

Нейроиммуноэндокринные аспекты патогенеза сахарного диабета

И.Г. Акмаев

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет на протяжении долгой истории его изучения остаётся едва ли не самой интригующей областью медицинской науки. Многолетние попытки понять его этиологические и патогенетические основы привели к накоплению большого объема знаний и к разработке методов, улучшающих качество жизни при данном заболевании.

Естественно, что каждое из направлений исследований исходило из разработки определенной версии, а полученные результаты рассматривались как предпочтительные в тактике лечения этого заболевания. Наибольшие успехи принесли так называемые редуционистские подходы, т.е. подходы, направленные на идентификацию и углубленный анализ тонких механизмов данной патологии с использованием в качестве инструментов исследования молекулярно-биологических методов в сочетании с техникой нокаута генов, ассоциированных с теми или иными клиническими проявлениями сахарного диабета.

Несомненно редуционистский подход, позволяющий идентифицировать и локализовать наиболее тонкие поломки, рассматривается на сегодняшний день как прорыв в области фундаментальной медицины. Принимая это как нечто бесспорное, мне хотелось бы на примере сахарного диабета обсудить современные представления о том, какие механизмы связывают патологический процесс с защитными механизмами, реализуемыми с участием основных регулирующих и адаптационных систем организма — нервной, эндокринной и иммунной. Такая необходимость диктуется тем, что на рубеже двух столетий наметились революционные изменения в общепринятых представлениях об особенностях организации и кооперативных взаимодействиях самих регулирующих и адаптационных систем, что требует краткого предварительного освещения существа произошедших изменений.

Их началом послужили важные открытия, сделанные в середине XX столетия, когда было показано, что некоторые крупноклеточные нейроны гипоталамической области мозга (супраоптического и паравентрикулярного ядер) способны, сохраняя присущую им организацию и импульсную активность, синтезировать подобно эндокринным клеткам гормоны, что роднило между собой нервные и эндокринные клетки. Дальнейшие исследования показали, что способность нервных клеток совмещать функции нейрона и эндокринной клетки присуща

не только гипоталамусу, а практически всей нервной системе. Этот феномен получил название нейросекреции и дал начало развитию новой для того времени области науки *нейроэндокринологии*.

Между тем удивительные факты продолжали накапливаться, однако фокус новых открытий сместился в область иммунологии. Стало обнаруживаться большое сходство в организации и функционировании нейроэндокринной и иммунной систем. Если выше говорилось о том, что нейроны, сохраняя специфическую организацию и функции нервных клеток, могут одновременно функционировать как эндокринные клетки, то оказалось, что аналогичное можно сказать и о клетках иммунной системы. Участвуя в регуляции гомеостаза с помощью специфических иммунных механизмов, эти клетки оказались способными экспрессировать рецепторы ко многим сигнальным молекулам, опосредующим воздействия нейроэндокринной системы, а также синтезировать некоторые эволюционно древние (консервативные) пептиды. В их ряду заслуживают упоминания нейропептиды, тахикинины, инсулиновые гормоны, проопиомеланокортин, дериватом которого является АКТГ, и, наконец, гормон роста и пролактин, рецепторы которых относятся к большому семейству гемопозитиновых — рецепторов к интерлейкинам, эритропоэтину, гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору.

Заслуживают упоминания факты, свидетельствующие о способности гипоталамических нейроэндокринных клеток экспрессировать не только рецепторы, но и сами медиаторы иммунной системы, например интерлейкин-1 (ИЛ-1). Кроме того, было показано, что клетки астроцитарной глии способны секретировать интерферон-гамма, являющийся индуктором важнейшего медиатора иммунной системы ИЛ-2, выделение которого активирует все пулы Т- и В-клеточных лимфоцитов.

Функциональную близость нервной и иммунной системы можно проследить на примере глутаматной гибели нейронов. Она наблюдается в ишемизированных участках мозга. В глутаматергических нейронах таких участков мозга регистрируются высокочастотные разряды, создающие глутаматный каскад. Разряды, следующие один за другим, не позволяют потенциалзависимым кальциевым каналам закрываться, что приводит к избыточному поступлению Ca^{2+} в постсинаптические нейроны. Связываясь в них со своим рецептором кальмодулином, кальций активирует фермент NO-синтазу. Активированный

фермент в присутствии восстановленного НАДФ катализирует превращение L-аргинина в газообразный промежуточный метаболит — оксид азота (NO). Последний, диффузно выделяясь из клетки, взаимодействует с соседними нейронами. Рецепторной мишенью оксида азота является атом железа в активном центре молекулы фермента гуанилатциклазы. Связываясь с железом, NO инициирует конформационные изменения молекулы фермента, что приводит к активации последнего и, в конечном счете, к продукции цГМФ, выполняющего функцию вторичного мессенджера. Последний, взаимодействуя с G-белками, возбуждает соседние нейроны.

Все вышесказанное позволяет рассматривать NO как нетрадиционный нейромедиатор. Отличительными его особенностями является то, что он не запасается в синаптических пузырьках, как обычные нейромедиаторы, и выделяется не локально в области синаптических контактов, а диффузно — так называемая объемная передача. При ишемии мозга из постсинаптических нейронов выделяется повышенное количество NO, который вызывает массовую гибель окружающих нейронов (их гибель достигает 90%). В этом случае постсинаптические нейроны проявляют свойства активированных макрофагов.

Существует множество примеров тесных взаимодействий нейроэндокринной и иммунной систем в различные периоды жизни и при разных физиологических состояниях. Так, например, известно, что с возрастом снижаются реакции иммунной защиты и параллельно снижается активность гормона роста. Подобным образом при физиологических состояниях, сопровождающихся угнетением иммунной системы, например при беременности, снижается секреция пролактина, окситоцина и повышается секреция половых стероидов — эстрогенов, прогестерона. После родов, когда снижается секреция стероидных гормонов и вновь активизируется иммунная система, повышается секреция пролактина и окситоцина. Снижение функции иммунной защиты с возрастом идет параллельно с повышением секреции АКТГ.

Другим примером тесного взаимодействия нервной, иммунной и эндокринной систем могут служить физиологические механизмы, лежащие в основе гипоталамической регуляции секреции одного из важных факторов поддержания гомеостаза — инсулина. В результате многолетних поисковых исследований нам удалось показать, что гипоталамус способен стимулировать выделение инсулина из β -клеток панкреатических островков по нервнопроводниковому пути, который мы назвали «*паравентрикуло-вагусным*». Этот путь начинается от мелкоклеточных нейронов паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса, синаптически переключается в продолговатом мозге на нейроны дорсального ядра вагуса и достигает в составе волокон вагуса панкреатических

островков. По нему к β -клеткам поступают стимулирующие сигналы. Тормозящие сигналы приходят от нейронов ПВЯ гуморальным путём: в нейронах ПВЯ секретируется рилизинг-гормон кортиколиберин (КЛ), который стимулирует в гипофизе секрецию АКТГ и через его посредство секрецию глюкокортикоидов в коре надпочечников. Глюкокортикоиды тормозят выделение инсулина из β -клеток. Подобного рода двойной контроль характерен для регуляции эндокринных функций. Однако здесь привлекает внимание то, что глюкокортикоиды одновременно способны стимулировать в макрофагах секрецию иммунного пептида. Попав в мозг (с помощью специальных транспортных механизмов), ИЛ-1 β стимулирует секрецию КЛ в нейронных популяциях ПВЯ гипоталамуса. В свою очередь, КЛ стимулирует секрецию АКТГ в гипофизе, что приводит к стимуляции секреции глюкокортикоидных гормонов в коре надпочечников. Последние при повышенной секреции способны тормозить секрецию ИЛ-1 β в макрофагах и тем самым угнетать иммунный ответ в случае его избыточности. Таким образом, здесь в чистом виде работают механизмы отрицательной обратной связи, в которых роль триггера выполняет иммунный пептид, а функции исполнителя — нейропептид и гормоны эндокринной системы.

С этими механизмами мы столкнулись в исследованиях, которые проводили совместно с отделом физиологии эндокринной системы (зав. Greti Aguilera) одного из Институтов национального здоровья (Бетесда) США. В них изучалось влияние острого и хронического стресса на состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы крыс. Стресс воспроизводился введением эндотоксина (его антигена, в качестве которого были использованы липополисахариды, или ЛПС). Острый стресс моделировали однократным введением ЛПС в дозе 250 мкг/100 г внутривентриально, а хронический — длительным введением антигена в нарастающих дозах от 25 до 250 мкг в течение 13 дней. Об активности нейроэндокринной оси судили по динамике экспрессии соответствующей мРНК (в паравентрикулярном ядре — мРНК КЛ, в гипофизе — мРНК проопиомеланокортина, являющегося предшественником АКТГ, в коре надпочечников — мРНК 11 β -гидроксилазы, ключевого фермента в биосинтезе кортикостерона) с помощью метода гибридизации *in situ*, а также по уровню циркулирующих гормонов (АКТГ и глюкокортикоидов), концентрация которых в плазме крови определялась с помощью стандартных методов.

Полученные результаты оказались весьма любопытными. При моделировании острого стресса они свидетельствовали об активации всех звеньев нейроэндокринной оси, т.е. о повышенной секреции КЛ в нейронах ПВЯ и соответственно о высоком уровне секреции АКТГ в гипофизе и глюкокортикоидов

в коре надпочечников. Что касается хронического стресса, был получен парадоксальный эффект: секреция КЛ в ПВЯ резко угнеталась, в то время как секреция АКТГ в гипофизе и глюкокортикоидов в коре надпочечников сохранялась на том же высоком уровне, что и при остром стрессе.

Ситуация напоминала ту, с которой исследователи неожиданно столкнулись в середине прошлого столетия при изучении патогенеза аутоиммунного заболевания — диффузного токсического зоба (болезни Грейвса). В ряде работ было показано, что это заболевание характеризуется гиперсекрецией тиреоидных гормонов при нормальных значениях тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ). В попытке объяснить этот парадоксальный факт было высказано предположение, что существует некий длительно действующий тиреостимулятор, который способен связываться с рецепторами тиреоцитов, конкурентно вытесняя ТТГ. Действительно, такой стимулятор был идентифицирован. Им оказался иммуноглобулин класса G, растворимая форма которого циркулировала в крови в виде тиреостимулирующих антител. Их появление в крови связывали с неполадками в иммунной системе и рассматривали как одно из проявлений аутоиммунной патологии.

Подобного рода прецедент позволяет допустить, что роль стимулятора АКТГ при хроническом иммунном стрессе могут брать на себя цитокины, в частности ИЛ-1 β . Секреция цитокинов при введении ЛПС усиливается не только в клетках передней доли гипофиза и в нейронах ПВЯ, но и в макрофагах, что было показано с помощью метода гибридизации *in situ*. Известно, что цитокины, секретируемые в гипофизе, способны вызывать пролиферацию различных тропных (в том числе и АКТГ-секретирующих) клеток и быть причиной соответствующих аденом гипофиза, в частности аденокортикотропином. Последнее может пролить свет и на патогенез болезни Иценко-Кушинга. Для этого сложного по своей этиологии заболевания характерной особенностью является наличие аденомы (аденокортикотропиномы) гипофиза, высокие уровни секреции АКТГ и глюкокортикоидов и отсутствие чётких доказательств повышенной секреции КЛ.

Наконец, ярким примером нейроиммуноэндокринных взаимодействий является развитие сахарного диабета. Нередко у лиц среднего и пожилого возраста после перенесенного психоэмоционального стресса наблюдаются нарушения углеводного гомеостаза. Одним из ранних признаков бывает повышение сахара в крови. Этот тревожный сигнал возможного заболевания сахарным диабетом оказывается либо преходящим симптомом, либо стойким, который в дальнейшем трансформируется в характерный синдром: нарушенная толерантность к глюкозе, ги-

пергликемия, глюкозурия, высокие цифры гликированного гемоглобина, наличие в крови специфических антител и т.д. Вероятный патогенетический механизм представляется следующим: в последнее время получила распространение теория молекулярной мимикрии, наиболее удовлетворительно объясняющая механизмы аутоиммунной патологии. Согласно этой теории молекулы патогенного агента, попавшего в организм, могут проявлять химическое или конформационное сходство с собственными молекулами, встроенными в клеточные мембраны. В этом случае хелперные Т-лимфоциты, принимая их за чужеродный антиген, инициируют аутоиммунную агрессию против собственных клеток, используя весь арсенал атакующих средств. События разворачиваются по следующему сценарию.

Ввиду того что отличительной особенностью β -клеток панкреатических островков является наличие на их поверхности антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов (или HLA-I и HLA-II), они становятся мишенью как для хелперных, так и цитотоксических Т-лимфоцитов. Когда рецепторы Т-хелперов узнают чужеродный антиген, ассоциированный на презентирующей клетке с HLA-II, происходит активация Т-лимфоцита, которая складывается из следующих этапов. Активируются тирозинкиназы, стимулируя активность цитоплазматической фосфолипазы C. Последняя, транспортируясь в клеточную мембрану, катализирует гидролиз мембранных фосфолипидов (являющихся фосфорилированным предшественником вторичных мессенджеров, в частности фосфоинозитидов) с образованием диацилглицерола и инозитол-3-фосфата. Под действием последнего происходит откачивание Ca^{2+} из его клеточных депо (из митохондрий и гладкого эндоплазматического ретикулума); который, взаимодействуя с диацилглицеролом, активирует серинтреониновую протеинкиназу C (или C-киназу). C-киназа активирует транскрипционный фактор того гена, который кодирует синтез важного медиатора иммунной системы — ИЛ-2. Этот цитокин выполняет функцию фактора роста в иммунной системе. Он вызывает пролиферацию хелперных Т-лимфоцитов, в результате чего аутореактивный иммунный ответ мультиплицируется. Кроме того, действие ИЛ-2 приводит к пролиферации также и другого пула Т-лимфоцитов, цитотоксических, которые способны узнавать чужеродный антиген, ассоциированный с HLA-I на поверхности β -клеток. В результате активации цитотоксические Т-лимфоциты выделяют перфорин, который создает пористую структуру в мембране β -клеток. Через эти поры в клетки устремляются ионы кальция и натрия. Каждый миллиэквивалент натрия связывается 5-6 миллиэквивалентами воды, что приводит к обвод-

нению цитоплазмы β -клеток и набуханию митохондрий. Повреждение митохондрий нарушает клеточную энергетику и выводит из строя энергозависимые насосы, откачивающие из клетки избыток Ca^{2+} и Na^+ . Избыток кальция вызывает токсический эффект, а избыток натрия нарушает клеточную осмолярность. В итоге клетки гибнут путём некроза (гидропическое перерождение). Часть β -клеток гибнет путём апоптоза. В этом случае через пористую мембрану в клетки проникают другие ферменты, выделяемые активированными цитотоксическими Т-лимфоцитами, гранзимы. Последние, взаимодействуя с протеазами, подобными ИЛ-1-конвертирующему ферменту (которые по современной терминологии именуют капсазами), активируют эндонуклеазы, которые рассекают ядерный хроматин на отдельные нуклеосомы, выявляемые в составе «апоптотных тел». Но этим не исчерпывается арсенал атакующих средств: секретлируемый активированными Т-хелперами, ИЛ-2 вызывает пролиферацию также и В-лимфоцитов и усиливает в них образование антител.

Попадая в кровь, антитела опсонизируют макрофагов, стимулируя выделение из них свободнорадикального соединения (NO) с высокой реакционной способностью, а также ИЛ-1 β . Эти факторы усиливают деструкцию β -клеток. Наконец, антитела активируют циркулирующую в крови систему комплемента (мощную систему протеолитических ферментов каскадного механизма действия), которая усиливает деструкцию β -клеток.

Таким образом, разворачивается драматический сценарий массовой гибели инсулинсекретирующих β -клеток. Когда уровень гибнущих клеток достигает 80-90%, оставшийся пул секретлирующих клеток уже не способен поддерживать жизненно важную гомеостатическую функцию. Для компенсации последней требуются инъекции экзогенного инсулина. Развивается инсулинзависимый сахарный диабет.

Аутоиммунная природа эндокринной патологии выявляется не только у больных, страдающих болезнью Грейвса и сахарным диабетом, но также у больных с первичной хронической недостаточностью коры надпочечников (болезнь Аддисона) и патологией гормональной функции гонад, приводящей к бесплодию. Аналогичные патогенетические механизмы включаются при аутоиммунных заболеваниях, когда для иммунной системы становятся чужеродными молекулы нервных клеток (несахарный диабет, рассеянный склероз) или их нейромедиаторов (тяжелая миастения).

Заключение

Завершая рассмотрение обсуждаемой проблемы, хотелось бы высказать некоторые соображения, ко-

торые могут пролить свет на понимание столь тесных взаимодействий этих регулирующих и адаптационных систем. Понимание глубокого взаимопроникновения функций нервной, эндокринной и иммунной систем затрудняется, если рассматривать механизмы их взаимодействия на уровне сформированных высокоспециализированных функциональных систем млекопитающих. История их изучения пестрит драматическими коллизиями, которые сильно озадачивали исследователей. Приходилось время от времени сталкиваться с фактами, которые не укладывались в привычную логику исследовательского мышления: оказывалось, что нервные клетки при всей их высокоспециализированной функциональной организации ведут себя подобно эндокринным, в эндокринных клетках (АПУД клетках) обнаруживается свойственная нейронам способность захватывать из межклеточной среды предшественники синтеза биогенных аминов, декарбоксилировать их и выделять в виде традиционных нейромедиаторов — катехоловых или индоловых аминов. Наконец, приходилось констатировать в клетках иммунной системы отдельные признаки организации и функционирования клеток нервной и эндокринной систем.

Отсюда возникает необходимость вспомнить об истоках развития сложноорганизованных регуляторных систем, функции которых изначально воспроизводились в упрощенном виде одноклеточными организмами. Одноклеточным организмам приходилось непосредственно соприкасаться с агрессивными факторами внешней среды и с целью защиты и приспособления к ним вырабатывать механизмы адаптации. С помощью простейших анализаторов они выработали реакцию избегания, используя присущий одноклеточным организмам механизм сократительной активности. Другим защитным средством стал фагоцитоз и выработка веществ, уничтожающих и переваривающих патогенные агенты. К числу важных эволюционных приобретений клеток, выполняющих адаптационную функцию, следует отнести их способность секретировать биологически активные вещества, т.е. гормоны, способствующие поддержанию гомеостаза. Поскольку все эти события происходили в одной и той же клетке, сложилась некая кооперация перечисленных функций, которая запечатлелась (назовём это *биологическим импринтингом*) на последующих этапах эволюции, когда одноклеточные организмы становились многоклеточными, а перечисленные функции, сохраняя принцип кооперативности, воспроизводились в высокоспециализированных функциональных системах. Отсюда становится понятным, что в реализацию ответа со стороны каждой из регулирующих систем содружественно вовлекаются две другие, что облегчается сходством в их организации. С этой

точки зрения не удивляет то, что важной составляющей нейроэндокринной активности являются механизмы иммунного ответа, а сам по себе иммунный ответ требует согласованного участия нервной и эндокринной систем.

Яркой иллюстрацией сказанного могут служить достижения, проливающие свет на неизвестные ранее функции клеток белой жировой ткани. Оказалось, что эти клетки, выполняющие важную адаптационную функцию, способны синтезировать одновременно медиаторы как нейроэндокринной (лептин, резистин), так и иммунной системы (фак-

тор некроза опухоли- α , или ФНО- α) Тесные физиологические взаимодействия последних регулируют механизмы потребления пищи, а нарушение их взаимодействий вызывает ожирение и резистентность к действию важного фактора гомеостаза — инсулина. Отсюда легко понять перспективность новой интегративной медико-биологической дисциплины **нейроиммуноэндокринологии** в исследовании физиологических основ деятельности организма и понимании патогенетических механизмов тех заболеваний, которые рассматривают в настоящее время как проявление дисрегуляторной патологии.

Литература

1. Акмаев И.Г. // Успехи физиологических наук. — 1996. — Т.27. — С.3-20
2. Акмаев И.Г. // Проблемы эндокринологии. — 1999. — Т.45. — С.3-8
3. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. «Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса». М. Медицина. 2003. 166 с.
4. Акмаев И.Г., Сергеев В.Г. // Успехи физиол. наук. — 2002. — Т.33. — С.3-16
5. Балаболкин М.И. «Диабетология». М. Медицина. 2000. 672 стр.
6. Дедов И.И., Фадеев В.В. «Введение в диабетологию». М. 1998. 199 с.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. «Сахарный диабет». М. 2003. 455 с.
8. Крыжановский Г.Н. «Дизрегуляторная патология». М. Медицина. С.18-78
9. Романцова Т.И. Актуальные проблемы нейроэндокринологии. М. 2003. С.59-65
10. Ярилин А.А. «Основы иммунологии». М. Медицина. 607 с.
11. Akmayev I.G. // Acta Morph. Hung. — 1983. — Vol.31. — P.137-158
12. Akmayev I.G. // Exp. Clin. Endocrinol. — 1986. — Vol.88. — P.129-141
13. Akmayev I.G. // Int. J. Thymology. — 1996. Vol.4. — P.30-35
14. Grinevich V.V., Xin-Ming Ma, Herman J., Jezova D., Akmayev I.G., Aguilera G. // J. Neuroendocrinology. — 2001. — Vol.13. — P.711-723
15. International textbook of diabetes mellitus. (Editors: De Fronzo R.A. et al.) John Wiley and sons. 3 edition. 2004. P.2070.