции как развития клеток иммунной системы и реализации иммунных процессов. На лимфоцитах есть также допаминовые рецепторы и рецепторы для эндорфинов.α-эндорфины и β-эндорфины оказывают противоположное действие на гуморальный ответ: α-эндорфин усиливает, а β-эндорфин подавляет его, в то же время усиливая Т-клеточный ответ.

Нейропептиды VIP (вазоактивный пептид) и субстанция Р участвуют в регуляции и реализации аллергических процессов — VIP расслабляет гладкую мускулатуру и служит антагонистом гистамина, а субстанция Р вызывает сокращение гладких мышц.

Важное значение для нормального функционирования иммунной системы имеет уровень секреции гормонов эпителиальными клетками тимуса. Эти клетки вырабатывают широкий спектр пептидных факторов (нейропептиды и пептидные гормоны) — окситоцин, вазопрессин, соматостатин, гормон роста, АКТГ, инсулин и инсулиноподобные ростовые факторы (IGF-1, IGF-2).

Гормоны тимуса (тимозины, тимопоэтины и Zn-связывающий нонапептидтимулин) принадлежат к нейропептидам. Ослабление выработки гормонов тимуса приводит к снижению способности Т-лимфоцитов секретировать IL-2 и отвечать пролиферацией на активирующие стимулы.

Секреция гормонов тимуса находится под контролем других гормонов — глюкокортикоиды, андрогены и эстрогены подавляют ее, а пролактин, соматотропный гормон и прогестерон — усиливают.

Существенное влияние на выработку этих гормонов оказывают цитокины, в частности,вырабатываемые в тимусе. IL-1 и IFNα усиливают продукцию тимулина.

Лимфоциты имеют β2-адренергические рецепторы и воспринимают сигналы соответствующих медиаторов (в первую очередь норадреналина и нейроксина). Этифакторы оказывают преимущественно ингибирующее действие — подавляют пролиферацию лимфоцитов, но в то же время усиливают их дифференцировку. Ацетилхолин и холинергические стимулы поддерживают пролиферациюлимфоцитов. Холинергические влияния втимусеспособствуют размножению и эмиграции тимоцитов.

Влияние ацетилхолина на иммунологические процессы доказано рядом фактов: парентеральное введение холинотропных веществ изменяет характер ИО на чужеродные антигены; увеличение секреции IgG плазматическими клетками под действием агонистов ацетилхолина; на Т-, В-лимфоцитах и макрофагах выявлены и подсчитаны холинэргические рецепторы мускаринового типа (блокируемые атропином). На лимфоцитах рецепторов около 200, на макрофагах – 400 на клетку, что на порядок ниже, чем на нейронах. Однако константа связывания с лигандом холинэргического рецептора на лимфоците на порядок выше, чем принято считать для нервной системы. Ацетилхолин ингибирует апоптозтимоцитов, влияя, тем самым, на созревание T-лимфоцитов. ИКК обладают способностью к синтезу не только катехоламинов, но и ацетилхолина, и возможностью секретировать их во внеклеточную среду.

Общеизвестна роль вегетативной нервной системы в проявлении аллергии. Преобладающее влияние парасимпатического отдела способствуетпроявлению бронхоспазма при бронхиальной астме.

Нередко говорят о нейроиммуноэндокринной регуляции. Иммунная система способна влиять на состояние эндокринной и нервной систем, главнымобразом посредством цитокинов. Так, IL-1 усиливает выработку глюкокортикоидов, что выявляют при воспалении и иммунном ответе. Этот процессможно рассматривать как проявление отрицательной обратной связи. IL-1и TNFα участвуют в межсистемных взаимодействиях, влияя на процессы,происходящие в эндокринной и нервной системах. Гормоны тимуса такжевоздействуют на активность этих систем. Так, тимопоэтин усиливает продукцию глюкокортикоидов.

Следовательно, взаимосвязь иммунной и нейроэндокринной систем проявляется в том, что клетки этих систем способны продуцировать одни и те же интерлейкины, простагландины, гормоны, нейропептиды и другие медиаторы. Как уже выше отмечалось, гипоталамо-гипофизо-симпатикоадреналовая система контролирует продукцию антител и выход зрелых В-лимфоцитов из костного мозга. Таким образом, иммунная, эндокринная и нервная системы действуют взаимосвязанно, обеспечивая генетический гомеостаз и нормальную жизнедеятельность организма в целом. Всякие нарушения иммунной системы — иммунодефицита — неизбежно повлекут за собой изменения функций эндокринной, нервной и других систем, которые нельзя не учитывать при оценке формы и степени заболевания иммунной системы и путей ее лечения.