

А.В. Степанов¹, А.Б. Селезнёв^{1,3}, Д.Б. Пономарев¹,
В.Я. Апчел^{2,4}, А.С. Овчинникова³

Нейроиммунноэндокринное обеспечение общебиологических реакций организма при действии неблагоприятных внешних факторов

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

⁴Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

Резюме. Обобщены сведения о механизмах нейроиммунноэндокринного ответа организма на внешние неблагоприятные воздействия (независимо от их природы), и выявлены ключевые звенья в развитии данных реакций. Установлено, что неблагоприятные внешние факторы обуславливают изменение функционального состояния организма, вовлекают в формирование ответной (стрессорной) реакции нейроэндокринную и иммунную системы, которые действуют как координаторы межсистемных и межорганных взаимоотношений при развитии как адаптационного, так и патологического процессов. Основой взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем является совокупность прямых и обратных (положительных и отрицательных) связей, обусловленных эффектами гормонов, нейротрансмиттеров, нейропептидов, цитокинов и их корреспондирующих рецепторов. