

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА

М. Ф. Исмагилов, Ю. В. Коршун

Кафедра невропатологии, нейрохирургии и медицинской генетики (зав.—проф. М. Ф. Исмагилов)
Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени С. В. Курашова

В последнее время возрос интерес к изучению роли нервной системы в регуляции иммунологии и неспецифических механизмов [3, 14, 25, 27].

Неспецифические факторы резистентности и специфические иммунные реакции организма на введение антигена тесно связаны. Лимфоциты и макрофаги принимают участие не только в иммуногенезе, но и являются регуляторами морфогенеза, биохимических и физиологических реакций [10]. Недостаточность синтеза комплемента сопровождается иммунодефицитом [17]. Удаление тимуса снижает активность клеточных (фагоцитоз) и гуморальных (комплемент, лизоцим, β -лизоцины) факторов неспецифической резистентности организма [25]. Функционирование неспецифических механизмов резистентности имеет большое значение при формировании иммунного ответа как в начале специфического процесса, его развитии, так и в эффекторной фазе и исходе иммунного процесса [21, 28, 29]. Поэтому изменения неспецифических факторов резистентности фасцируются и как показатель выраженностии иммунного процесса, и как индикатор активности защитно-приспособительных реакций организма при антигенном раздражении [28].

До недавнего времени внимание исследователей было обращено на выяснение механизмов регуляции, присущих самой иммунной системе, и условий, обеспечивающих ее автономность. Влияние нервной регуляции в иммунных реакциях не учитывалось, поскольку исследования проводились в основном на культуре клеток. Однако в целостном организме, несмотря на высокую автономность, иммунная система находится под влиянием ряда нервных, гормональных и медиаторных воздействий [3, 4, 20].

На тесную взаимосвязь нервной системы, неспецифической резистентности и иммуногенеза убедительно указывают клинические наблюдения. У больных, страдающих нервными, психическими заболеваниями возникают серьезные, требующие лечения, нарушения неспецифической резистентности и иммунологического статуса. Показано возникновение супрессий иммунных реакций у человека при стрессах [16, 18, 22, 48].

Для современного представления и понимания роли вегетативной нервной системы (ВНС) в процессах формирования иммунных защитных реакций большое значение имеют работы, указывающие на сходство структурно-функциональной организации нервной и иммунной систем, и исследования по изучению иннервации органов иммунной системы. Как нервная, так и иммунная системы имеют способность к саморегуляции [24, 35], в нервной и лимфоидной ткани присутствует ряд идентичных, специфических для них антигенных детерминант [43]. Иммунокомpetентные клетки синтезируют нейромедиаторы, гормоны, нейропептиды, а клетки нервной системы секрецируют факторы (интерлейкин-1 и др.), характерные для иммунной системы [40, 47]. Нервная

и иммунная системы обладают способностью формирования и хранения памяти [3, 25, 39].

При изучении иннервации костного мозга, селезенки, тимуса лимфатических узлов, миандрин установлено, что она обеспечивает возможность получения сигналов по нервным и сосудистым путям, передачи их к рабочему органу и клеткам нейромедиаторами или гормонами [38, 44]. Показано [3, 37, 38, 44], что органы иммунокомпетентной системы имеют хорошо развитую адренергическую и холинергическую иннервацию; на мембранах лимфоцитов расположены рецепторы к ацетилхолину, адреналину, норадреналину, гистамину, нейропептидам [2, 49]. Таким образом, существует материальная основа реализации непосредственного контакта ВНС не только с лимфоидными органами, но и с иммунокомпетентными клетками, принимающими участие в формировании неспецифических иммунных реакций.

