

УДК 612.017:612.89

В. Б. Винницкий

ОБ УЧАСТИИ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ИММУННОМ ПРОЦЕССЕ

При нарушении генетического постоянства клеточного состава организма (микробная, вирусная инфекция, алло- и ксенотрансплантация, мутация и др.) развивается комплекс гомеостатических защитно-адаптационных процессов, неспецифическим компонентом которого является изменение деятельности нейрогуморальной системы. Динамика развития реакций этой системы зависит, с одной стороны, от иммуногенности антигенов, а с другой — от чувствительности нервных структур к действию антигенного раздражителя. Высокая подвижность нервных процессов во многом определяет своевременность развития и, в конечном счете, эффективность специфических иммунных реакций. Основными путями, по которым осуществляются нейрогуморальные влияния на иммунный ответ являются вегетативная нервная и гипоталамическая системы [11, 12, 18]. Активация симпато-адреналовой системы и коры надпочечников наиболее четко проявляется в индуктивной фазе развития иммунного процесса и в значительной мере опосредуется гипоталамической областью, на уровне которой реализуется действие антигенного стимула.

Характер нейрогуморальных сдвигов в продуктивной фазе иммунного ответа, в период, когда в крови появляется максимальное количество специфических антител, эффекторных лимфоцитов и формируется иммунологическая память, до сих пор мало исследован. При иммунных реакциях практически не изучалось содержание нейромедиаторов в гипоталамусе, соотношение которых в этой области мозга служит пусковым механизмом нейрогуморальных перестроек [1, 16]. Нет данных о зависимости между иммуногенностью антигенов и характером нейрогуморальных сдвигов, вызываемых их введением.

Мы изучали состояние центрального и периферического звеньев симпато-адреналовой системы и глюкокортикоидной функции коры надпочечников у крыс в динамике иммунного ответа на введение антигенного материала разной иммуногенности: эритроцитов барана и клеток саркомы М-1.

Методика исследований

Опыты проведены на 227 крысах-самцах линии Вистар двух-трехмесячного возраста. Взвесь эритроцитов барана, содержащую $5 \cdot 10^8$ клеток, вводили внутривентриально. Саркому М-1 трансплантировали с помощью подкожной инокуляции 0,5 мл 30% взвеси опухолевых клеток. Контрольным животным вводили (внутривентриально или подкожно) равный объем физиологического раствора. О состоянии гипоталамуса, регулирующего деятельность симпато-адреналовой системы (САС) судили по содержанию в нем дофамина, норадреналина, адреналина и серотонина [10, 21]. Функциональное состояние периферического отдела САС оценивали по количеству экскретируемых с мочой катехоламинов, их предшественников и метаболитов. Содержание ДОФА, дофамина, норадреналина и адреналина в моче определяли флюорометрическим методом [14], а их метаболитов — ванилилминдальной (ВМК) и гомованилиновой (ГВК) кислот

хроматографическим методом [15]. Уровень нейромедиаторов в гипоталамусе определяли на 2, 4, 7, 11 и 20 *сут* после введения антигенного материала, а концентрацию экскретируемых с мочой веществ — на 2, 4, 7, 11, 16 и 21 *сут*.

Содержание фракций свободных и связанных с белком 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) исследовали флюорометрическим методом [25].

Активность иммунного ответа на иммунизацию эритроцитами барана оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке, которое определяли на четвертый день после иммунизации [24]. Цифровые данные обработаны методом вариационной статистики [2].

Результаты исследований и их обсуждение

Иммунизация эритроцитами барана вызывала резкое увеличение АОК в селезенке (1050 ± 31 на 10^6 клеток) и сопровождалась фазовыми изменениями содержания нейромедиаторов в гипоталамусе. В ранние сроки иммунизации (вторые — четвертые сутки) наблюдалось повышение содержания адреналина и серотонина и снижение — норадреналина (рис. 1). На 11 *сут* уровень норадреналина возрастал, а серотонина — снижался. На 20 день опыта содержание серотонина в гипоталамусе было достоверно сниженным, концентрация норадреналина также уменьшалась, однако, это уменьшение было недостоверным. Содержание дофамина в гипоталамусе во все сроки исследования не претерпевало достоверных изменений.

Таблица 1

Экскреция адреналина, норадреналина, ДОФА, дофамина, ванилилминдальной и гомованилиновой кислот (мкг/сут) с мочой у крыс при иммунизации эритроцитами барана ($5 \cdot 10^8$), $M \pm m$

[illegible]

При трансплантации опухолевых клеток, начиная с четвертых суток опыта, в гипоталамусе наблюдалось повышенное содержание серотонина и пониженное — норадреналина. Это соотношение носило стойкий характер и отмечалось во все сроки исследования.

Введение животным эритроцитов барана сопровождалось значительным изменением количества экскретируемых с мочой катехоламинов (табл. 1). На вторые и четвертые сутки опыта повышалась экскреция норадреналина, ВМК и ГВК, а содержание дофамина и адреналина

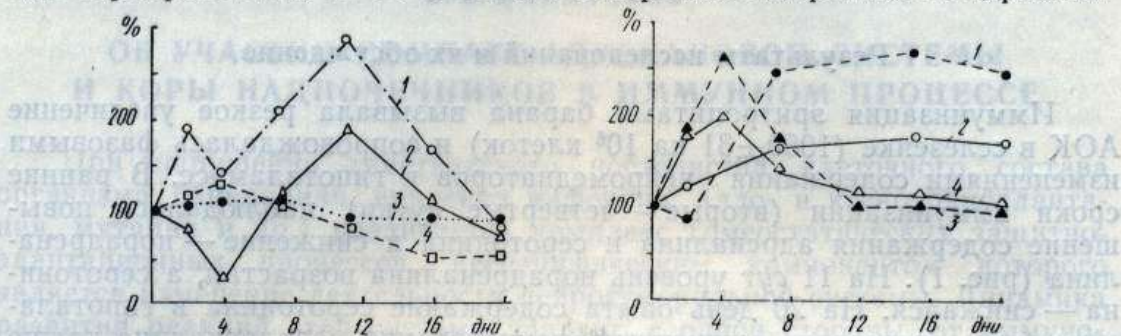


Рис. 1. Изменение содержания (в %) адреналина (1), норадреналина (2), дофамина (3) и серотонина (4) в гипоталамусе крыс в разные сроки после иммунизации эритроцитами барана.

В каждом определении использована ткань гипоталамуса трех-четырех животных. На рисунке представлены средние данные из шести определений.

Рис. 2. Изменение содержания фракций 11-ОКС (в %) в плазме крови крыс в разные сроки после введения антигенного материала.

Свободные (1) и связанные (2) 11-ОКС у крыс с саркомой М-1; свободные (3) и связанные (4) 11-ОКС у животных, иммунизированных эритроцитами барана. На рисунке представлены средние данные из шести — восьми определений.

на в моче снижалось. На седьмые сутки отмечен пик активности метаболизма катехоламинов, о чем свидетельствовала максимальная экскреция ВМК и ГВК при повышенном содержании в моче норадреналина и дофамина и максимально сниженной концентрации адреналина. К 11 сут экскреция изучаемых показателей нормализовалась, за исключением норадреналина, содержание которого было несколько повышенным. Полная нормализация экскреции катехоламинов и их метаболитов наблюдалась на 21 день опыта.

Прививка саркомы М-1 сопровождалась снижением интенсивности метаболизма адреналина и норадреналина, о чем свидетельствовало достоверное снижение экскреции ВМК (табл. 2). На четвертые и седьмые сутки опыта исследуемые показатели не отличались от исходных. К 11 сут, когда средний диаметр опухолей превышал 1,5—2,0 см, увеличивалась экскреция свободных и конъюгированных форм дофамина, а экскреция ГВК снижалась почти в два раза. Выделение адреналина заметно уменьшилось, а норадреналина — повысилось, что сопровождалось достоверным увеличением экскреции ВМК. На 16 сут развивалось состояние угнетения САС, которое выражалось в резком снижении экскреции свободных и конъюгированных форм дофамина норадреналина и адреналина, ВМК и ГВК.

Концентрация свободной и связанной с белком фракции кортикостерона в плазме крови повышалась на вторые сутки после иммунизации эритроцитами барана и достигала максимума на четвертые сутки (рис. 2). К 11 сут после введения антигена уровень гормона в крови нормализовался.

Трансплантация саркомы М-1 сопровождалась достоверным увеличением содержания кортикостерона в плазме крови, начиная с седьмых

суток после инокуляции опухолевых клеток. В последующие сроки уровень кортикостерона возрастал, максимально увеличиваясь к 20 сут опыта.

Проведенные исследования позволили проследить за динамикой нейрогуморальных сдвигов при развитии иммунного процесса и выявить существенные различия в характере этих сдвигов при введении чужеродных клеток, обладающих разными биологическими свойствами. Антиблатное изменение содержания норадреналина и серотонина в гипоталамусе в ранние сроки после введения эритроцитов барана коррелирует с увеличением уровня свободной и связанной фракций 11-ОКС в плазме крови и свидетельствует о развитии реакции типа стресс [19]. Эти данные подтверждают наблюдения, согласно которым снижение содержания норадреналина и повышение — серотонина в гипоталамусе сопровождается падением уровня адренокортикотропного гормона в гипофизе и увеличением концентрации гормонов коры надпочечников в крови [26]. В дальнейшем, при развитии иммунного ответа на введение эритроцитов барана, происходит нормализация содержания 11-ОКС в крови и наблюдаются противоположные изменения содержания нейромедиаторов в гипоталамусе: снижение уровня серотонина и повышение — норадреналина. Снижение содержания серотонина носит стойкий и продолжительный характер.

Таблица 2

Экскреция адреналина, норадреналина, ДОФА, дофамина, ванилилминдальной и гомованилиновой кислот у крыс с привитой саркомой М-1 (в мкг/сут) $M \pm m$

Срок после прививки	ДОФА	Дофамин		Норадреналин		Адреналин		ВМК	ГВК	
		свобод- ный	конъюги- рованный	свобод- ный	конъюги- рованный	свобод- ный	конъюги- рованный			
До при- вивки опухоли (n=14)	$M_{ср.}$	0,85	5,46	7,86	0,86	0,32	0,25	0,12	28,3	16,3
	$\pm m$	0,12	0,76	0,61	0,18	0,08	0,02	0,01	3,7	1,0
2 сут (n=14)	$M_{ср.}$	1,04	6,73	8,66	0,62	0,48	0,20	0,11	16,4	7,9
	$\pm m$	0,10	1,05	0,91	0,16	0,09	0,02	0,02	1,3	1,0
	p	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	<0,01	<0,001
4 сут (n=14)	$M_{ср.}$	1,08	5,22	7,37	1,00	0,41	0,32	0,13	31,0	17,0
	$\pm m$	0,07	0,74	0,61	0,09	0,06	0,03	0,01	3,0	1,8
	p	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,05	>0,1	>0,1	>0,1
7 сут (n=14)	$M_{ср.}$	0,89	6,31	8,06	0,96	0,31	0,25	0,11	29,5	13,9
	$\pm m$	0,08	0,62	0,60	0,10	0,04	0,01	0,01	3,1	1,5
	p	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
11 сут (n=14)	$M_{ср.}$	0,76	11,80	10,05	1,22	0,20	0,14	0,10	41,8	8,2
	$\pm m$	0,07	0,40	0,56	0,11	0,03	0,01	0,01	3,6	0,8
	p	>0,1	<0,001	<0,02	<0,05	>0,1	<0,001	>0,1	<0,02	<0,01
16 сут (n=14)	$M_{ср.}$	0,72	1,94	3,65	0,67	0,37	0,15	0,09	13,7	10,7
	$\pm m$	0,06	0,41	0,35	0,12	0,04	0,02	0,01	2,8	2,2
	p	>0,1	<0,001	<0,001	>0,1	>0,1	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01

Изменения в метаболизме катехоламинов при иммунизации эритроцитами барана носят хорошо сбалансированный характер. Об этом свидетельствует синбатное изменение содержания норадреналина и дофамина и их метаболитов — ВМК и ГВК. Повышение экскреции норадреналина и его основного метаболита — ВМК — при сниженном содер-

жании в моче адреналина указывает на стимуляцию процесса метилирования катехоламинов и повышение тонуса САС за счет активации ее медиаторного звена. Нормализация исследуемых показателей происходит синхронно к 11 сут после иммунизации.

Характер ранних изменений содержания нейромедиаторов в гипоталамусе при трансплантации опухолевых клеток напоминает наблюдаемый при иммунизации эритроцитами барана. Однако, у животных с опухолями не отмечается фазовых изменений уровня аминов. Содержание серотонина стойко повышено, а норадреналина — снижено, что коррелирует со стойким повышением уровня кортикостерона в плазме крови и указывает на развитие у животных-опухоленосителей состояния длительного стресса. Введение клеток опухоли сопровождается замедленной реакцией САС. Эта реакция носит несбалансированный характер, отличается разобщенностью изменений в содержании катехоламинов и их метаболитов и завершается глубоким угнетением тонуса САС на поздних этапах роста опухолей.

Наблюдаемые изменения, по-видимому, отражают несоответствие между скоростью развития иммунного процесса, вызванного слабоиммуногенными опухолевыми антигенами, и процесса развития опухоли, которое складывается в пользу последнего.

Полученные данные свидетельствуют также о том, что в ответ на введение высокоиммуногенных антигенов в организме развиваются нейрогуморальные перестройки, характерные для развития стресс-реакции. Эта реакция протекает в две стадии и завершается формированием специфической иммунологической резистентности. Первая стадия стресс-реакции — стадия мобилизации энергетических ресурсов и пластических резервов организма, характеризуется преобладанием тонуса симпатической нервной системы и катаболических процессов над анаболическими [7, 9]. Эта стадия совпадает по времени с индуктивной фазой иммуногенеза. Результаты наших исследований и литературные данные указывают на то, что наиболее ранние изменения в нейрогуморальной системе в ответ на введение чужеродных антигенов наблюдаются в гипоталамусе и состоят в активации адренергических нейронов его вентромедиального отдела [3, 12, 22]. Происходит, как было показано, резкое снижение содержания норадреналина и увеличение — серотонина в гипоталамусе, что приводит к возникновению «гормонально-медиаторной диссоциации» по [4], обуславливающей активацию периферического звена САС и деятельности коры надпочечников. Увеличивается синтез адреналина в надпочечниках, возрастает концентрация кортикостерона и катехоламинов в крови и выделение их с мочой.

Нужно подчеркнуть, что развитие стресс-реакции на введение чужеродных антигенов является необходимым условием для реализации иммунного ответа. Об этом с очевидностью свидетельствует весьма интересное, на наш взгляд, сопоставление способности новорожденных животных отвечать нейрогуморальными сдвигами на стрессовое воздействие со степенью их иммунореактивности. Известно, что новорожденные большинства видов млекопитающих обладают иммунологической толерантностью. Исключение составляют лишь некоторые из них, например, ягнята, которые являются иммунокомпетентными со второй половины эмбрионального развития [5]. Именно новорожденные ягнята, в отличие от новорожденных других видов, обладают способностью отвечать полноценной стресс-реакцией на воздействие экстремальных факторов [20]. Эти данные указывают на то, что для полноценной реакции на антигенный стимул необходим определенный уровень зрелости как иммунной, так и нейрогуморальной системы.

Развитие продуктивной фазы иммунного ответа совпадает с развитием второй стадии стресс-реакции — стадии резистентности, в которой анаболические процессы в организме преобладают над катаболическими, активируются холин- и серотонинергические структуры гипоталамуса, преобладает тонус парасимпатической нервной системы [9]. Как было показано, в этот период концентрация кортикостерона в крови по-прежнему превышает норму, увеличено выделение катехоламинов с мочой. Однако, в гипоталамусе изменяется соотношение нейромедиаторов: снижается содержание серотонина и повышается — норадреналина. Такие изменения играют, по-видимому, роль тормозного механизма, нормализующего функцию коры надпочечников и тонус САС в поздней стадии продуктивной фазы иммуногенеза.

Катехоламины и кортикостероиды, выступая в роли первичных мессенджеров, оказывают непосредственное влияние на функциональное состояние лимфоцитов, взаимодействуя, в частности, с их поверхностными α - и β -адренорецепторами [27] и регулируют, таким образом, активность аденилциклазной и гуанилциклазной ферментных систем, ответственных за внутриклеточный синтез циклических нуклеотидов: цАМФ и цГМФ. Последние являются вторичными мессенджерами, опосредующими действие на клетку разных агентов, в том числе нейромедиаторов и гормонов [28]. Функциональное состояние иммунокомпетентных клеток определяется соотношением в них цАМФ/цГМФ [17]. Кортикостероиды, изменяя чувствительность β -адренорецепторов лимфоцитов, оказывают перmissive влияние на катехоламиновые реакции.

Выше отмечалось длительное снижение уровня серотонина в гипоталамусе в продуктивную фазу иммуногенеза, в период, когда происходит увеличение числа долгоживущих антигенчувствительных лимфоцитов — носителей иммунологической памяти. В этой связи можно высказать гипотетическое предположение о тесной взаимосвязи между уровнем нейромедиаторов в гипоталамусе, в частности серотонина, и процессом формирования иммунологической памяти. Так установлено, что при снижении в гипоталамусе и гиппокампе содержания серотонина (с помощью электролитического разрушения серотонинергических центров, введения антагонистов серотонина) в ответ на первичную иммунизацию корпускулярными антигенами развивается иммунная реакция, по своей активности не уступающая вторичному иммунному ответу у животных с интактным гипоталамусом [8]. Увеличение концентрации серотонина в гипоталамусе снижает активность иммунной реакции на повторное введение антигена. В других исследованиях показано, что снижение уровня серотонина в гипоталамусе с помощью способов, аналогичных приведенным выше, значительно облегчает обучение крыс при болевом подкреплении и улучшает воспроизводимость защитного рефлекса у крыс в стадии угасания, т. е. способствует развитию долговременной памяти [6, 13].

Учитывая сходство фило- и онтогенетического развития нервной и иммунной систем, а также общность некоторых их свойств [23], допустимо предположить, что в основе развития иммунологической и некоторых видов психической памяти лежат универсальные нейрогуморальные механизмы.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что фазовые изменения в нейрогуморальной системе при введении чужеродных антигенов являются не просто сопутствующими, а определяют ход событий при развитии кооперативного иммунного ответа.

Выводы

1. В ответ на введение высокоиммуногенных антигенов в организме развивается быстрая, хорошо сбалансированная реакция со стороны нейрогуморальной системы, характеризующаяся фазностью течения. В ранние сроки иммуногенеза наблюдается активация САС и коры надпочечников. Более поздняя продолжительная продуктивная фаза иммуногенеза развивается на фоне нейрогуморальных изменений, обеспечивающих оптимальные условия для ее течения.

2. Развитие трансплантированных опухолей характеризуется замедленной реакцией нейрогуморальной системы на введение опухолевых клеток. Нейрогуморальные сдвиги носят статичный, продолжительный характер и свидетельствуют о несоответствии между скоростью развития иммунного ответа на слабоиммуногенные опухолевые антигены и скоростью роста опухолей, приводящей к прогрессивному развитию бластомного процесса.

Литература

1. Алешин Б. В., Бреславский А. С. Современное состояние проблемы гипоталамической регуляции эндокринных функций.— В кн.: Механизмы действия гормонов. К., 1975, с. 7—9.
2. Ашмарин И. П., Васильев Н. Н., Амбросов В. А. Быстрые методы статистической обработки.— Л., 1977.— 197 с.
3. Балицкий К. П., Винницкий В. Б., Воронцова А. Л., Сопотинская Е. Б., Шуба Е. П. Механизмы противоопухолевой резистентности.— К.: Наукова думка, 1978.— 207 с.
4. Бару А. М. Значение норадреналина головного мозга в возникновении гормонально-медиаторной диссоциации, как формы изменения симпато-адреналовой активности.— В кн.: Физиология и биохимия биогенных аминов. М.: Наука, 1969, с. 64—70.
5. Бернет Ф. Клеточная иммунология.— М.: Мир, 1971.— 542 с.
6. Векшина Н. Л., Семенова Т. П., Советов А. Н., Нестерова И. В. Роль серотонинергических и норадреналинергических структур мозга в процессе восстановления способности к обучению у крыс.— Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1978, № 3, с. 15—18.
7. Виру А. А. Гипофизарно-адренкортикальная система в механизме общей адаптации.— В кн.: Стресс и адаптация. Кишинев: Штиинца, 1978, с. 15—16.
8. Девойно Л. В. Изучение роли серотонина в формировании иммунных реакций. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Рязань, 1972.— 22 с.
9. Кахана М. С. О роли адрен-, холин- и серотонинергических формаций гипоталамуса в механизмах стресса.— В кн.: Стресс и адаптация, Кишинев: Штиинца, 1978, с. 27—28.
10. Кацнельсон З. С., Стабровский Е. М. Гистология и биохимия хромоаффинной ткани надпочечников.— Л.: Медицина, 1975.— 222 с.
11. Козлов В. К. Анафилаксия и вегетативная нервная система.— М.: Медицина, 1973.— 164 с.
12. Корнева Е. А., Клименко В. М., Шхинек Э. К. Нейро-гуморальное обеспечение иммунного гомеостаза.— Л.: Наука, 1978.— 175 с.
13. Лишшак К., Ковач Г., Телегли. Участие серотонинергической системы в опосредовании действия кортикостероидов на защитные поведенческие реакции.— В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. К.: Наукова думка, 1977, с. 180—192.
14. Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. Э. Метод определения адреналина, норадреналина, дофа и дофамина в одной порции мочи.— В кн.: Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. Вып. 3. М.: Медицина, 1965, с. 25—32.
15. Меньшиков В. В., Большакова Н. В. Хроматографическое определение ванилилминдальной и гомованилиновой кислот в моче.— В кн.: Труды по новой аппаратуре и методикам. М., 1965, с. 49.
16. Утевский А. М., Осинская В. О. Обмен катехоламинов и некоторые механизмы адаптации.— В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия, К.: Наукова думка, 1977, с. 123—133.
17. Фонталин Л. Н., Павницкий Л. А. Иммунологическая толерантность.— М.: Медицина, 1978.— 311 с.
18. Фролов Е. П. Нейро-гуморальные механизмы регуляции иммунологических процессов.— М.: Медицина, 1974.— 264 с.

19. Шаляпина В. Г. Участие катехоламинов мозга в регуляции гипоталамо-адренальной системы.— В кн.: Гипоталамо-адренальная система и мозг. М.: Наука, 1976, с. 49—67.
20. Шевелева В. С. Онтогенетическое формирование нейро-гуморальной регуляции возбуждения в тканях организма и канцерогенез.— Л.: Медицина, 1974.— 229 с.
21. Юденфред С. Флуоресцентный анализ в биологии и медицине.— М.: Мир, 1965.— 395 с.
22. Besedovsky H., Sorkin E., Felix D., Haas H. Hypothalamic changes during the immune response.— *Europ. J. Immunol.*, 1977, 7, N 5, p. 323—325.
23. Cowan J. D. Analogies between the immune system and the nervous system.— *Annual Report*, 1976, Basel Institute for Immunology, p. 39—40.
24. Cunningham A. J., Scenberg A. Further improvements in the plaque technique for detecting single antibody forming cells.— *Immunology*, 1968, 14, N 4, p. 599—600.
25. De Moor P., Steeno O. Fluorometric determination on free plasma 11-hydroxy-corticosteroid in man.— *Acta endocrinol.*, 1960, 33, N 4, s. 297—307.
26. Freedman D. K., Barchas F. D., Schoenbrun R. L. Response of brain amines to exhaustion-stress or LSD-25.— *Fed. Proc.*, 1962, 21, p. 337—339.
27. Hadden I. W., Hadden E. M., Middleton E. Lymphocyte blast transformation. I. Demonstration of adrenergic receptors in human peripheral lymphocytes.— *Cell. Immunol.*, 1970, 1, p. 383—595.
28. Sutherland E. W., Robinson G. A., Butcher R. W. Some aspects of the biological role of adenosine 3,5-monophosphate (cyclic AMP).— *Circulation*, 1968, N 37, p. 279—306.

Институт проблем онкологии
АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
15.I 1979 г.

V. B. Vinnitsky

ON PARTICIPATION OF SYMPATHOADRENAL SYSTEM AND ADRENAL CORTEX IN IMMUNE PROCESS

Summary

Experiments with the Wistar male rats were performed to study the state of the central and peripheral links of the sympathoadrenal system and the glucocorticoid function of adrenal cortex in dynamics of the immune response to ram erythrocytes administration and to the development of the transplanted sarcoma M-1. It is determined that administration of the antigenic material causes the development of the stress type reaction in the organism. When the organism is immunized with ram erythrocytes, the reaction proceeds in phases, which provides optimal conditions for the cooperative immune response development. Tumour cells transplantation evokes a retarded response of the neurohumoral system. Neurohumoral rearrangements are of static, continuous character and reflect discrepancy between the development rate of the immune response to tumour antigens and the tumours growth rate.

Institute for Oncology Problems,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev