



ЛЕКЦИЯ 10 (зачет 16 мая) Физиология нейро-иммуно- эндокринных отношений

ВОПРОСЫ

- 1. Взаимосвязь интегративных (нервной, эндокринной и иммунной) систем в регуляции функций организма.
 - 2. Номенклатура, основные свойства и эффекты цитокинов.
 - 3. Роль симпатической нервной системы в регуляции функций иммунокомпетентных органов.
-

-
- 1. Взаимосвязь интегративных (нервной, эндокринной и иммунной) систем в регуляции функций организма.
-

-
- Гуморальная регуляция функций – это влияние на жизнедеятельность клеток и тканей посредством выделения в кровь биологически активных химических соединений.
 - Среди них могут быть гормоны, нейропептиды, интерлейкины.
 - Известны сотни веществ, поступающих в кровь и выполняющих функцию сигнальных молекул. Они влияют на сон, процессы обучения и памяти, на тонус скелетных и гладких мышц, обладают обезболивающим или наркотическим эффектом.

- .

-
- Сейчас принято рассматривать единую нейро-гуморальную регуляцию функций.
 - Нервная регуляция сосуществует в тесном взаимодействии с гуморальной.
 - Важнейшей компонентой гуморальной регуляции функций является гормональная регуляция, осуществляемая деятельностью специализированной эндокринной системы.
-

Симбионты

- 16% носо-рото-глока (миндалины, десневые карманы, 60% ЖКТ
- Более 500 видов микроорганизмов обитает в толстой кишке человека
 - В сутки возобновляется 1 кг биомассы сапрофитной микрофлоры в терминальных отделах кишечника
 - Бифидобактерии, стрептококки, лактобациллы, бактероиды, преобладают анаэробы

Третьей интегративной системой организма является иммунная.

- Организм человека имеет множество механизмов защиты от различных воздействий, в том числе (и в первую очередь) от возбудителей инфекционных болезней — вирусов, бактерий, грибов, простейших и гельминтов.
- Защиту реализуют 2 системы: **неспецифическая** (сопротивляемость организма) и **специализированная** (иммунная система).
- специализированную (иммунную) защиту осуществляет иммунная система организма.

-
- Иммунная система развилась в качестве защиты против микробных инфекций и обеспечивает две формы иммунитета:
 - **Специфическую**
 - **Неспецифическую.**
 - Специфический иммунный ответ защищает организм от конкретного возбудителя и вступает в действие тогда, когда неспецифическая защита организма исчерпывает свои возможности.
-

-
- Механизмы *врожденного иммунитета* жестко закреплены в геноме (созданы эволюцией и не меняются в течение жизни индивидуума) и реагируют против инвазии в течение нескольких минут.
 - Другой ключевой характеристикой врожденного иммунитета является его способность защищать хозяина от проникновения широкого спектра микроорганизмов.
-

-
- Это осуществляется частично с помощью семейства *паттерн-распознающих белков*, которые связываются с высококонсервативными углеводными или липидными молекулами микробов (например, липополисахаридами (ЛПС) грамотрицательных бактерий).
-

- Специализированные клетки , макрофаги, которые населяют субмукозные и субэпидермальные участки по всему организму, отвечают на встречу с паттерн-распознающими белками - рецепторами секрецией медиаторов, которые:
 - **1) местно расширяют кровеносные сосуды, увеличивая приток крови к инфицированному месту;**
 - **2) активируют ноцицептивные (болевые) волокна, стимулируя избегание;**
 - **3) увеличивают местную проницаемость капилляров, позволяя компонентам плазмы, включая некоторые противомикробные молекулы, проникать в ткани.**

-
- Ответы отражают главные признаки местного воспаления:
 - **покраснение, опухание и боль.**
 - Кроме того, одни медиаторы привлекают циркулирующие нейтрофилы и другие лейкоциты к инфицированной ткани, в то время как другие увеличивают способность таких клеток прилипнуть к местному сосудистому эндотелию и проходить через сосудистую стенку для вхождения в поврежденную ткань.
 - Суммарно данные ответы увеличивают способность клеток крови *закрепляться* в месте инфекции, где они необходимы
-

Ключевое понятие иммунитета

- — способность иммунной системы идентифицировать чужое (отличать «своё» от «чужого») и применять по отношению к «чужому» меры нейтрализации и уничтожения конкретные иммунные реакции.
 - Различают иммунитет **врождённый** и **приобретённый**.
-

- По существу, механизмы **врожденного иммунитета** могут рассматриваться как защищающие животных от микробов, которые находятся на них или в них в течение их жизни — от *нормальной (своей) микрофлоры* каждого индивидуума.
- **Приобретенный иммунитет** требуется для выживания при инфицировании микробными *патогенами*.
- К последним относятся необычные микроорганизмы, которые используют механизмы (например, специфические токсины), позволяющие им противостоять врожденным иммунным «защитным силам».

Компоненты иммунной защиты

- К основным компонентам иммунной защиты относятся
 - иммунитет,
 - антигены (Аг),
 - антитела (АТ),
 - иммунокомпетентные клетки,
 - главный комплекс гистосовместимости,
 - Цитокины
 - органы лимфоидной системы.
-

-
- В последнее время доказано, что между нервной и иммунной системами существует двусторонняя связь.
 - Посредниками выступают **ЦИТОКИНЫ**.
 - С другой стороны, наблюдается модуляция и иммунного ответа нервной системой через прямую иннервацию иммунокомпетентных органов,
 - или посредством гормональных влияний.
 - **В этом и заключается смысл термина «нейроиммунология»**
-

Виды взаимодействий микробиоты (500 видов) и хозяина.

Отношения микрофлоры и хозяина могут быть классифицированы на три типа взаимодействий:

- дистанционные
 - контактные
 - внутриклеточные
-

-
- **1. Дистанционные взаимодействия**
поддерживаются за счет обмена метаболитами (в основном, низкомолекулярными) и сигнальными молекулами

 - 2. К контактными взаимодействиям** относится, в первую очередь, адгезия бактериальных клеток к эпителию

 - 3. Внутриклеточные взаимодействия**
опосредуются эндоцитозом
-

Эффекты микрофлоры (локальные и системные)

Локальные:

- энергетическая поддержка эпителиоцитов низкомолекулярными метаболитами, (включая уксусную, пропионовую и масляную кислоты)
- местный иммунитет (противобактериальная и противовирусная защита)

Системные эффекты

- Стимуляция иммунитета — одна из важнейших функций микробиоты.
- участие в поддержании ионного гомеостаза организма (всасывание кислот требует сопутствующего всасывания Na^+)
- генерация вторичных метаболитов, таких как стероиды, конъюгаты желчных кислот с образованием эстрогеноподобных субстанций, оказывающих влияние на дифференцировку и пролиферацию эпителиальных и, по-видимому, некоторых других тканей

Системные эффекты

- Синтез и всасывание γ -амино-масляной кислоты (ГАМК).
 - ГАМК в больших количествах продуцируется кишечной микрофлорой. ГАМК бактериального происхождения попадает в кровяное русло, и проникает и через ГЭБ, образуя единый пул с ГАМК, образующимся в соответствующих структурах головного мозга.
 - Пациенты, страдающие дисбактериозами, как правило, имеют низкий уровень продукции ГАМК в кишечнике (склонность к повышенной возбудимости и тревожности)
-

Системные эффекты

- Образование и транслокация в ЖКТ бактериальных липополисахаридов:
 - Либо менее 1 мкг/мл, что благоприятно сказывается на функциях организма,
 - Либо более 1 мкг/мл, вызывая транзиторную эндотоксиновую атаку с манифестацией лихорадки и цитокиновым каскадом
-