Главным вегетативным центром, регулирующим функции иммунной системы, является гипоталамическая область головного мозга [21, 36]. Эта область мозга оказывает влияние и на формирование неспецифической резистентности организма. Показано, что при электрической стимуляции гипоталамуса наступает изменение уровня гаммаглобулина в крови и усиливается реакция Артюса. Разрушение ядер гипоталамуса угнетает реакцию Артюса [39] и предохраняет от смертельного анафилактического шока крыс [19, 46]. Появилось сообщение [26] об участии различных зон гипоталамуса в регуляции функций фагоцитов, костного мозга и селезенки. Установлено, что после разрушения переднего гипоталамуса возникает значительное снижение (на 3-и сутки) потенциальной НСТ-редукции в селезенке, но не в костном мозге. Разрушение заднего гипоталамуса сопровождается увеличением НСТ-редукции неактивированных клеток костного мозга и увеличением (на 21-е сутки) показателя НСТ-редукции в селезенке. На фоне повышения активности иммунокомпетентных клеток у иммунизированных эритроцитами барана животных, в гипоталамусе снижается количество норадреналина. Это свидетельствует о нейромедиаторном влиянии гипоталамуса на формирование иммунного ответа [42].

В литературе имеются данные об участии лимбических структур головного мозга в механизме модуляции иммунного гомеостаза. Обнаружены ранние изменения активности глубоких структур мозга в ходе формирования иммунной реакции на антиген. Отмечено наличие различных латентных периодов этих изменений для различных структур мозга [23, 30]. Показано, что патология лимбической системы сопровождается длительным (3—5 мес) нарушением иммунологического статуса и неспецифических факторов резистентности организма. Снижается способность полиморфно-ядерных лейкоцитов к завершенному фагоцитозу, уменьшается бактерицидная и лизоцимная активность крови, снижается уровень комплемента в сыворотке крови, повышается предрасположен-

ность организма к инфекционным заболеваниям [38]. Такое снижение резистентности организма авторы объясняют развитием нейродистрофических процессов при патологии лимбической системы головного мозга. Раздражение гипоталамических структур повышает фагоцитарную активность лейкоцитов [41]. Раздражение латерального и медиального отделов подбуторья сопровождается подавлением или стимуляцией иммунологических процессов, что связано с повышением активности симпатической и парасимпатической зон гипоталамуса [37]. Повреждение структур переднего и заднего гипоталамуса могут быть причиной нарушения адренергических и холинергических механизмов регуляции и приводить к неадекватной реакции функциональных систем иммунологической защиты организма [4].

Влияние симпатического и парасимпатического отделов ВНС на формирование иммунологических реакций организма изучалось с применением различных методов исследования. Использование метода перерезки нервов и введение нейрогенных препаратов не дало однозначных результатов [37]. Проведение исследований на иммуносимпатэктомированных животных показало, что симпатический отдел ВНС является эффеरентным звеном регуляции иммунных реакций. Угнетение адренергических механизмов сопровождается подавлением специфической реакции на антиген. Симпатическая нервная система стимулирует функции лимфоидной ткани, а катехоламины служат медиаторами, возбуждающими лейкоциты и фагоциты. Регулирующее влияние катехоламинов на иммунные реакции реализуется через адренорецепторы. Соединясь с адренорецептором, адренергические агенты усиливают активность аденилциклазы, под влиянием которой из АТФ образуется циклический 3', 5'-АМФ, вторичный мессенджер, индуцирующий синтез белка и фагоцитоз.

Роль симпатического отдела ВНС как регулятора иммунного ответа показана в опытах с денирвацией селезенки и использованием общей симпатикоэктомии б-гидроксил-допамином в сочетании с последующей адреналектомией и определением количества норадреналина в органах [8]. После введения антигена (эритроцитов барана) в их селезенку обнаруживалось значительное снижение уровня норадреналина, что было обратно пропорционально величине иммунного ответа.

Показано, что адреналин повышает не только фагоцитоз, но и бактерицидные свойства сыворотки крови [11], оказывает непосредственное влияние на Т- и В-лимфоциты [31].

В последнее время большое внимание уделяется дальнейшему изучению молекулярно-биологических основ механизма передачи нервных сигналов через медиаторы симпатической нервной системы к лимфоидным клеткам [4, 21, 22]. Возможность такой передачи определяется многими факторами, в том числе изменением количества нейромедиаторов в окружающей клетку среде.

Между лимфоидными клетками и главным регулирующим вегетативным центром существует обратная связь. Об этом свидетельствует сообщение о том, что включение адреналина и норадреналина в иммунный процесс может индуцироваться продуктами активации макрофагов (интерлейкин-1) на гипоталамическую область мозга [3].

Выявлена корреляция между изменением содержания катехоламинов в тимусе и селезенке и функциональной активностью Т- и В-лимфоцитов. Большое значение в формировании иммунологической реактивности организма имеют се-

зонная периодика содержания нейромедиаторов симпатического отдела ВНС в органах и функциональное исходное состояние периферического звена симпатической нервной системы. Сезонная периодика иммунологических реакций, их активизация в весенне-летний период существенно изменяется в зависимости от уровня симпатической медиации иммунокомпетентных органов. В связи с этим высказывается мнение о целесообразности воздействия на адренергические звенья регуляторных механизмов фармакологическими препаратами с целью коррекции формирования иммунных реакций [5].

Существенное влияние на формирование иммунологических реакций в организме оказывают моноаминергические системы. Показано, что дофаминергическая система стимулирует эти процессы, а серотонинергическая — тормозит [15].

Нейроны симпатических и парасимпатических ганглиев при действии стрессовых факторов на организм участвуют в формировании неспецифической резистентности, изменяя свою активность и метаболизм [1, 6]. Эффекторные нейроны ганглиев симпатического отдела ВНС принимают участие в иннервации лимфоидных органов и имеют прямые и обратные связи с ЦНС [9]. Ганглионарные рецепторы реагируют на ацетилхолин, адреналин и другие нейромедиаторы, информируют ЦНС о происходящих в вегетативных ганглиях функционально-метаболических сдвигах при возбуждении их центральными и периферическими импульсами.

Электронномикроскопически установлено, что при введении антигена (пирогенала) в организм формируется неспецифическая иммунная реакция с активацией лимфоцитов и макрофагов в ганглиях симпатического отдела ВНС, возникает их контакт с активированными эндотелиальными клетками. При этом нарушается целостность мембранных; лейкоциты и макрофаги входят в цитоплазму эндотелия и в околососудистое пространство, где макрофаги превращаются в макрофагов [32]. Таким образом, получены данные о реактивных изменениях в нервных элементах симпатических ганглиев при антигенном раздражении.

На формирование иммунных защитных реакций организма значительное влияние оказывает сложившийся тип вегетативного реагирования. Однако этот вопрос изучен совершенно недостаточно, в литературе имеются лишь единичные и краткие сообщения. Установлено, что уменьшение уровня адреналина и увеличение содержания норадреналина в крови способствуют меньшей выраженности иммунологических сдвигов у крыс с симпатико-адреналовым типом вегетативного реагирования [7].

Вопрос об участии парасимпатического отдела ВНС в регуляции функций иммунной системы и формировании неспецифических иммунных реакций изучается давно, однако однозначности результатов не получено. Одни авторы установили стимулирующее влияние парасимпатического отдела ВНС на формирование иммунных реакций организма, другие, наоборот, — угнетение иммунных реакций при введении ваготропных веществ в организм. Третья группа авторов, получив неопределенные результаты, пришла к выводу, что характер влияния парасимпатического отдела ВНС на формирование иммунных реакций зависит от дозы вводимых холинергических препаратов. В последние годы вопрос о регулирующем влиянии парасимпатического отдела ВНС на формирование специфических и неспецифических

иммунных реакций все более подробно изучается. Показано наличие хорошо развитой парасимпатической иннервации лимфоидных органов и существование специализированных рецепторов к нейромедиаторам парасимпатического отдела ВНС на поверхности мембран иммунокомпетентных клеток [13, 34, 44]. Имеются сообщения о результатах исследований, проведенных как на организменном, так и на клеточном уровнях, о стимулирующем влиянии парасимпатического отдела ВНС на формирование иммунных реакций. Установлено, что введение холиномиметических веществ иммунизированным эритроцитами барабана животным достоверно увеличивает количество антител, синтезированных спленоцитами. Введение атропина и метамазила оказывает угнетающее действие на антителообразование у этих животных [21]. Показано достоверное повышение уровня цГМФ в лимфоцитах селезенки иммунизированных животных, что свидетельствует о влиянии ацетилхолина на метаболизм и неспецифические функции лимфоидных клеток при введении холиномиметических веществ животным. Это подтверждается исследованиями, проведенными на культуре клеток. При инкубировании лимфоидных клеток, выделенных на 5-й день иммунизации, с добавлением в инкубационную среду карбохолина наблюдаются стимуляция образования антител и увеличение уровня цГМФ в клетках. Ацетилхолин стимулирует образование иммуноглобулинов в иммунокомпетентных клетках [45], однако в культуре мононуклеарных клеток он как усиливает, так и подавляет пролиферацию лимфоцитов.

