

ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

*Куртасова Людмила Михайловна
кафедра внутренних болезней №2
с курсом ПО КрасГМУ
д.м.н., профессор*

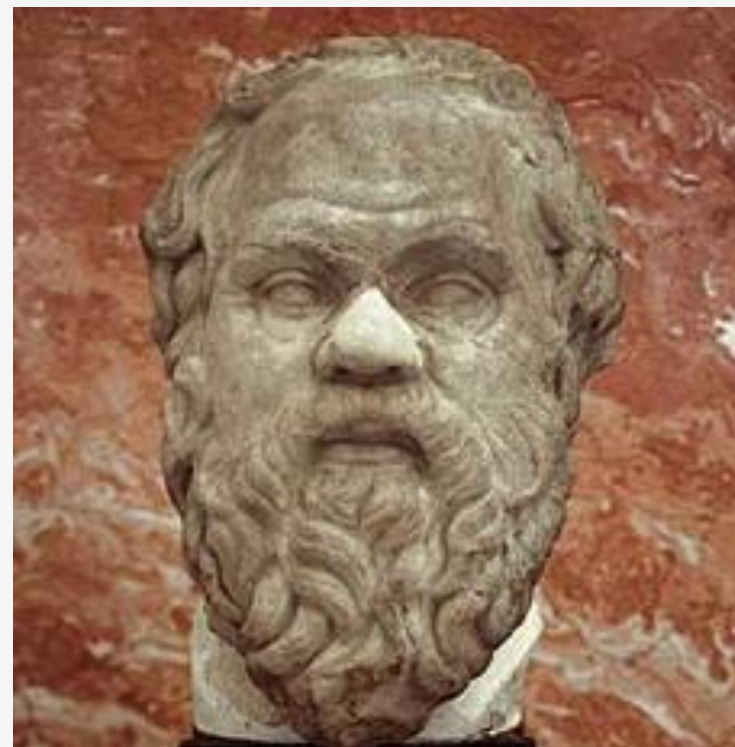
ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ:

- Представление механизмов взаимодействия основных гомеостатических систем организма: нервной, эндокринной и иммунной.
- Объяснение клинических проявлений дискоординации функциональных взаимоотношений между этими системами на примере синдрома хронической усталости.

План лекции

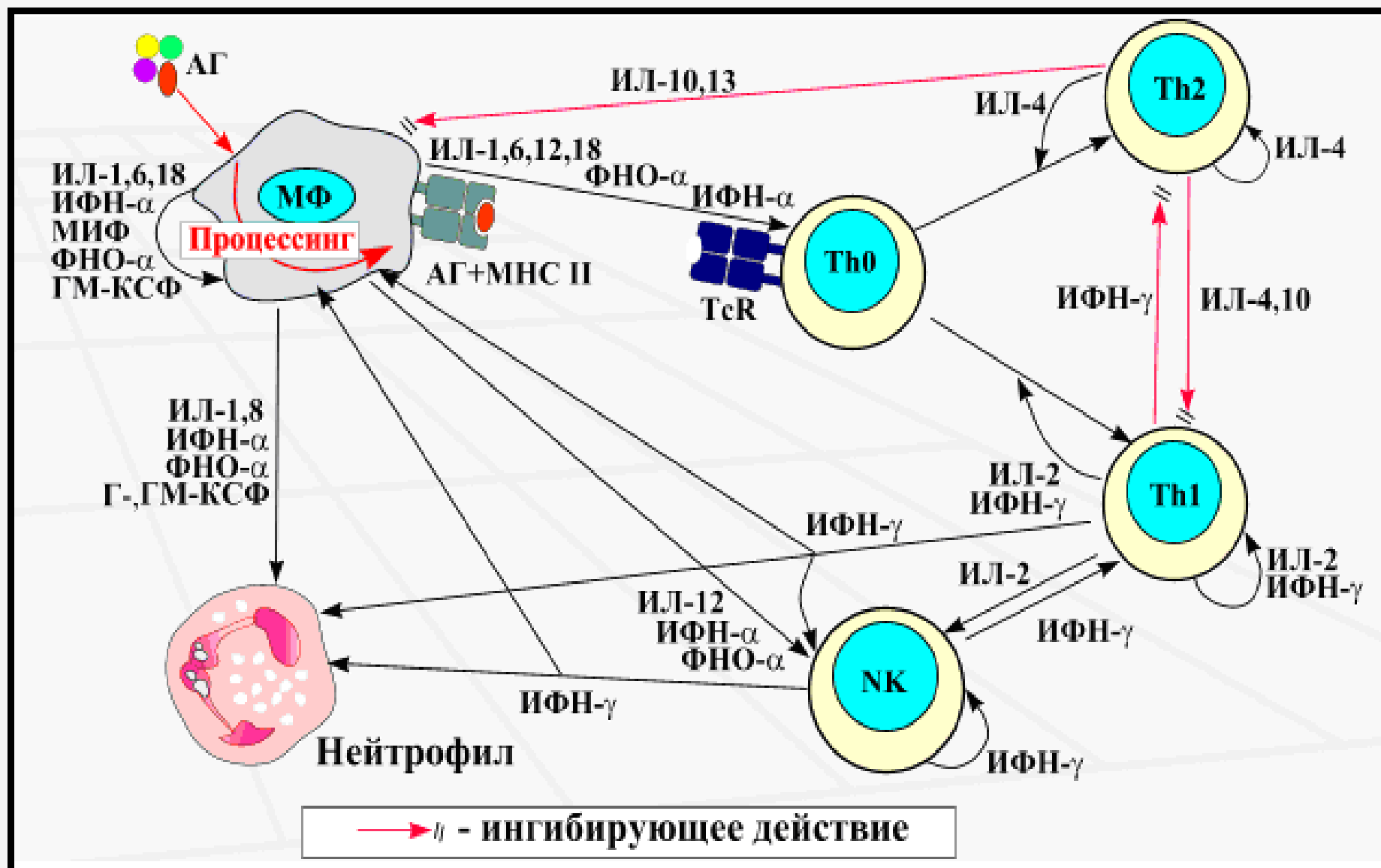
- ВЛИЯНИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА СТРУКТУРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА.
- ВОЗДЕЙСТВИЕ ИКК НА СТРУКТУРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА.
- ДЕЙСТВИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА АФФЕРЕНТНЫЕ НЕЙРОНЫ.
- ЭФФЕРЕНТНЫЙ ОТДЕЛ НС И ИММУННЫЙ ОТВЕТ. СО ВНС И РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА.
- ПО ВНС И РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА.
- ИНТЕГРАЦИЯ ИММУННОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМ ПРИ АДАПТАЦИИ.
- КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНТЕГРАЦИИ ИС И НС.

«Тело не
болеет
отдельно и
независимо
от души»



Сократ

Регуляция иммунного ответа



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМ

Свойство	Нервная система	Иммунная система
Умение распознавать <<своё и чужое>>	Да	Да
Специфичность	Очень высокая	Очень высокая
Память	Есть	Есть
Принцип распространения сигнала	Принцип сетей	Принцип сетей
Автономность	Нервные клетки могут действовать только в составе целостной системы	ИКК могут действовать в автономном режиме

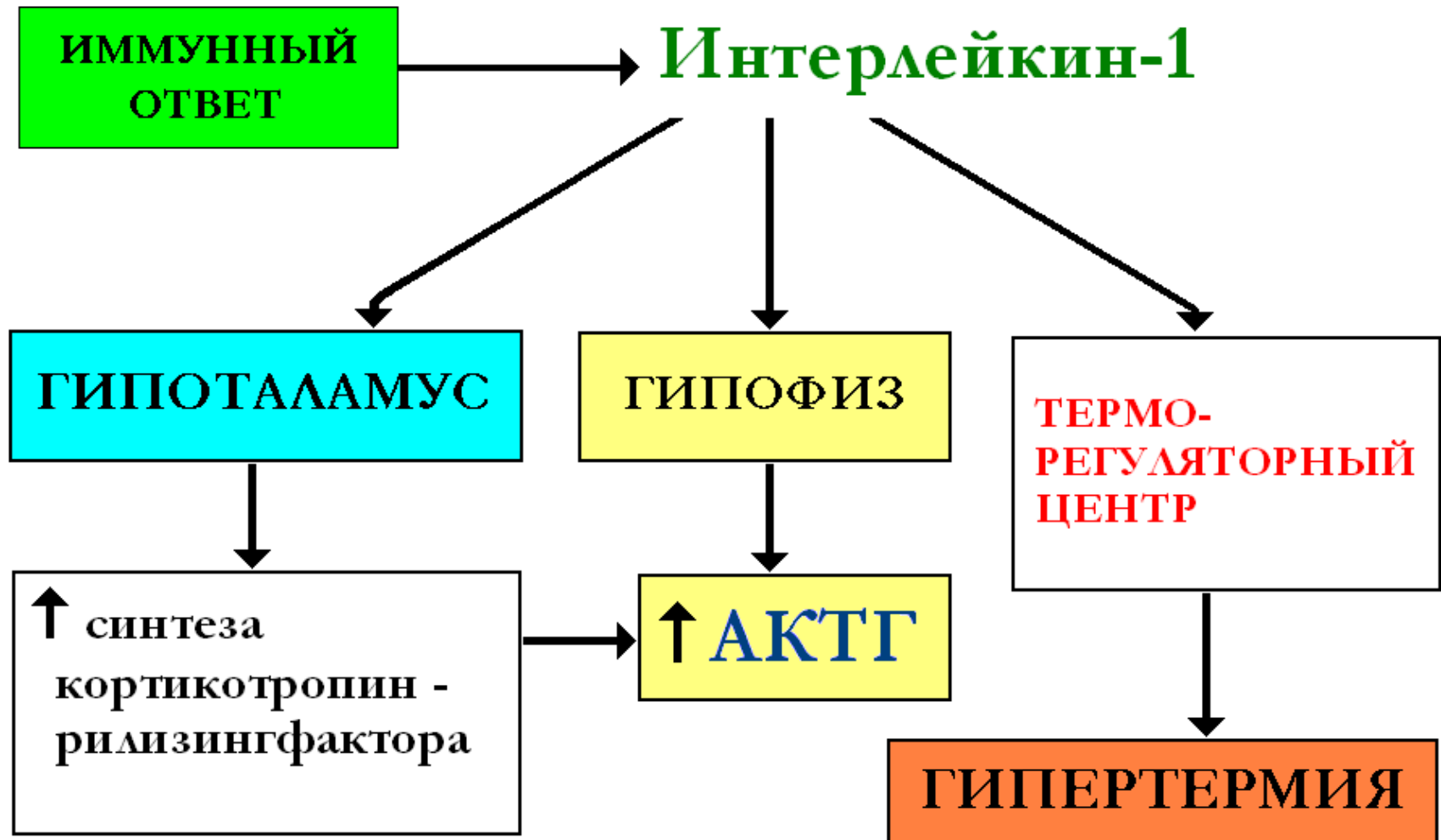
ФАКТОРЫ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

ФАКТОРЫ	ДЕЙСТВИЕ
Гормон роста (соматотропный гормон)	Усиливает пролиферацию Т-клеток и синтез гормонов тимуса
Инсулин	Усиливает пролиферацию клеток
Тироксин	Усиливает пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов
Пролактин	Стимулирует выработку гормонов тимуса
Прогестерон	Стимулирует выработку гормонов тимуса
Альфа-эндорфин	Усиливает гуморальный иммунный ответ
Холинергические нервные стимулы	Усиливают пролиферацию лимфоцитов, особенно тимоцитов

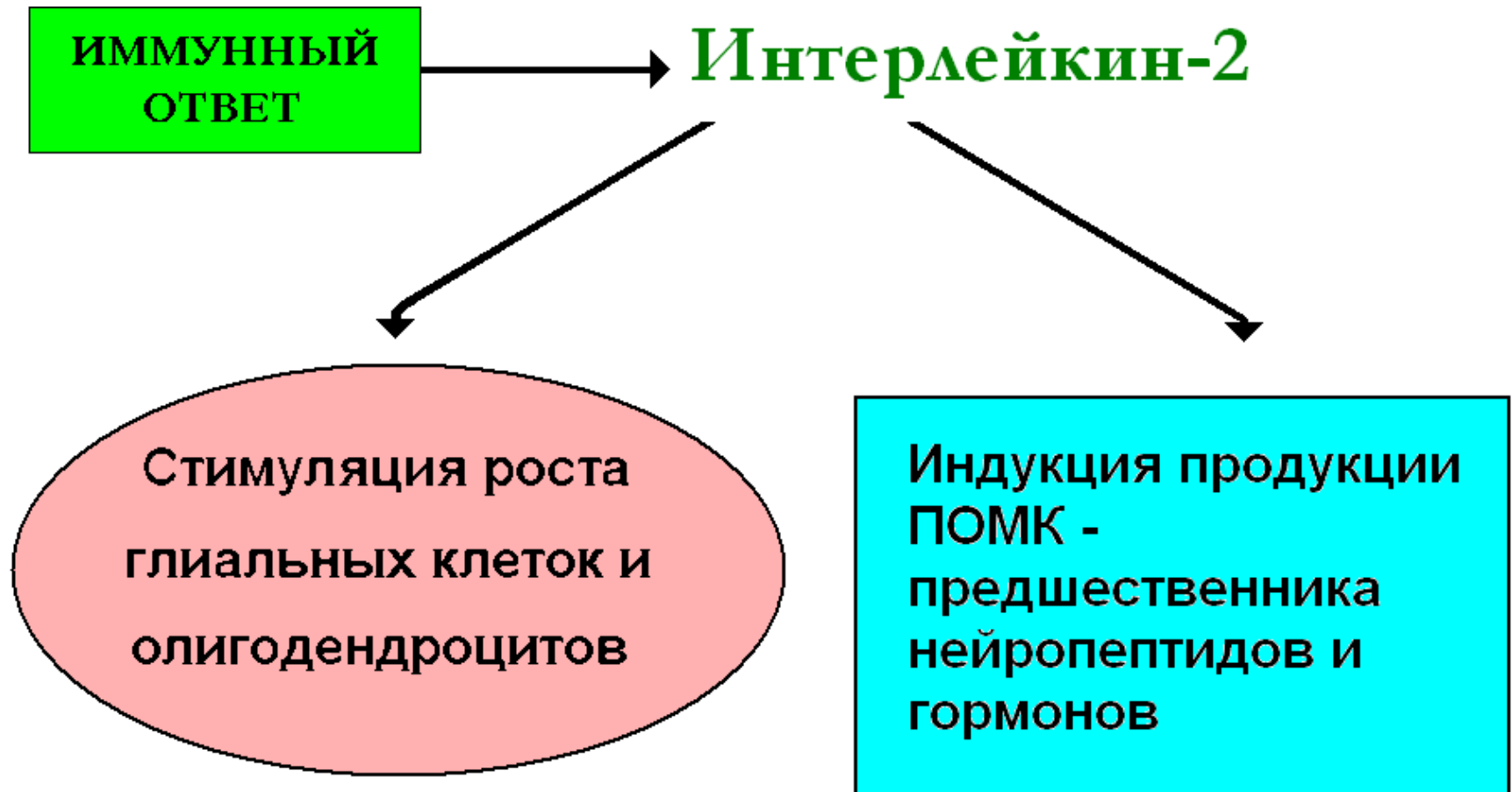
ФАКТОРЫ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ, УГНЕТАЮЩИЕ ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

ФАКТОР	ДЕЙСТВИЕ
Глюкокортикоиды	Индукцируют апоптоз и миграцию незрелых тимоцитов, подавляют пролиферацию зрелых лимфоцитов, усиливают дифференцировку Т-клеток, их миграцию в костный мозг, снижают секрецию цитокинов и гормонов тимуса
Адренокортикотропный гормон (АКТГ)	Усиливая секрецию ГКС и действуя непосредственно, снижают содержание лимфоцитов в циркуляции и их функциональную активность
Катехоламины и адренергические нервные стимулы	Подавляют пролиферацию и усиливают дифференцировку лимфоцитов, угнетают их миграцию в лимфатические узлы. Действуют через β -адренергические рецепторы
Андрогены	Снижают число лимфоцитов и их реакцию на антиген, способствуют возрастной инволюции тимуса
Эстрогены	То же, но их действие на лимфоциты слабее чем у андрогенов. Подавляют активность регуляторных Т-клеток
Бета-эндорфин	Подавляет гуморальный, усиливает клеточный иммунный ответ

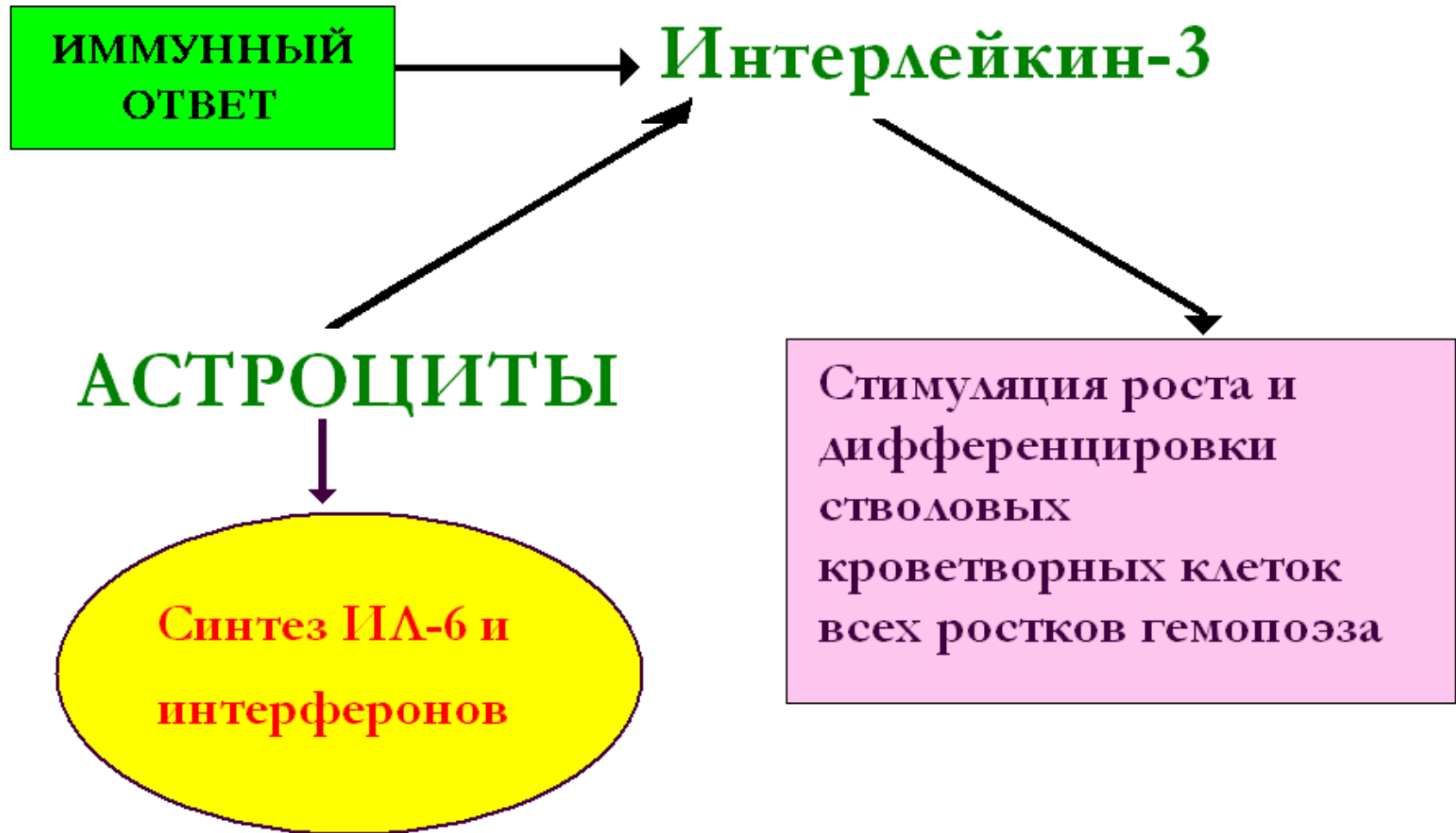
Влияние гуморальных факторов ИС на структуры головного мозга



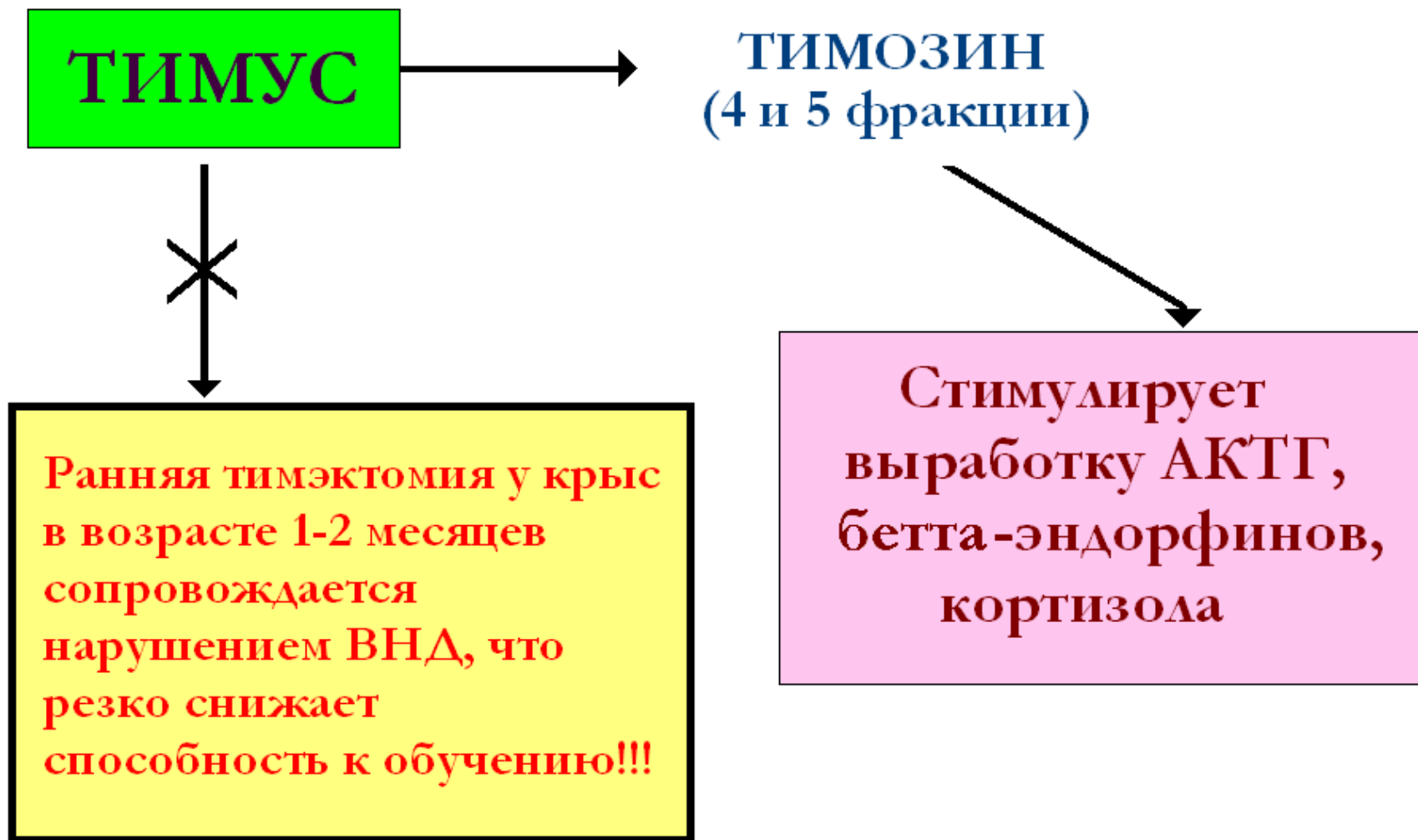
Влияние гуморальных факторов ИС на структуры головного мозга



Влияние гуморальных факторов ИС на структуры головного мозга



Влияние гуморальных факторов тимуса на структуры головного мозга



- 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.

Воздействие иммунокомпетентных клеток на структуры головного мозга

**Моноциты и активированные
лимфоциты проникают в
паренхиму мозга даже при
неповрежденном
гематоэнцефалическом
барьере (в области
гипоталамуса)**

Влияние гуморальных факторов ИС на афферентные нейроны

Наличие специфических для ИКК рецепторов на поверхности нервных клеток

**Афферентные
нервные волокна**

→ **RR к кальцитонину**

→ **RR к компонентам
комплемента**

→ **RR к Fc-фрагменту
IgG**

→ **CD3, CD4**

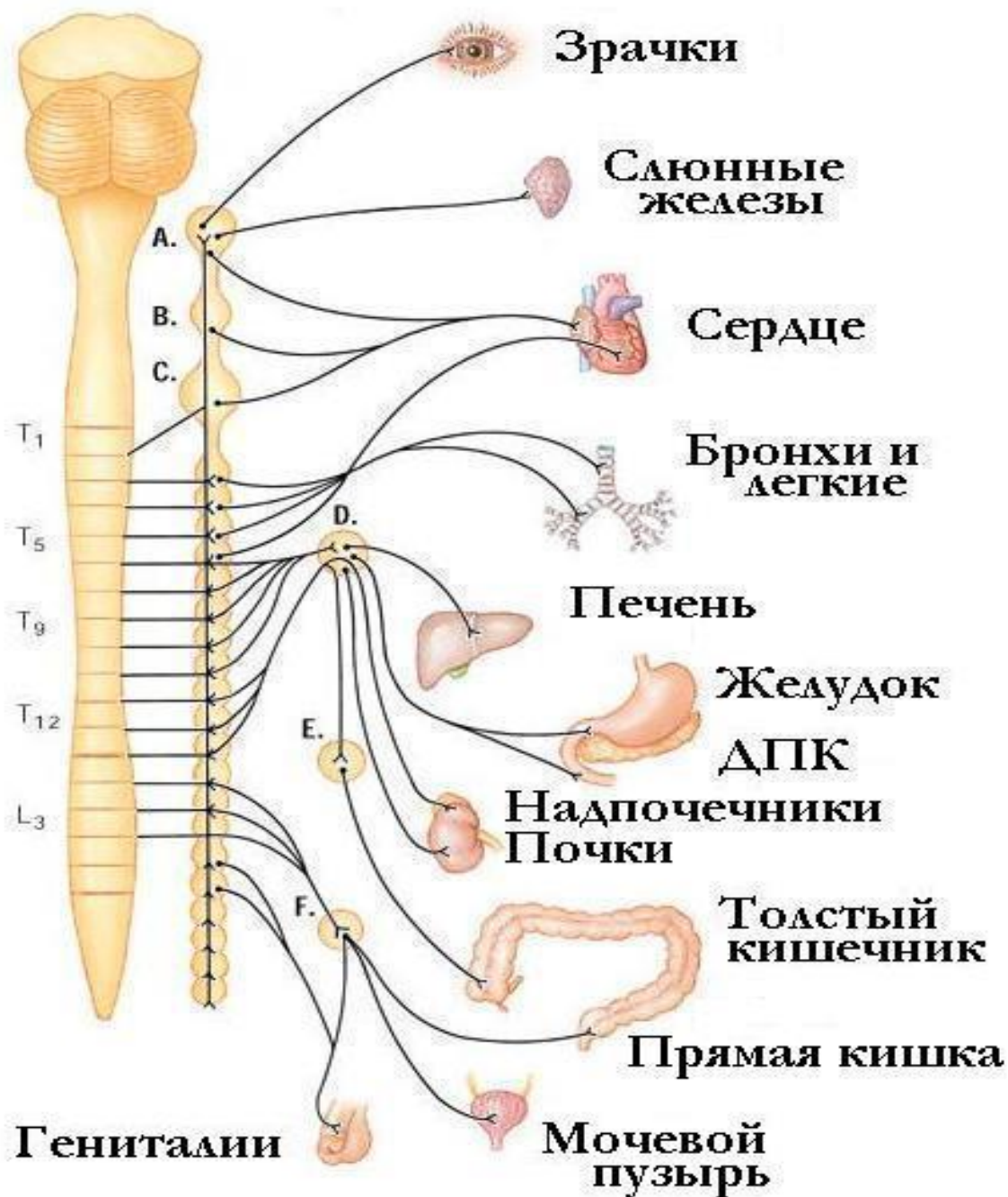
→ **Ia - антигены**

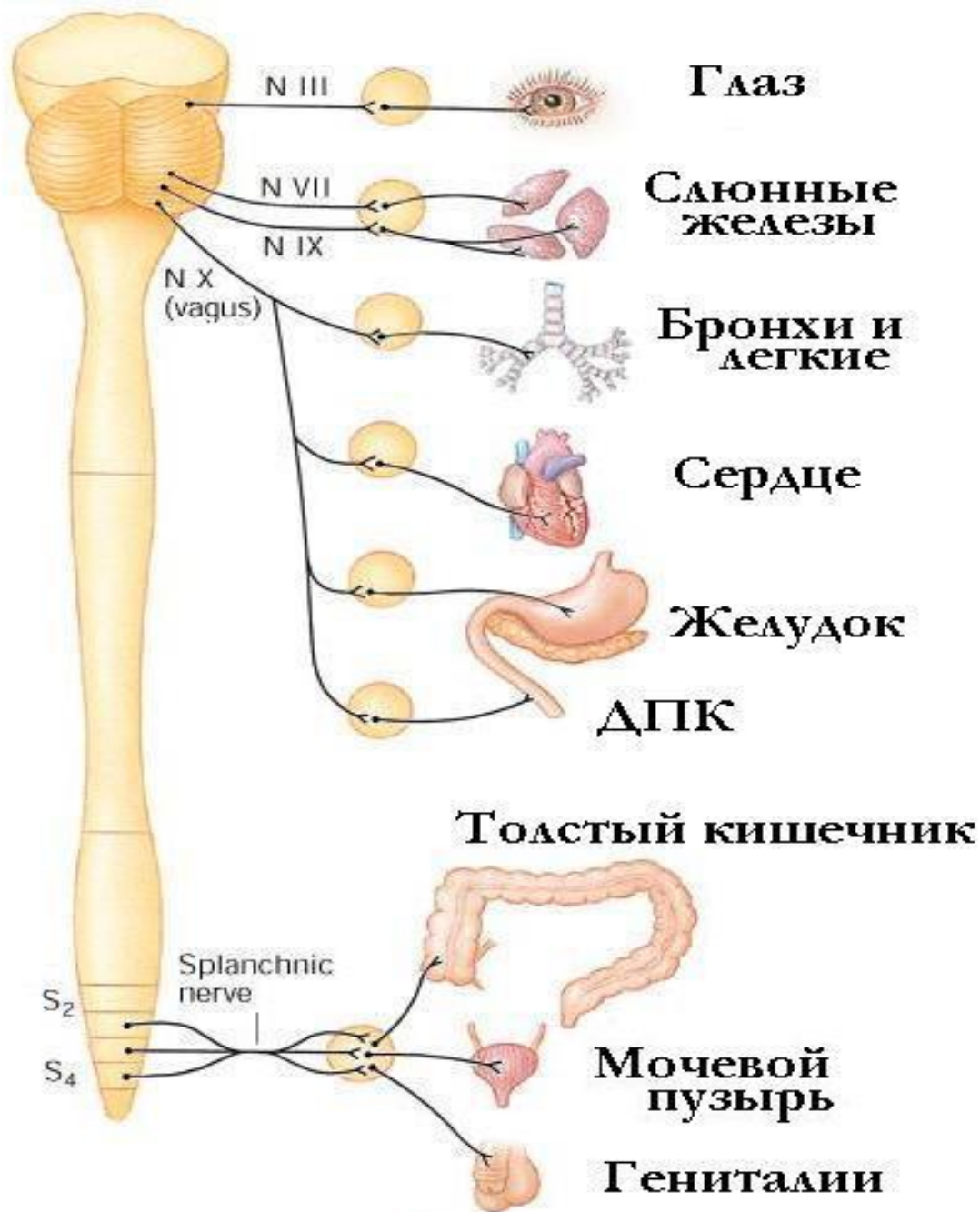
↓
Возможность действия
ИКК на афферентные
волокна через
рецепторы

Влияние гуморальных факторов ИС на афферентные нейроны

- Изменение ионного состава среды при активации ИКК (перераспределение ионов между клеткой и внеклеточной средой – изменение мембранного потенциала)
- Наличие рецепторов к ГИСТАМИНУ, который выделяется в ганглиях под действием антигена
- Не исключается контактный путь взаимодействия ИКК с афферентными нейронами

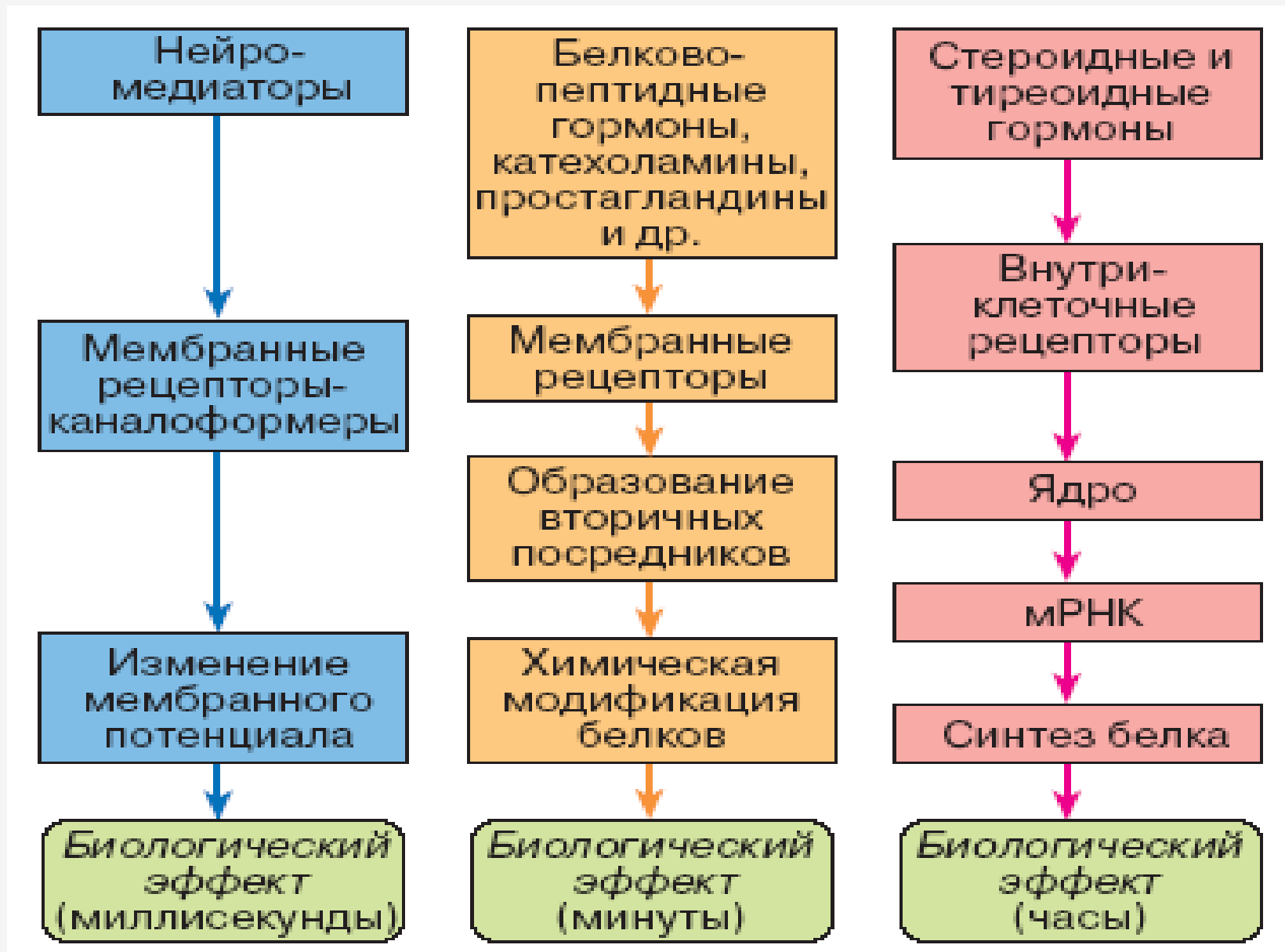
СО ВНС





ПСО
ВНС

Три основных механизма нейроэндокринной регуляции клеток



Регуляторная роль симпатического отдела ВНС

Наиболее известные эффекты ГКС:

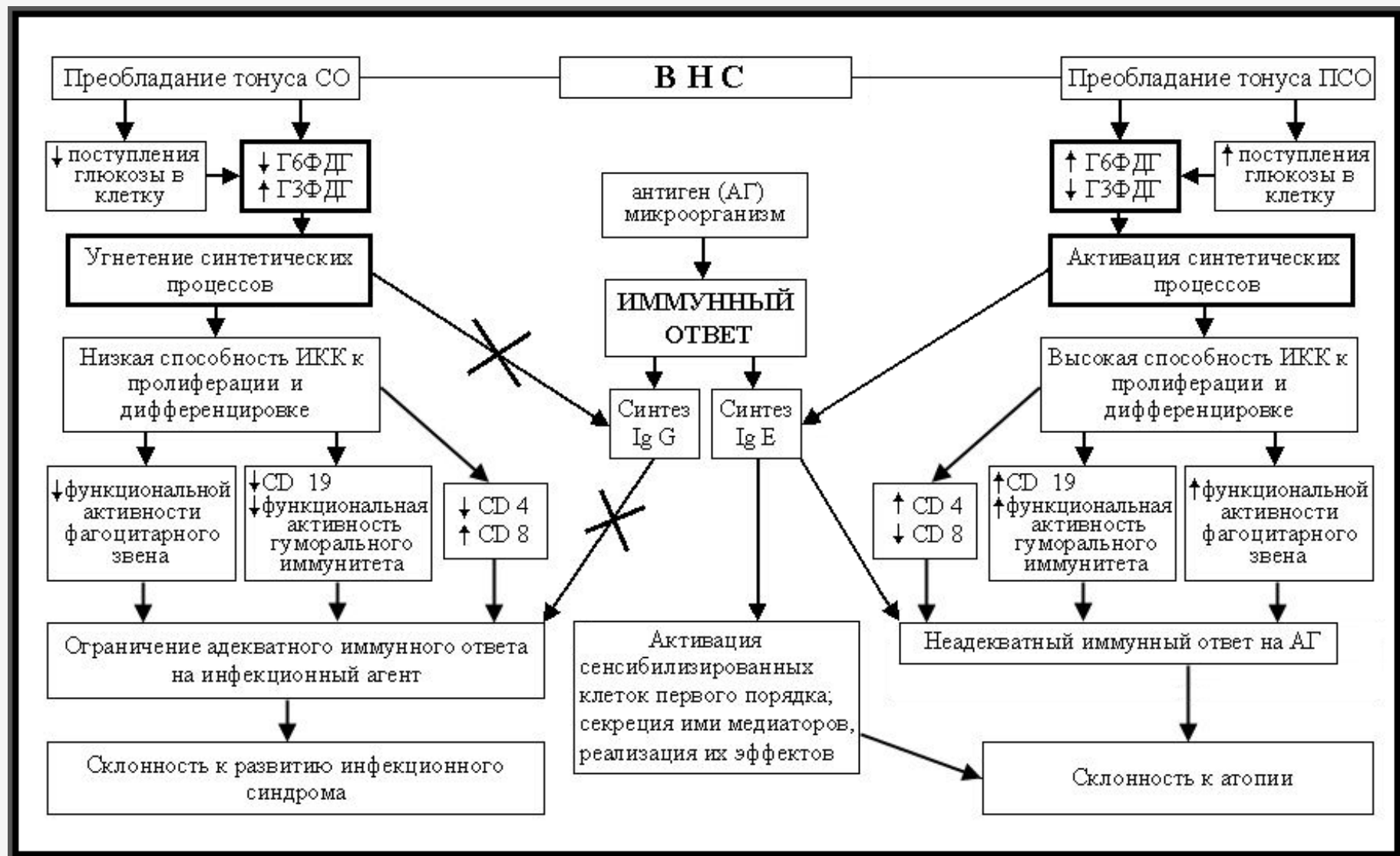
- увеличение содержания в крови лейкоцитов и нейтрофилов в лейкоцитарной формуле;
- увеличение глюкозы в крови;
- усиление катаболизма белков, что приводит к повышению уровня аминокислот в крови;
- повышение артериального давления;
- усиление реакции жировых клеток на обычные липолитические стимулы;
- повышение способности почек к выведению воды при водной нагрузке;
- повышение резистентности к инсулину;
- предохранение от разрывов мембран лизосом и клеточных мембран;
- ингибирование секреции «воспалительных» цитокинов и другие.

Регуляторная роль парасимпатического отдела ВНС

Влияние АцХ 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 апоптоз тимоцитов, влияя, тем самым, на созревание Т-лимфоцитов.
- ИКК обладают способностью к синтезу не только КА, но и АцХ, и возможностью секретировать их во внеклеточную среду.

ЗАВИСИМОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОТ ИСХОДНОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА ОРГАНИЗМА



- **Вегетативный индекс Кердо,** характеризующий преобладающее влияние симпатического или парасимпатического отделов ВНС на физиологические функции организма: $ИК = (1 - \Delta\Delta / PS) * 100\%$
($\Delta\Delta$ - диастолическое давление, PS - частота пульса).

ИК от -2 до +2 – состояние эйтонии.

- **Индекс стресса по Гаркави Л.Х.:**
% лимфоцитов / % сегментоядерных нейтрофилов.
ИСтр от 0,81 до 0,51 – «реакция тренировки»
ИСтр от 0,50 до 0,30 – «реакция активации»
ИСтр менее 0,30 – типичные для стресса реакции организма по Г.Селье.

ИНТЕГРАЦИЯ ИММУННОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМ ПРИ АДАПТАЦИИ

- **ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ:** радиоактивное излучение, различные микроволновые процессы, температурные воздействия.
- **ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ:** продукты и отходы промышленных предприятий, химические средства защиты растений.
- **СОЦИАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ:** стрессы; вирусы, микроорганизмы, модифицированные под влиянием терапевтических воздействий.

ИНТЕГРАЦИЯ ИММУННОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМ ПРИ АДАПТАЦИИ

- В целом, результатом воздействия на человека комплекса неблагоприятных факторов внешней среды может быть быстрое истощение НС (по сравнению с ИС). Современная особенность интеграции НС и ИС заключается в неподготовленности именно НС, как полноценного компонента. Негативное влияние окружающей среды приводит к все большему разобщению иммунного и нервного звеньев, усиливая «автономность» ИС.
- К чему это приведет? Прежде всего, к нарушению дифференцировки клеточных элементов, поскольку именно пролиферация и дифференцировка регулируются со стороны НС.
- Чем это чревато? Развитием многих современных заболеваний (аутоиммунные болезни, опухоли).

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНТЕГРАЦИИ ИС И НС

Полушария головного мозга по-разному
регулируют иммунный ответ !?!

ПРАВОЕ -
предметно-образное



**Аутоиммунные и иммуно-
пролиферативные
заболевания**

(почти 70% больных РА
"леворуки")

ЛЕВОЕ -
абстрактно-
логическое



Большинство здоровых
людей "праворуки"

**Смешанный тип
доминантности**

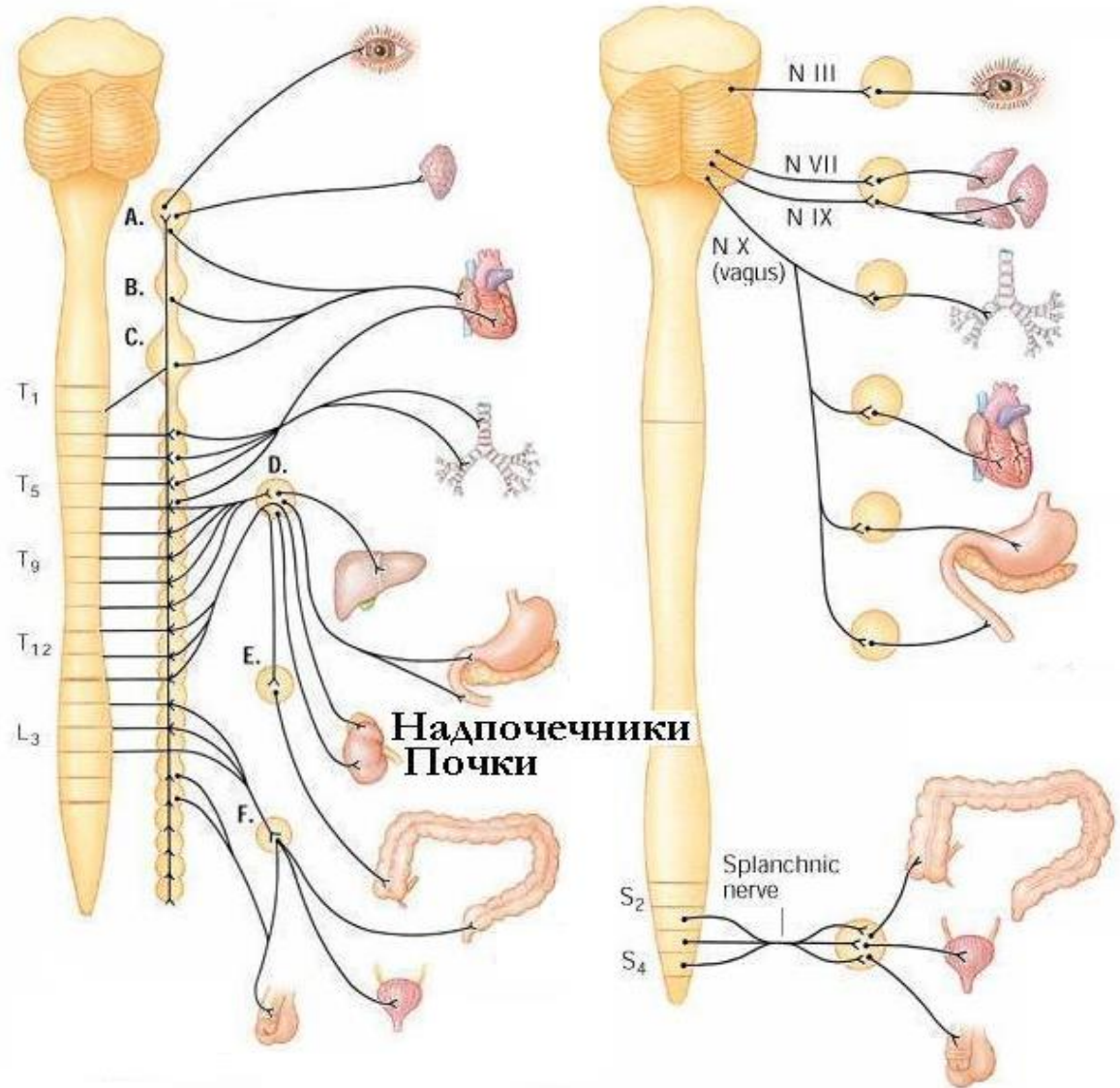


КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНТЕГРАЦИИ ИС И НС

Пациенты с
нефроптозом, при
вертикальном
положении тела,
испытывающие
хронический стресс

Особенности
психики

Синдром
иммунологичес-
кой амнезии
Кречмера



Синдром хронической усталости (The chronic fatigue syndrome, CFS)



- Впервые как самостоятельное заболевание был выделен в 1988 г. Центром по контролю заболеваний (Атланта, США).
- Поводом послужило внезапное увеличение числа больных с жалобами на тяжелую постоянную усталость, сопровождавшуюся рядом соматических и психологических симптомов без видимой причины заболевания в штате Невада в 1984 г.
- Подобные вспышки наблюдались и ранее – в Лос-Анджелесе в 1934 г., в Исландии – 1948 г., Лондоне – в 1955 г. и Флориде – 1956 г.

Диагностические критерии СХУ (большие и малые) были сформулированы в 1988 г. (пересматривались в 1991, 1992 и 1994 г.г.).

К большим (обязательным) диагностическим критериям относят:

- **Постоянную усталость и снижение работоспособности на 50% и более у ранее здоровых людей, наблюдающиеся не менее 6 месяцев.**
- **Вторым критерием является отсутствие заболеваний или других причин, которые могут вызвать такое состояние.**



Малые диагностические критерии:

- повышение температуры до 38°C
- боль в горле
- небольшое увеличение и болезненность шейных, затылочных и подмышечных лимфатических узлов
- необъяснимая мышечная слабость
- болезненность отдельных мышц - миалгии
- мигрирующая боль в суставах (в основном крупных) - артралгии
- периодическая головная боль
- быстрая утомляемость с последующей продолжительной (более 24 часов) усталостью
- нарушение сна (бессонница, реже повышенная сонливость)
- психологические расстройства (ухудшение памяти, повышенная раздражительность, снижение интеллекта, нарушение концентрации внимания, депрессия, боязнь света)

Синдром хронической усталости – R 53 (The chronic fatigue syndrome, CFS)

- **Диагноз считается достоверным при наличии 2 больших и не менее 6 малых диагностических критериев при отсутствии другой известной причины данной симптоматики.**
- **Дифференциальный диагноз: с заболеваниями эндокринной системы, аутоиммунными, неврологическими, гематологическими заболеваниями, отравлениями, последствиями облучения.**

Эпидемиология СХУ

- Распространен повсеместно.
- Болеют люди любого возраста, но чаще женщины 25-45 лет.
- Большинство случаев СХУ спорадические: пациент не отмечает контакта с больным СХУ или человеком, у которого впоследствии развилась такая же болезнь. Однако описаны одновременные заболевания членов одной семьи, вспышки болезни среди большого числа сотрудников в одном учреждении (Королевский госпиталь в Лондоне – почти 80% персонала; больницы в Южной Африке).

Общепринятая этиология СХУ

- Группа герпес-вирусов
- Энтеровирусы
- Неизвестный вирус !?!?!?

Концепции этиопатогенеза СХУ

- Американский врач Кэрол Джессоп (Carol Jessop) считает, что все дело в отравлении организма особым ядом арабинолом, продуктом гибели дрожжевых грибов "*candida albicans*", входящих в состав нормальной микрофлоры человека.
- Украинские ученые уверены, что СХУ вызывают малые дозы радиации в сочетании с психологическим стрессом.
- Английские биохимики пытаются доказать, что болезнь возникает в результате нарушения обмена фосфолипидов, веществ, необходимых для нормальной работы головного мозга.
- По мнению австралийских ученых, причина развития заболевания в повреждениях, которые могли получить определенные отделы головного мозга пациентов на ранних стадиях болезни.
- Психиатры, зная ничего не желают про вирусы и снижение иммунитета и продолжают настаивать, что СХУ существует лишь в воображении больных с депрессивным синдромом.
- У сторонников восточных практик и оккультных наук имеется свое объяснение СХУ - нарушение целостности биополя человека.

Последняя гипотеза

- Результаты обследования добровольцев оценивались четырьмя независимыми командами экспертов, каждая из которых включала врачей, математиков, молекулярных биологов и специалистов-компьютерщиков. Выводы оказались на удивление сходными. Выяснилось, что у 75% пациентов имелись определенные генетические изменения, которые влияли на способность ЦНС адаптироваться к стрессу.
- По словам автора исследования Вильяма Ривза, снижение активности некоторых генов может приводить к ухудшению способности человеческого организма противостоять стрессам, в том числе, старению и заболеваниям.

Что же такое СХУ?

Полиэтиологическое расстройство нейроиммунных механизмов у генетически предрасположенных людей, являющееся результатом поражения иммунной системы инфекционными агентами и дисрегуляции ЦНС, преимущественно ее височно-лимбической области.

Лабораторная диагностика

- Специфического «лабораторного» профиля нет, как правило, изменения, характерные для вирусных заболеваний в сочетании с гиперпродукцией IgE и снижением уровня IgG.
- Наличие специфических антител к группе герпес-вирусов.
- Общее проявление СХУ – дисфункция натуральных киллеров.

Лечение СХУ

- Комплексная и строго индивидуальная терапия.
- Иммуотропная терапия в зависимости от изменения параметров ИС.
- Противовирусная терапия.
- Обязательно психотерапия с использованием антидепрессантов.
- Симптоматическое лечение (НПВП, обезболивающие, антибиотики и т.д.)
- Физиолечение, иглоукалывание и т.п.

- Многолетние исследования в Институте иммунологии Минздрава РФ и Институте фармакологии РАМН привели к разработке новой группы лекарств. В основе препаратов — углеводород, в котором атомы углерода расположены так же, как в кристаллической решетке алмаза. Поэтому лекарства получили название “адамантаны” от греческого слова “адамантос” — алмаз. Это бромантан, кемантан и другие. **ЛАДАСТЕН (50 и 100 мг)**
- Препараты увеличивают проницаемость клеточных мембран для различных биологически активных веществ. Нормализуется работа нервной системы, происходит усиление иммунитета и налаживается гормональная регуляция.

Прогноз частный и вселенский



- Средняя продолжительность заболевания – 4,5 года, затем выздоровление, либо формирование психического или онкологического заболевания.
- В течение последних пяти лет ежедневно регистрируется около 1000 новых случаев заболевания. Женщины страдают от СХУ в 2-3 раза чаще, чем мужчины. Сегодня в США насчитывается около 2 миллионов людей с диагнозом СХУ. По другим странам подобная информация отсутствует, но утверждается, что через 2-3 десятилетия СХУ будет болеть не меньше 1,5% жителей планеты.
- Спасите, кто может!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

Рекомендуемая литература:

- Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.- 496с.
- Основы клинической иммунологии / Пер. с англ. Под ред. Э.Чепель. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.
- Электронная библиотека КрасГМУ