Бактериальный липополисахарид

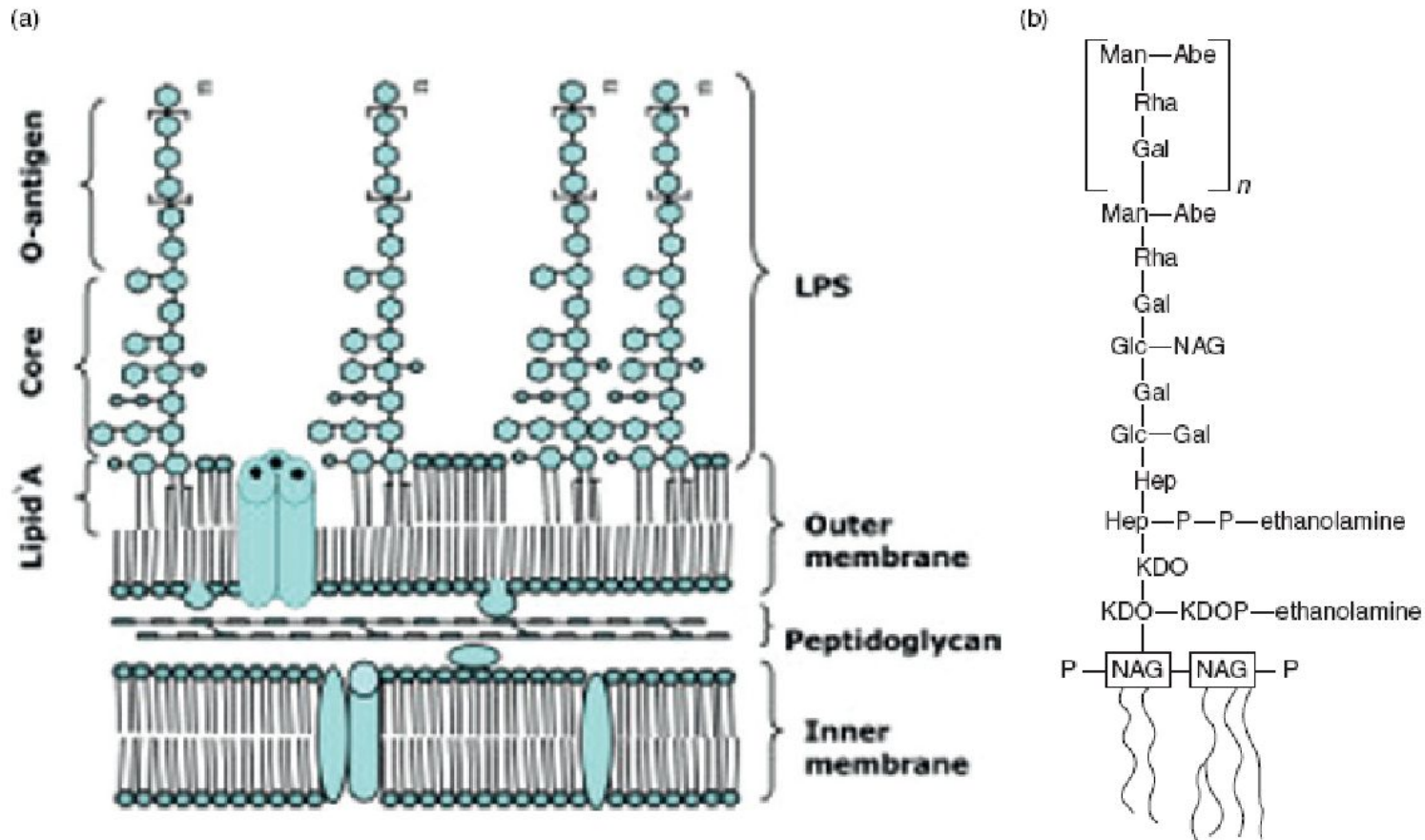
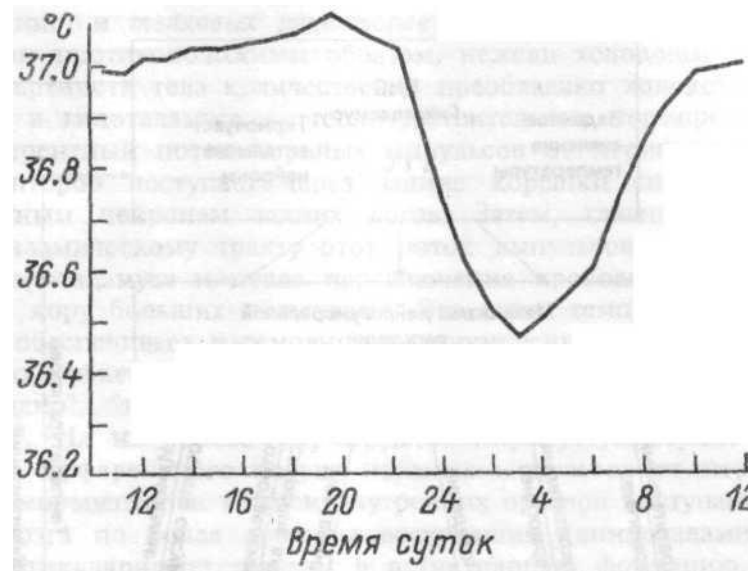


Figure 1 (a) Schematic view of the *Escherichia coli* cell envelope. Lipopolysaccharide (LPS), embedded within and extending from the outer surface of the outer membrane, consists of three moieties: lipid A, core polysaccharide, and the O-antigen polysaccharide side chains. A trimeric porin in the outer membrane and integral membrane proteins in the inner membrane are depicted schematically. The peptidoglycan cell wall in the periplasm separates the two membranes. (b) Structure of the *E. coli* lipopolysaccharide (LPS) showing the sugar residues. KDO, keto deoxy octulosonate; Hep, heptose; Glc, glucose; Gal, galactose; NAG, *N*-acetylglucosamine; Rha, rhamnose; Man, mannose; Abe, abequeose; *n*, a variable number of repeat units.

Лихорадка

- В 1893 Цинтанни открыл эффект введения кроликам разрушенной культуры грам-отрицательных бактерий – подъем температуры тела
 - Проба используется как тест на апирогенность растворов и лекарств
-

Суточные колебания температуры тела (ректальной)



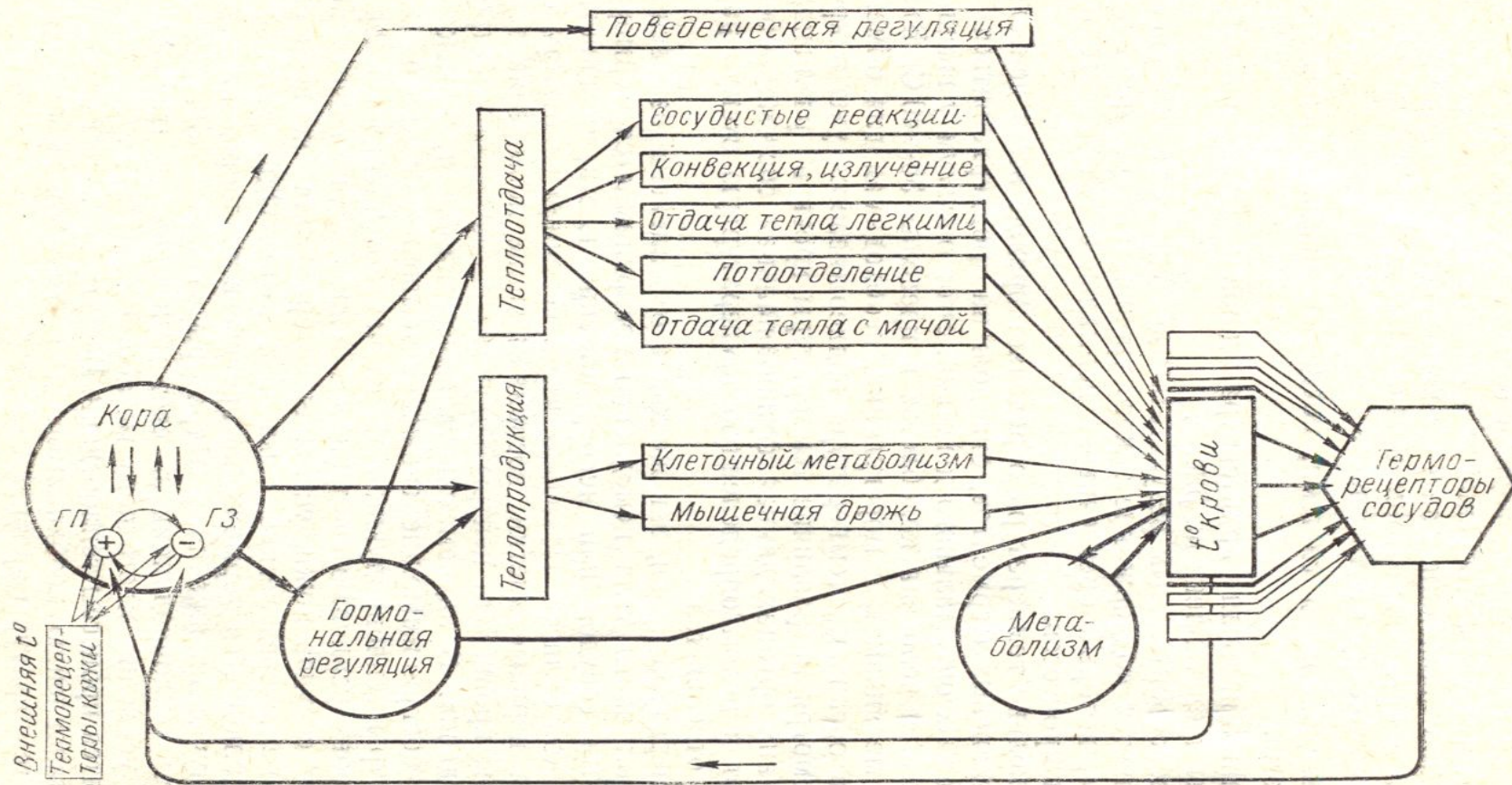
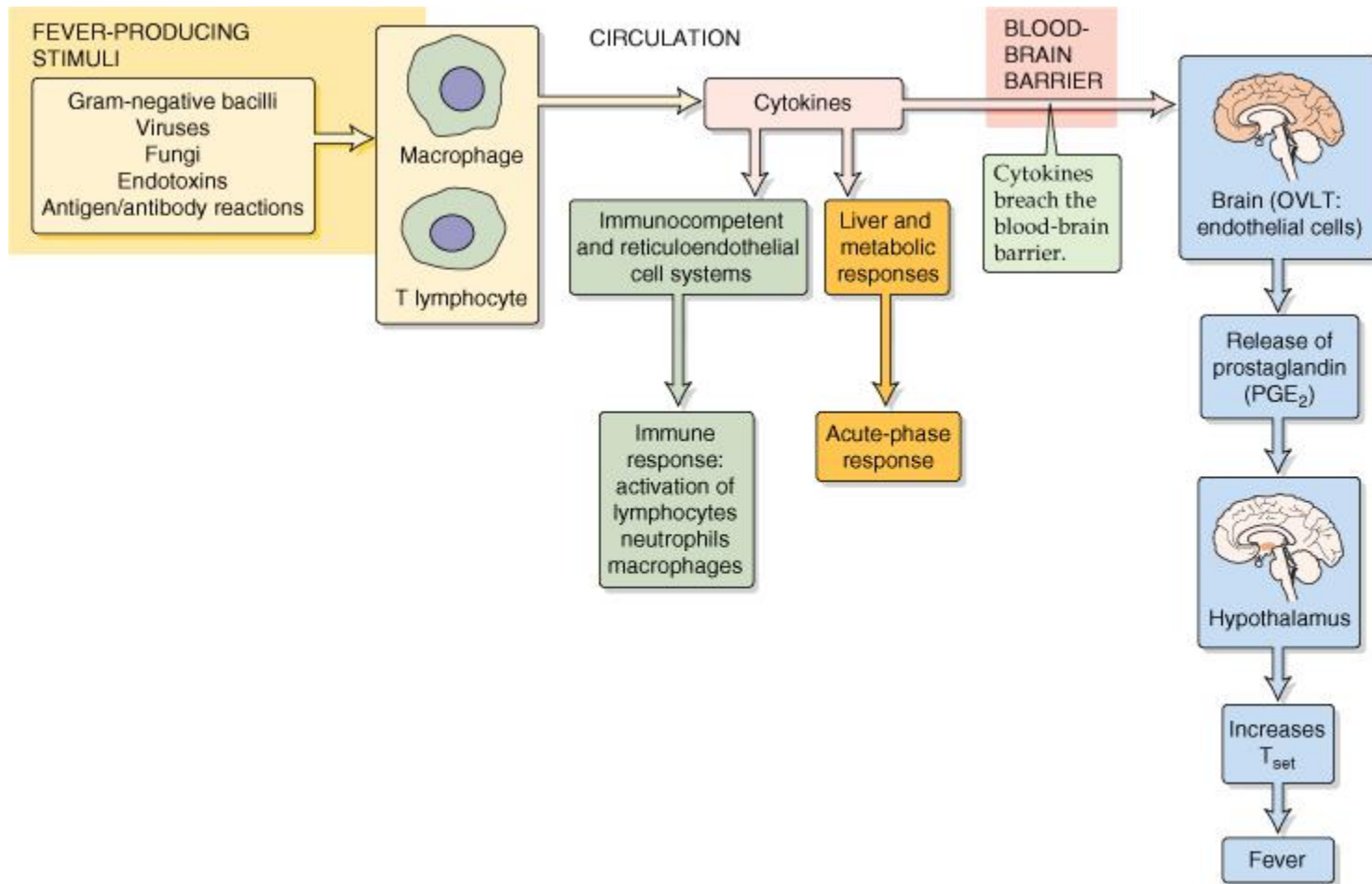


Рис. 9. Схема функциональной системы, поддерживающей температуру организма.

Лихорадка. Наиболее важное клиническое значение имеет лихорадка — общая неспецифическая реакция организма, в большинстве случаев развивающаяся в ответ на попадание в организм и/или образование в нём пирогена. Важным проявлением лихорадки является повышение температуры тела, не зависящее от температуры окружающей среды. Лихорадка отличается от других гипертермических состояний сохранением механизмов терморегуляции на всех этапах её развития.



Развитие лихорадки



-
- Всякий иммунный ответ рождается в процессе взаимодействия организма с антигеном.
 - В таком случае антиген можно рассматривать как раздражитель, проявляющий себя в различных формах иммунного ответа через действие на интероцепторы.
-

-
- Благодаря возбуждению интероцепторов запускаются разного рода регуляторные процессы.
 - В ответ на антиген начинается синтез **интерлейкинов** – веществ, за счет которых происходит общение клеток иммунной системы друг с другом.
 - Однако в отличие от антител они не обладают специфичностью по отношению к вызвавшему их антигену.
 - Продуцируясь в больших количествах, **интерлейкины** попадают в циркуляцию, в результате чего они могут действовать наподобие гормонов и оказывать системные влияния
-

-
- Центральная нервная система осуществляет регуляторный контроль над циркулирующими иммунными клетками посредством, по меньшей мере, трех механизмов :
 - 1. Гипоталамо-гипофиз-адреналовой системы
 - 2. СНС
 - 3. ПНС
-

1. Гипоталамо-гипофиз-адреналовая система:

- Активация ГГН-оси вызывает продукцию трех противовоспалительных молекул:
- α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ), самого АКТГ и кортизола.
- Альфа-МСГ ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, частично путем стимуляции продукции ИЛ-10.
- Кортизол ингибирует продукцию провоспалительных молекул макрофагами и другими клетками.
- Он также необходим (как пермиссивный фактор) для максимальной продукции белков острой фазы.

-
- **2. Симпатическая нервная система:**
 - Как адреналин, так и норадреналин могут модулировать продукцию цитокинов иммунными клетками.
 - В моноцитах есть бета-адренорецепторы. Адреналин стимулирует продукцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в этих клетках, ингибируя стимулированный ЛПС синтез ФНО и ИЛ-12, в то же время усиливая продукцию ИЛ-10.
 - **3. Парасимпатическая нервная система.** Холинергический противовоспалительный путь снижает продукцию ФНО печенью и сердцем. Перерезка вагусного нерва делает крыс намного более чувствительными к летальной реакции на ЛПС
-

-
- В течение последних 10 лет ученые сделали важное открытие: **лимфоциты** и другие иммунные клетки могут производить многочисленные нейрогормоны.
 - Например, **лимфоциты** могут продуцировать АКТГ и эндорфины
 - в ответ на действие кортикотропин - рилизинг фактора, аргинин-вазопрессина
-

-
- Другие нейрогормоны, в отношении которых существуют свидетельства их продукции иммунными клетками, включают:
 - ТТГ, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), гормон роста (ГР) и КРГ.
 - **Лимфоцитами** могут также продуцироваться гипоталамические рилизинг-гормоны (КРГ, рилизинг-гормон гормона роста).
-

-
- Классические гормоны эндокринной системы играют важную роль в регуляции иммунных ответов.
 - Гормоны, которые продуцируются ГГН-осью и автономной нервной системой и циркулируют в крови, действуют на иммунные клетки через специфические рецепторы, многочисленные пептидные гормоны могут продуцироваться иммунными клетками и действовать местно, модулируя воспаление.
-

-
- Наоборот, цитокины, продуцируемые иммунными и неиммунными клетками, могут влиять на функции некоторых эндокринных органов, включая ГН-ось, щитовидную железу и репродуктивные органы.
 - **Существует *направленный* в обе стороны обмен информацией между ЦНС и иммунной системой.**
-

-
- 2. Номенклатура, основные свойства и эффекты цитокинов.

-
- *Цитокинами* принято называть обширное семейство биологически активных **пептидов**, обладающих гормоноподобным действием, обеспечивающих взаимодействие клеток иммунной, кроветворной, нервной и эндокринной систем.
-

-
- В отличие от гормонов, поддерживающих гомеостатический баланс, **ЦИТОКИНЫ** обеспечивают ответную реакцию на внедрение чужеродных тел, иммунное повреждение, а также воспаление, репарацию и регенерацию. Многие исследователи рассматривают цитокины как «микроэндокринную систему».
 - **Цитокины** являются необходимыми медиаторами межклеточного взаимодействия. Они формируют сеть коммуникационных сигналов между клетками иммунной системы и клетками других органов и тканей.
-

- **Цитокины** — группа гормоноподобных белков — группа гормоноподобных белков и пептидов — группа гормоноподобных белков и пептидов — синтезируются и секретируются клетками — группа гормоноподобных белков и пептидов — синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток.

- **Цитокины** принимают участие в регуляции роста, дифференцировки и продолжительности жизни клеток

принимают участие в регуляции роста, дифференцировки и продолжительности

- Разнообразные биологические функции цитокинов подразделяются на три группы:
- они управляют развитием и гомеостазисом иммунной системы,
- осуществляют контроль за ростом и дифференцировкой клеток крови (системой гемопоэза)
- принимают участие в неспецифических защитных реакциях организма принимают участие в неспецифических защитных реакциях организма, оказывая влияние на воспалительные процессы, свертывание крови принимают участие в неспецифических защитных реакциях организма, оказывая влияние на воспалительные процессы, свертывание крови, кровяное

- Цитокины включают интерлейкины Цитокины включают интерлейкины [ИЛ (IL)], лимфокины Цитокины включают интерлейкины [ИЛ (IL)], лимфокины, монокины, хемокины, интерфероны [Иф (IFN)], колониестимулирующие факторы [КСФ (CSF)].
- В то время как структурная гомология среди цитокинов — явление редкое, по биологическим свойствам цитокины очень близки.

-
- От гормонов цитокины отличаются лишь частично:
 - они продуцируются не железами~~железами~~ **внутренней** секреции, а различными типами клеток;
 - кроме того, они контролируют гораздо более широкий спектр клеток-мишеней по сравнению с гормонами.
-

-
- Различные цитокины могут быть сгруппированы в 5 обширных классов, объединенных по их доминирующему биологическому действию:
 - 1) воспалительные;
 - 2) противовоспалительные;
 - 3) факторы, вызывающие рост и дифференцировку лимфоцитов;
 - 4) гемопозитические колониестимулирующие факторы;
 - 5) факторы, вызывающие рост мезенхимальных клеток.
-

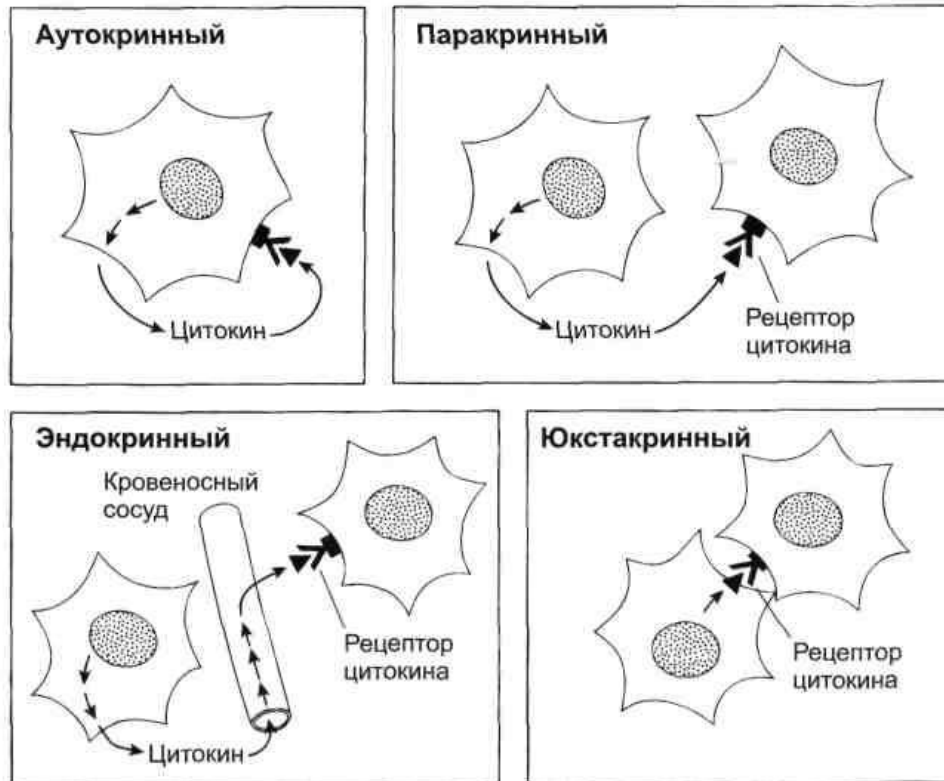
Общие свойства цитокинов

- Цитокины синтезируются в процессе реализации механизмов неспецифического или специфического иммунитета;
 - Они связываются со специфическими рецепторами на клетках-мишенях;
 - проявляют свою активность при низких концентрациях (порядка 10^{-11} моль/л);
 - не обладают ферментативной активностью или химической реактивностью;
-

Общие свойства цитокинов

- действуют опосредованно, изменяя функциональное состояние клеток-мишеней с помощью вторичных мессенджеров;
 - служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций;
-

Цитокины оказывают аутокринное (на клетку-производитель), паракринное (на соседние с клеткой-производителем клетки) и дистантное (на клетки удаленных на значительное расстояние органов и тканей) действие

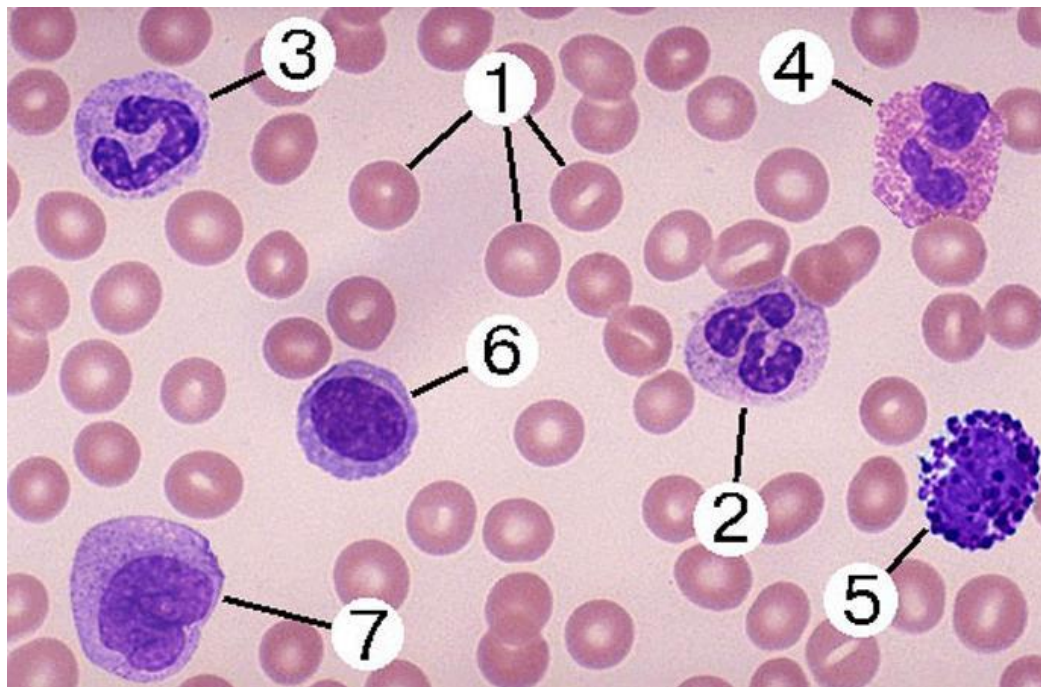


Общие свойства цитокинов

- действуют как факторы роста и факторы дифференцировки клеток (при этом вызывают преимущественно медленные клеточные реакции, требующие синтеза новых белков);
 - образуют регуляторную сеть, в которой отдельные элементы обладают синергическим или антагонистическим действием;
 - обладают полифункциональной активностью и перекрывающимися функциями.
-

-
- Часто источниками цитокинов являются Лейкоциты,
 - в то же время — и мишенью для них.
 - В связи с этим многие из цитокинов получили название **«интер-лейкинов»**.
-

1 — эритроциты; 2 — сегментоядерный нейтрофил; 3 — палочкоядерный нейтрофил; 4 — эозинофил; 5 — базофил; 6 — лимфоцит; 7 — моноцит



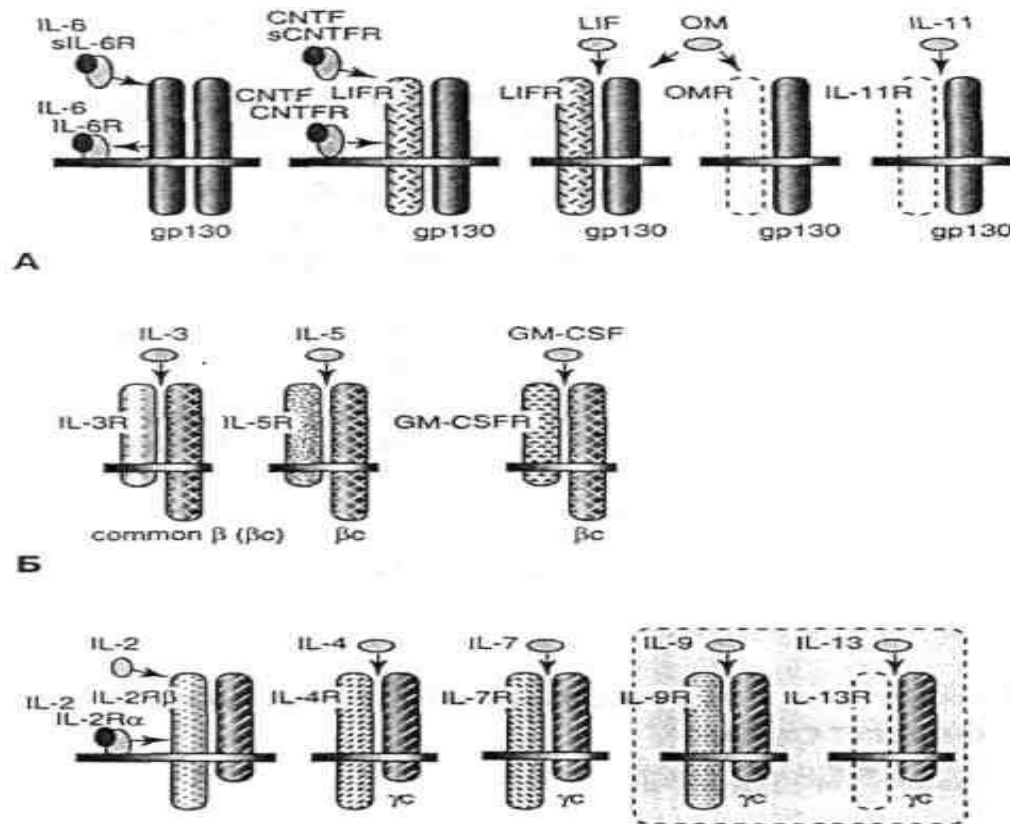
Моноциты

- Активированный макрофаг секретирует более 60 факторов.
- Макрофаги проявляют антибактериальную активность, выделяя
 - лизоцим, кислые гидролазы, катионные белки, лактоферрин, H_2O_2 , OH^- , O_2^- .
- Противоопухолевая активность заключается в прямом цитотоксическом действии H_2O_2 , аргиназы, цитолитической протеиназы, фактора некроза опухоли (ФНО) из макрофагов.
- Макрофаг — антигенпредставляющая клетка: он процессирует Аг и представляет его лимфоцитам, что приводит к стимуляции лимфоцитов и запуску иммунных реакций
- ИЛ1 из макрофагов активирует Т-лимфоциты и в меньшей степени — В-лимфоциты.

Рецепторы цитокинов

- Цитокины — гидрофильные сигнальные вещества Цитокины — гидрофильные сигнальные вещества, действие которых опосредовано специфическими рецепторами Цитокины — гидрофильные сигнальные вещества, действие которых опосредовано специфическими рецепторами на внешней стороне плазматической мембраны
- Связывание цитокинов с рецептором Связывание цитокинов с рецептором приводит через ряд промежуточных стадий к активации транскрипции Связывание цитокинов с рецептором приводит через ряд промежуточных

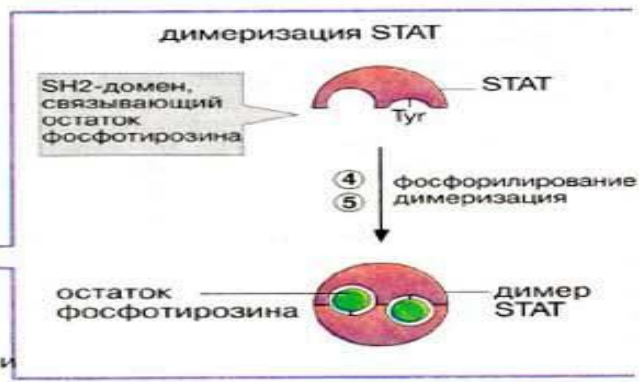
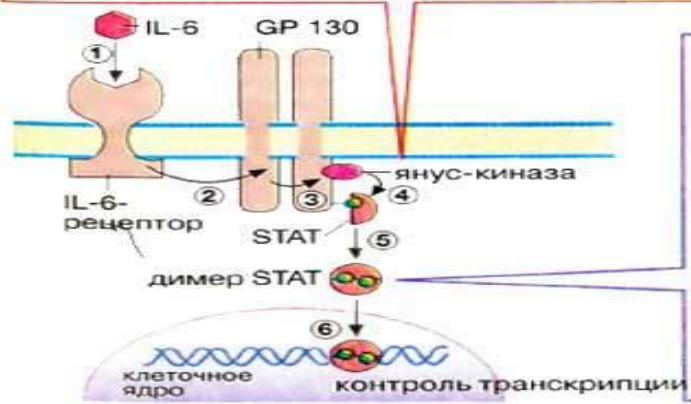
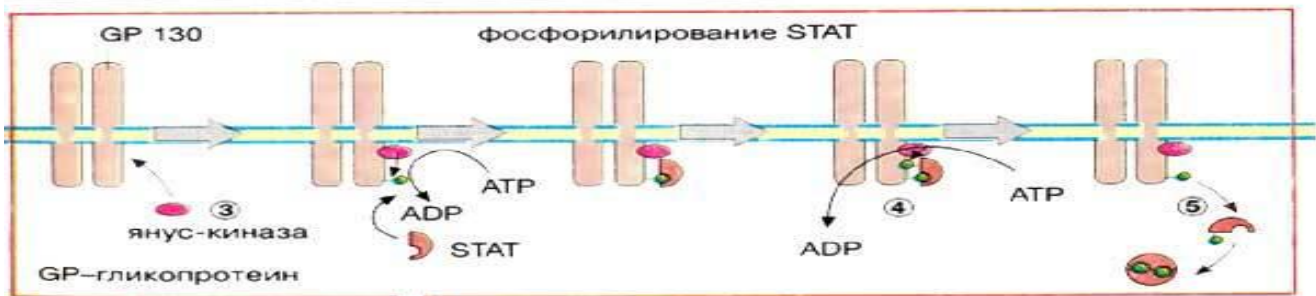
Разделение рецепторных субъединиц объясняет избыточность действия ЦИТОКИНОВ



IL-1	интерлейкин 1	G-CSF	гранулоцитколониестимулирующий фактор
IL-2	интерлейкин 2	GM-CSF	гранулоцит-макрофагколониестимулирующий фактор
IL-3	интерлейкин 3		
IL-4	интерлейкин 4	MIF	фактор, подавляющий миграцию макрофагов
IL-5	интерлейкин 5	M-CSF	макрофаг-колониестимулирующий фактор
IL-6	интерлейкин 6	TNF α	фактор некроза опухолей α
IFN- α	интерферон α	TNF β	фактор некроза опухолей β
IFN- β	интерферон β		
IFN- γ	интерферон- γ		



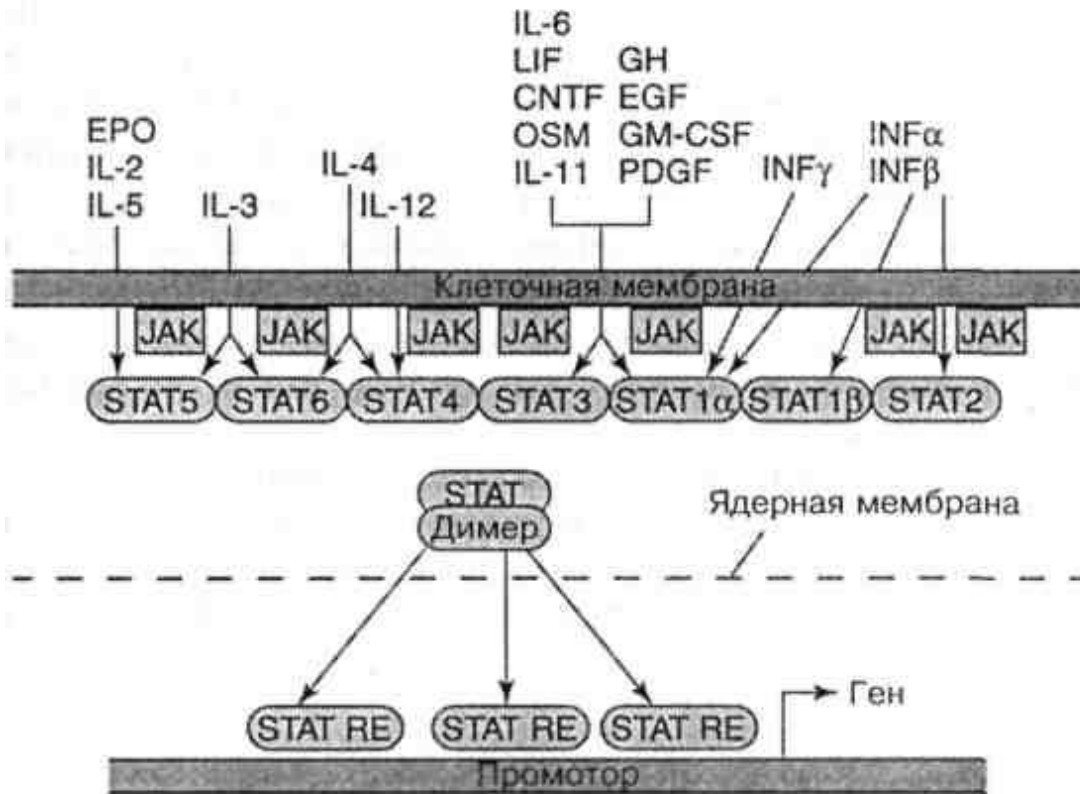
А. Цитокины



Б. Рецепторы цитокинов

- Факторы транскрипции Факторы транскрипции – вспомогательные белки Факторы транскрипции – вспомогательные белки, облегчающие РНК-полимерадам прохождение основных этапов транскрипции Факторы транскрипции – вспомогательные белки, облегчающие РНК-полимерадам прохождение основных этапов транскрипции (инициацию, элонгацию Факторы транскрипции – вспомогательные белки, облегчающие РНК-полимерадам прохождение основных этапов транскрипции (инициацию

Одну из групп таких факторов составляют белки STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription)



1. После того как JAK активирует цитокиновый рецептор, STAT присоединяется к 5H2-домену 2. рецептор JAK фосфорилирует STAT.
3. STAT отделяется от рецептора и образует димер с другой активированной молекулой STAT.
4. Димер STAT быстро перемещается в ядро

-
- В совокупности цитокины образуют регуляторную сетку (каскад цитокинов) с многофункциональным действием. Взаимоперекрывание между цитокинами приводят к тому, что в действии многих из них наблюдается синергизм, а некоторые цитокины являются антагонистами.
 - Часто в организме можно наблюдать весь каскад цитокинов со сложной обратной связью.
-

Таблица Основные источники и эффекты некоторых цитокинов

Цитокин	Основной источник	Основное биологическое действие
IL-1	Макрофаги	Медиатор острой фазы воспаления; усиливает иммунный ответ
IL-2	T-лимфоциты	Обеспечивает активацию и рост T-лимфоцитов
IL-3	T-лимфоциты	Гемопоэтический фактор роста, «мультиколониестимулирующий фактор»
IL-4	T-лимфоциты	Действует на B- и T-лимфоциты, стимулирует клеточные факторы роста; способствует переключению изотипа IgE
IL-5	T-лимфоциты	Фактор роста B-лимфоцитов; стимулирует продукцию IgA; обеспечивает рост и дифференцировку эозинофилов
IL-6	Макрофаги, T-лимфоциты	Фактор дифференцировки B-лимфоцитов, белок острой фазы воспаления
IL-7	Стромальные клетки тимуса и селезенки	Фактор роста юных T- и B-лимфоцитов
TNF	Макрофаги, T-клетки, тучные клетки, NK-клетки	Похож на IL-1, но обладает большей противоопухолевой активностью
IFN-α IFN-β IFN-γ	B-лимфоциты, макрофаги Фибробласты, эпителиальные клетки T-лимфоциты	Противовирусная и противоопухолевая активность; активация макрофагов, повышение цитотоксичности лимфоцитов и NK-клеток
GM-CSF	T-лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки.	Фактор роста гранулоцитов, макрофагов и эозинофилов; активизирует фагоцитарную активность нейтрофилов; повышает эозинофил-опосредованную цитотоксичность; способствует высвобождению гистамина из базофилов.

- **Фактор некроза Опухолей**, известный также как *ФНО-а*, представляет собой главный **про-воспалительный** цитокин; (другими являются ИЛ-1, ИЛ-12 и интерферон-γ).
- Фактор некроза опухолей продуцируется различными гемато-поетическими клетками, особенно **моноцитами и макрофагами**, а также такими клетками, как астроциты, эпидермальные клетки, гепатоциты, адипоциты и гладкомышечные клетки.

-
- Фактор некроза опухолей играет центральную роль в мобилизации антимикробной защиты хозяина.
 - Животные, которые не могут продуцировать ФНО, более восприимчивы к туберкулезу, листериозу и другим инфекциям.
 - ФНО стимулирует клетки эндотелия сосудов, вызывая у них увеличение экспрессии молекул, которые позволяют циркулирующим нейтрофилам связываться с сосудистой стенкой и проходить через нее, для того чтобы найти и разрушить вторгшиеся микробы в соседних участках ткани.
-

- ФНО является также одним из наиболее важных индукторов шока при возникновении неконтролируемой инфекции и/или воспаления (*септический шок*).
- Когда ФНО вводят животным (включая человека), он индуцирует продукцию множества других цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-10, а также кортизола и простагландина E2.

- Фактор некроза опухолей представляет собой растворимый пептид из 157 аминокислот (17 кДа), который получается в результате процессинга трансмембранного предшественника, состоящего из 226 аминокислот (26 кДа), и собирается в гомо-тримерный комплекс.
- Металлопротеиназа отвечает за расщепление трансмембранной формы с высвобождением растворимого ФНО.

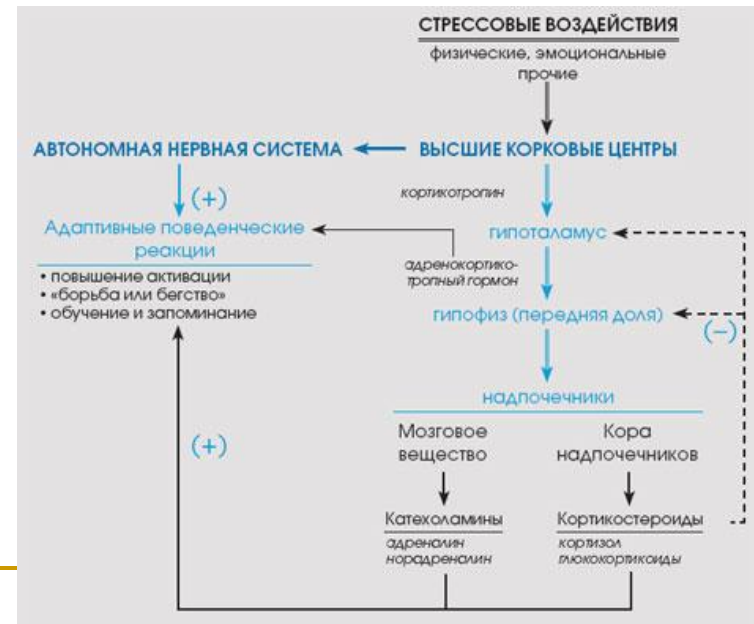
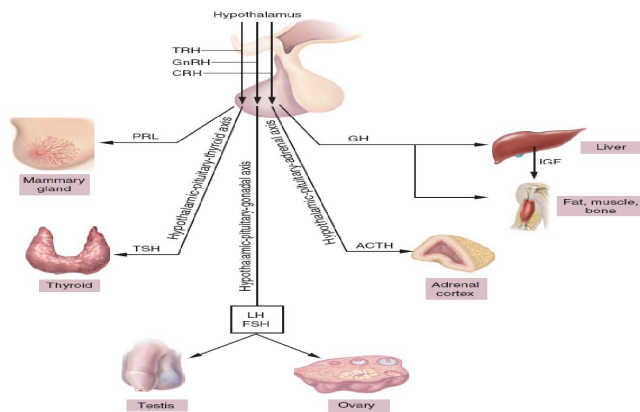
- Существует два главных рецептора ФНО, ФНО- α 1 и ФНО- α 2, оба они экспрессируются на поверхности большинства клеток.
- Два рецептора имеют различные цитоплазматические домены, и каждый активирует отдельный сигнальный путь.
- Рецептор ФНО- α 1 ответственен в первую очередь за провоспалительные свойства ФНО.
- Оба рецептора отделяются от клеточной поверхности в течение ответа острой фазы и выходят в плазму, где могут нейтрализовать ФНО, который встречаются в крови

-
- **Интерлейкин-6** может продуцироваться большинством (если не всеми) клетками организма в ответ на повреждение, инфекцию или стресс.
 - Он был назван **цитокином SOS**, потому что, очевидно, мобилизует многие защитные ответы организма на стресс.
 - Интерлейкин-6 является главным стимулом *синтеза белков острой фазы*.
-

БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ

- 1) Ингибиторы протеаз и антиоксиданты.
- 2) Молекулы, узнающие паттерн микробов. Наиболее динамичный и легко определяемый из этих молекул С-реактивный белок применяется клиницистами в качестве показателя текущего воспаления.
- 3) Антагонисты цитокинов.
- 4) Активаторы липолиза. Увеличение в кровотоке свободных жирных кислот и триглицеридов.

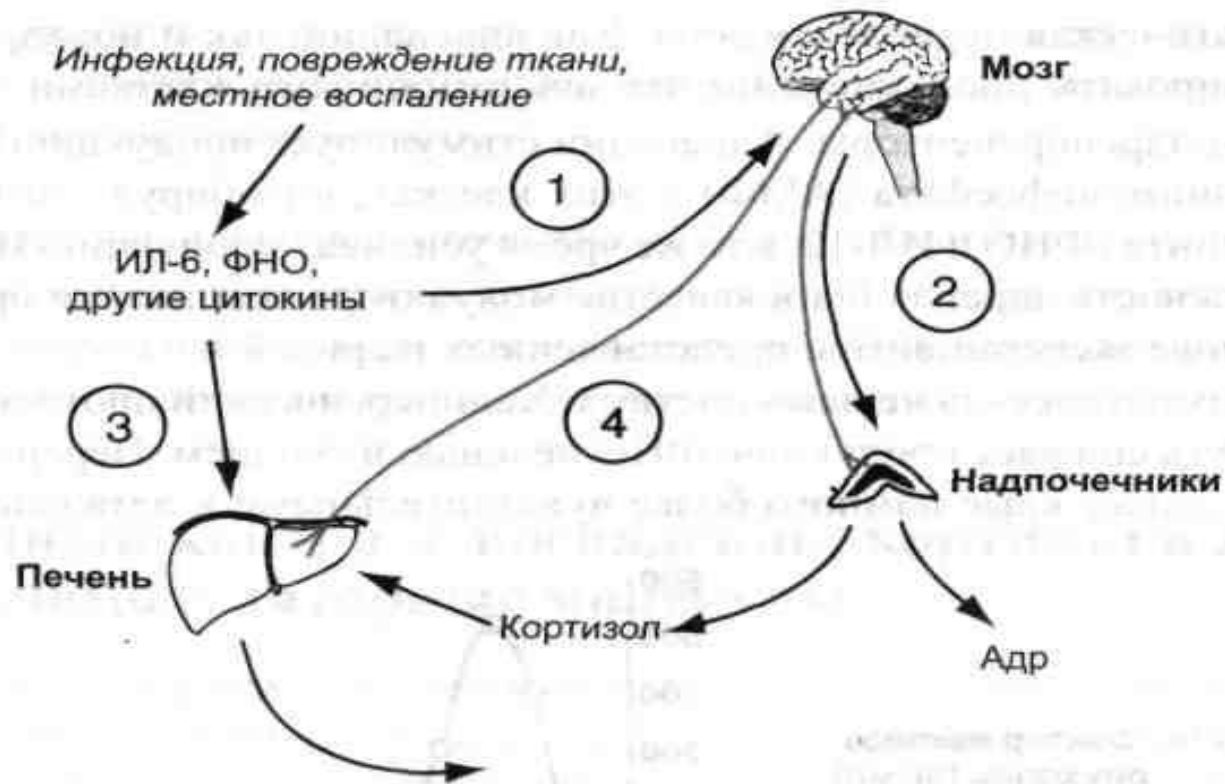
- Другой важной функцией ИЛ-6 является *активация гипоталамо-гипофиз-адреналовой оси.*
- У человека инфузия ИЛ-6 вызывает активацию ГГН-оси и стимулирует секрецию кортизола надпочечниками (стресс).



-
- Интерлейкин-6 представляет собой белок размером от 19 до 30 кДа, в зависимости от состояния его гликозилирования и фосфорилирования.
 - Он связывается с рецептором массой 80 кДа (ИЛ-6 Яа), который в свою очередь взаимодействует со вторым белком, и инициирует фосфорилирование по тирозину.
 - Интерлейкин-6 рецептор найден в моноцитах, Т-клетках и некоторых В-клетках, а также в гепатоцитах.
-

-
- 3. Роль симпатической нервной системы в регуляции функций иммунокомпетентных органов.
-

Опосредованные цитокинами пути коммуникаций между периферическими клетками, печенью, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) осью и автономной нервной системой. (1)



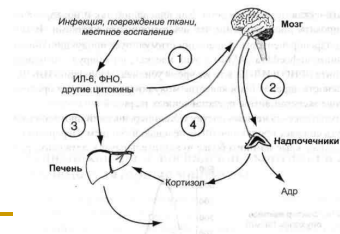
Животные реагируют на возникновение опасной ситуации путем *борьбы или бегства*.

Опосредуемые главным образом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и автономной нервной системой, висцеральные компоненты ответа известны:

- **сердцебиение, потливость, тревожность и автоматическая реакция избегания.**
 - Практически сходным путем животные реагируют на опасность, связанную с микроскопическими объектами (инвазию микробов)
 - путем развития **тахикардии, потливости, лихорадки и избегания.**
-

-
- Однако реакции организма на макроскопическую и микроскопическую угрозу активируются разными путями.
 - В то время как реакции на макроскопическую опасность инициируются центральной нервной системой **в ответ на зрительные или слуховые** раздражители,
 - ЦНС получает сигналы от внутренней среды, приходящие по нервным связям или с кровотоком от периферических тканей, что является способом запуска ее ответов на микроскопическую чужеродную инвазию.
-

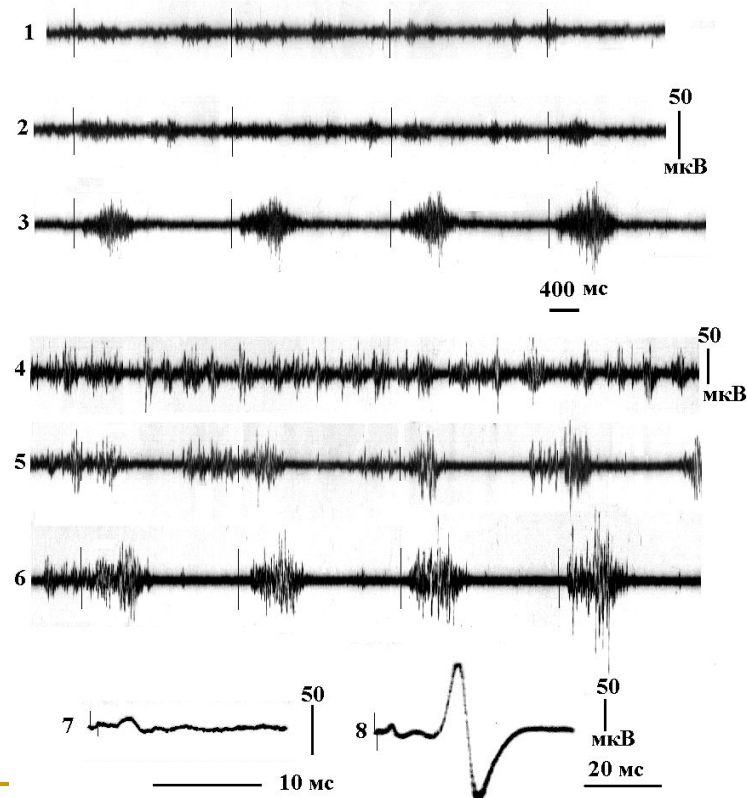
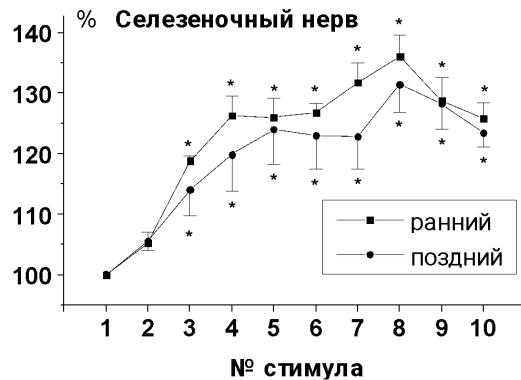
- Аfferентные сигналы, которые возникают в периферических тканях (таких как инфицированные стопы), могут достигать мозга двумя основными путями: через периферические нервы и через кровоток .
- Последние данные предполагают, что нервный путь может быть важным.
- У грызунов, например, способность низких доз бактериальных агонистов (таких как бактериальный липополисахарид) или цитокинов вызывать лихорадку может блокироваться перерезкой печеночных ветвей вагусного нерва.



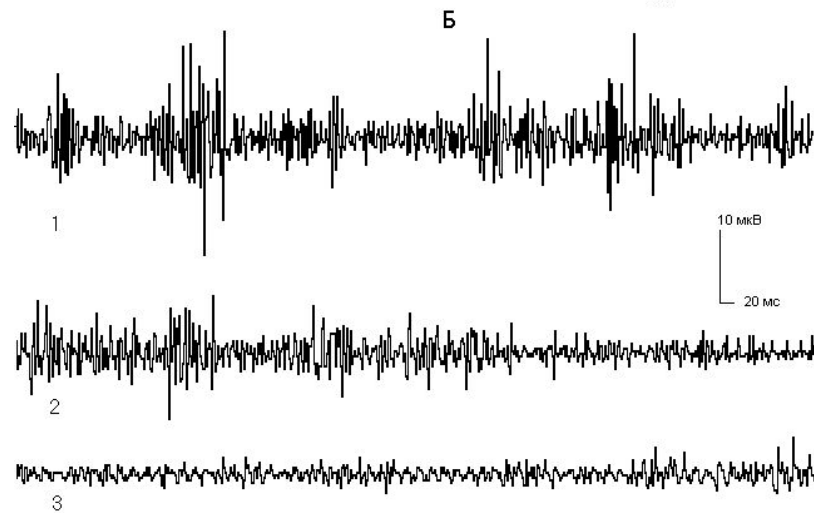
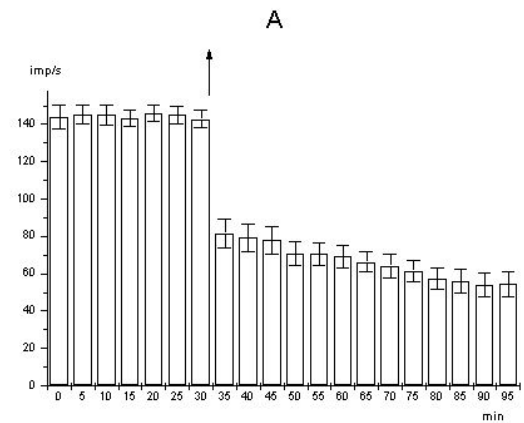
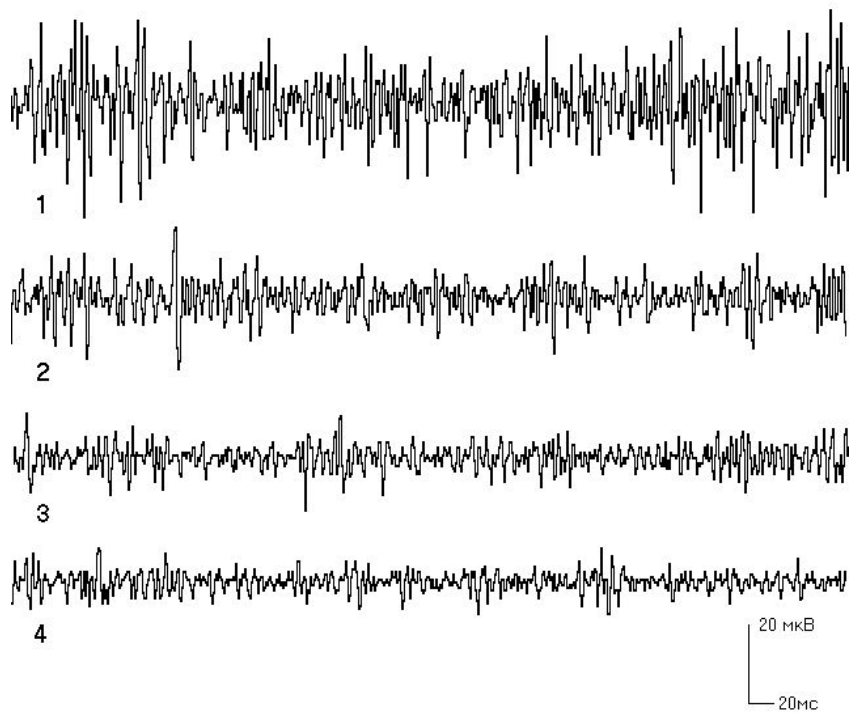
- Механизмы системного и клеточного иммунитета включают процессы, которые контролируются симпатической нервной системы, выполняющей роль связующего звена между центральной нервной системой и иммунокомпетентными органами.
- Один из них - селезенка получает обильную симпатическую эфферентную иннервацию, осуществляющую стимуляцию или подавление определенных стадий иммунного ответа спленоцитов за счет выделения катехоламинов из симпатических нервных терминалей и экспрессии адренорецепторов на иммунных клетках – мишенях

- У различных видов животных существует симпатический рефлекс на селезенку с тонкой и толстой кишки, поскольку электростимуляция афферентных волокон или воздействие различных стимулов на их рецепторные окончания приводит к появлению рефлекторно обусловленных ответов эфферентных симпатических волокон в составе селезеночного нерва.
- Имеются данные и о том, что устранение тонической афферентной сигнализации от кишки после ее внешней денервации сопровождается уменьшением симпатической активности селезеночного нерва .

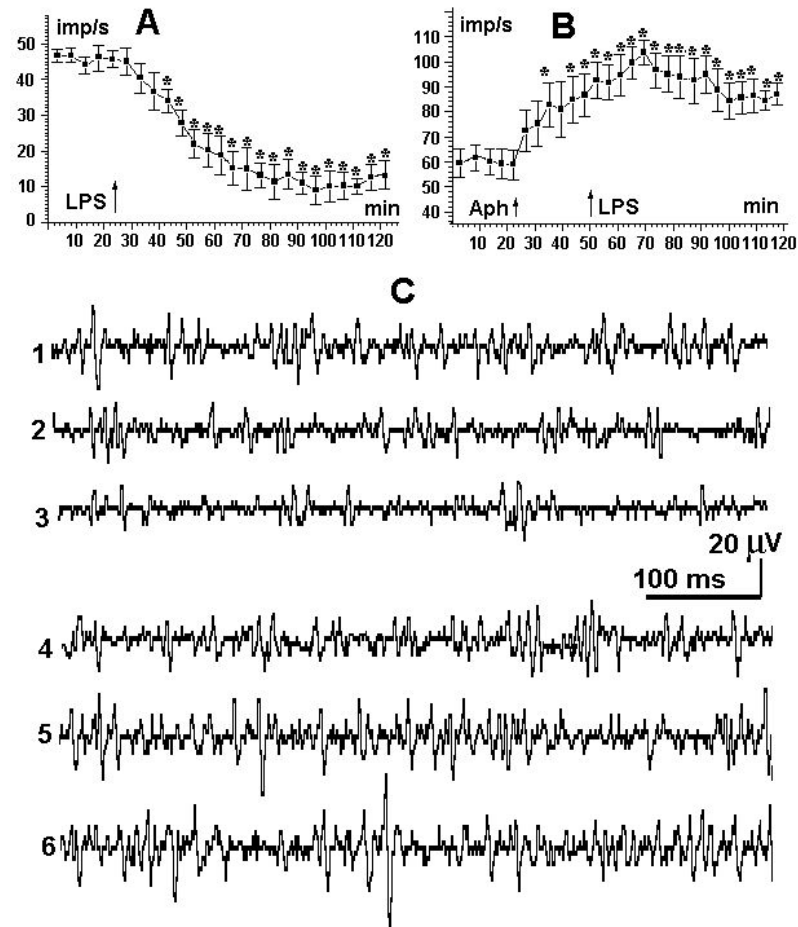
- Рефлекторные ответы в селезеночном (1-3) и почечном (4-6) нервах, вызванные стимуляцией отдельных брыжеечных нервов средней части тонкой кишки. Нейрограммы 7 и 8 – потенциалы соответственно Аδ (напряжение стимула 0,8 В) и Аδ+С волокон (напряжение 5 В) в составе одного из стимулируемых нервов, вызывающих ответы, приведенные на нейрограммах 4-6. Межэлектродное расстояние 25 мм.



-
- С другой стороны, введение в кишку бактериального липополисахарида приводит, в зависимости от концентрации последнего, либо к угнетению, либо к усилению симпатической активности в селезеночном нерве.
-



Изменение частоты афферентной импульсации в брюшноаортальных нервах крыс, вызванное введением в просвет ободочной кишки ЛПС.



-
- Согласно современным представлениям, эндотоксиновая атака (как и вирусная инфекция) может осложнять течение атеросклероза.
 - М.Ю.Яковлев: одна эндотоксиновая атака (лихорадка)= одна атеросклерозная бляшка
-



Спасибо за внимание!