ЗА-мишенью ацетилхолина являются Т-лимфоциты. Установлено, что под влиянием медиатора парасимпатического отдела ВНС в культуре клеток происходит образование Т-регуляторов, воздействие которых на пролиферацию клеток зависит от исходной интенсивности деления иммунокомпетентных клеток. Введение ацетилхолина в культуру клеток на 6-е сутки после начала инкубации не влияло на синтез иммуноглобулинов [2]. В ряде сообщений указано на разнонаправленное действие холиномиметических веществ, введенных в организм. Отмечается способность ацетилхолина оказывать разнонаправленное действие на дифференцировку Т-лимфоцитов [1]. Парентеральное введение животным никотина, пилокарпина и аракалина сопровождается как увеличением, так и уменьшением антителообразующих клеток в селезенке. Такую разнонаправленность эффекта автор объясняет воздействием вводимых веществ на М- или Н-холинорецепторы и на функциональную активность ВНС [12].

Таким образом, публикации последних лет, посвященные нервной регуляции неспецифической резистентности организма и неспецифических иммунных реакций защиты дают достаточно полное представление о современной концепции нервизма в нейроиммуномодуляции и о том интересе, который вызывает данная проблема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А. Д., Алексеева Т. А. // Бюлл. экспер. биол. — 1983. — № 7. — С. 75—79.
2. Абрамов В. В., Козлов В. А. // В кн.: Функциональные характеристики циркулирующего пула иммунокомпетентных клеток. — Новосибирск, 1984.
3. Абрамов В. В. // В кн.: Взаимодействие иммунной и нервной систем. — Новосибирск, 1988.
4. Абрамчик Г. Е. // В кн.: Вегетативная нервная система в регуляции функций. — Минск, Наука и техника, 1989.
5. Абрамчик Г. В., Тумилович М. В. // Там же.
6. Арчакова Л. И. // Там же.
7. Аргимович Н. Г., Чугунов В. С. // В кн.: Тезисы докладов Всесоюзной конференции «Стресс и иммунитет». — Ростов-на-Дону, 1989.
8. Бездовский Г. О., Дель Рей, Соркин Е. // Физиол. человека. — 1984. — № 2. — С. 12—15.
9. Булыгин И. А. // В кн.: Новые принципы структурно-функциональной организации симпатических ганглиев. — Минск, 1979.
10. Бабаева А. Г. // В кн.: Регенерация и система иммуногенеза. — М., 1985.
11. Голодец Г. Г., Пучков Н. В. // Физиол. журн. ССР. — 1948. — № 1. — С. 135.
12. Гущин Г. В. // К вопросу участия холинергических систем в механизмах обеспечения иммунологических процессов. — Автореф. канд. дисс. — Л., 1977.
13. Гордон Д. С., Сергеева В. Е., Зеленова И. Г. // В кн.: Нейромедиаторы лимфоидных органов. — Л., 1982.
14. Гурин А. С. // В кн.: Вегетативная нервная система в регуляции функций. — Минск, Наука и техника, 1989.
15. Девойко Л. В., Альперин Е. Л. // В кн.: Материалы докладов III Всесоюзного симпозиума «Регуляция иммунного гомеостаза». — Л., 1982.
16. Евсеев В. А., Магаева С. В. // Вестн. АМН ССР. — 1988. — № 11. — С. 83.
17. Зотиков Е. А. // В кн.: Прикладная иммунология. — Киев, 1985.
18. Иванова С. А. // В кн.: Тезисы докладов Всесоюзной конференции «Стресс и иммунитет». — Ростов-на-Дону, 1989.
19. Корнева Е. А., Хай Л. М. // Физиол. журн. ССР. — 1967. — № 1. — С. 42—47.
20. Корнева Е. А., Шхинек Э. К., Гущин Г. В. // Физиол. человека. — 1984. — № 2. — С. 179—192.
21. Корнева Е. А. // Изв. АМН ССР. — 1988. — № 11. — С. 76—85.
22. Корнева Е. А. // В кн.: Тезисы докладов Всесоюзной конференции «Стресс и иммунитет». — Ростов-на-Дону, 1989.
23. Клименко В. М. // В кн.: Тезисы докладов IX Всесоюзной конференции по физиологии и патологии кортико-висцеральных взаимоотношений. — Ленинград, 1981.
24. Костюк П. Г., Кришталь О. А. // В кн.: Механизмы возбудимости нервной клетки. — М., 1981.
25. Кузник Б. И., Васильев Н. В., Цибиков Н. Н. // В кн.: Иммунный гемостаз и неспецифическая резистентность организма. — М., 1989.
26. Китаева Г. В. // В кн.: Тезисы докладов I Всесоюзного иммунологического съезда. — Сочи, 1989.
27. Лозовой В. П., Шергин С. М. // В кн.: Структурно-функциональная организация иммунной системы. — Новосибирск, Наука, 1981.
28. Михайлова З. М. // Вестн. АМН ССР. — 1978. — № 7. — С. 11—18.
29. Михайлова З. М. // Педиатрия. — 1985. — № 1. — С. 7—11.
30. Магаева С. В. // Иммунодефицитное состояние при экспериментальной патологии гипокампа. — Автореф. докт. дисс. — М., 1979.
31. Панин Л. Е. // В кн.: Биохимические механизмы стресса. — Новосибирск, 1983.
32. Репринцева В. М. // В кн.: Вегетативная нервная система в регуляции функций. — Минск, Наука и техника, 1989.
33. Соаков Б. А. // Журн. микробиол. — 1971. — № 1. — С. 103—110.

34. Сапин М. Р. // В кн.: Лимфатический узел.—М., 1978.
35. Ситковский М. В. // Итоги науки и техники. Биохимия.—1979.—Т. 13.—С. 5—15.
36. Сперанский А. Д. // В кн.: Нервная система в патологии.—М.—Л., 1930.
37. Фролов Е. П. // В кн.: Нейрогуморальные механизмы регуляции иммунологических процессов.—М., 1974.
38. Черных А. М., Магаева С. В. // Физиол. человека.—1984.—№ 2.—С. 202—210.
39. Янкоевич Б. Д. // Физиол. человека.—1984.—№ 2.—С. 221—223.
40. Blalock J. E., Smith E. A. // Fed. Proc.—1985.—Vol. 44.—P. 108—111.
41. Benetato J. // J. Physiol. (Paris).—1955.—Vol. 47.—P. 391—403.
42. Besedovsky H., Sorkin F., Felix D. // Eur.
43. Benton H. P., Hanley M., Suitters A. J. // J. Embryol. Exp. Morphol.—1984.—Vol. 82.—P. 218.
44. Bullock K. // Neural Modulation of Immunity.—New-York, 1985.
45. Goffey R. G., Hadden J. W. // Fed. Proc.—1985.—Vol. 44.—P. 112—115.
46. Fillipp G. // Acta allerg. (Kph).—1966.—Vol. 21.—P. 224—240.
47. Fontana A., Mc Adam K. P. W. J., Kristen-sen F. // Eur. J. Immunol.—1983.—Vol. 13.—P. 685—689.
48. Laudenslager M. L., Reite M., Herbeck R. J. // Behav. Neural. Biol.—1982.—Vol. 36.—P. 40—48.
49. Wybran J. // Neural Modulation on Immunity.—New-York, 1985.

Поступила 24.05.90.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.2—036.11—053.2—08:615.33

Т. Н. Лукина, И. А. Стекольщикова (Чебоксары). О нецелесообразности антибиотикотерапии неосложненных форм острой респираторной вирусной инфекции у детей

Как известно, антибиотики не оказывают влияние на вирусы, однако полностью избежать использования антибиотиков при ОРВИ не представляется возможным. Так, они показаны при возникновении бактериальных осложнений (пневмонии, отита и пр.). Данные литературы относительно применения антибиотиков при неосложненных бактериальной инфекций формах ОРВИ разноречивы. Есть рекомендации антибиотики и другие антибактериальные препараты назначать с целью профилактики активации условно-патогенной микрофлоры или профилактики суперинфекций в условиях стационара. В то же время антибиотики далеко не безразличны для ребенка. Они могут оказывать прямое токсическое, сенсибилизирующую влияние, задерживать развитие иммунологической реактивности. Не менее существенным является и то обстоятельство, что при частом использовании антибиотиков микроорганизмы приобретают к ним устойчивость.

Целью настоящей работы являлось изучение течения и исходов неосложненных бактериальной инфекций ОРВИ у детей в зависимости от характера лечения. В анализ включены 983 ребенка, больных ОРВИ. 200 детей не получали антибиотиков (основная группа), 783 — получали (контрольная группа). 823 ребенка былилечены в стационаре, 160 — в амбулаторных условиях. До одного года было 27,3% больных, от одного года до 3 лет — 48,1%, от 3 до 7 — 19,2% и старше 7 лет — 5,4%. Мальчиков было 52%, девочек — 48%.

Как показал анализ, для лечения детей с неосложненными бактериальной инфекцией ОРВИ как в поликлинике, так и в стационаре врачи назначали пенициллин чаще парентерально. Нередко (в 24,2% случаев) дети получали и второй курс антибиотикотерапии. Особенно часто антибиотики применяли у детей раннего возраста (у 57%). О течении и исходах ОРВИ в группах наблюдения мы судили по длительности температурной реакции и катарального периода, частоте возникновения суперинфекции и бактериальных осложнений.

Среди тех больных, которые не получали антибиотики, лихорадочный период более 3 дней длился у 48,2% детей, в то время как среди леченных ими — у 76,4%. Продолжительность катарального периода у детей основной группы составила 5 дней, в контрольной — 6,9. В основной группе суперинфекция имела место у 5% детей, бактериальных же осложнений вообще не отмечалось, в контрольной группе — соответственно у 10,9% и 0,9%. Кроме того, у 6,5% детей в контрольной группе, находившихся в стационаре, наблюдалась различного характера аллергические реакции на антибиотики (сыпь, отек Квинке и др.).

Таким образом, наш анализ свидетельствует о менее благоприятном течении ОРВИ у детей, леченных антибиотиками. Возникает естественный вопрос, почему же врачи в своей практике так упорно пользуются антибактериальными препаратами для лечения ОРВИ? Мы провели анкетирование 65 педиатров. Анализ анкет показал, что 50,7% врачей назначают антибиотики с целью профилактики бактериальных осложнений, 32,3% — из-за высокой температуры, 40% — при наличии продуктивного кашля, 23% — в связи с выраженностю катаральных явлений.

Нередко лечение ОРВИ у детей антибактериальными препаратами осуществляют родители без предварительной консультации с врачом. В результате анкетирования родителей было выяснено, что большинство из них (84%) не имеют представления о сущности ОРВИ и считают disease заболевание тяжелым, осложняющимся «хрипами» в легких и высокой температурой. Это и являлось для родителей основанием для использования ими различных антибактериальных препаратов (пенициллина, ампициллина, бисептола). Таким образом, наши данные свидетельствуют о нецелесообразности применения антибиотиков для лечения ОРВИ у детей и о необходимости широкой разъяснительной работы среди населения.

УДК 612.661:616—053.36—007.11

Н. Н. Ледовская, С. А. Макарова (Казань). Преждевременное половое созревание у девочки 11 месяцев*

Преждевременное половое развитие относится к редкой патологии, составляющей 2,5% от числа

* Доложено на обществе акушеров-гинекологов ТССР 24.10.1989 г.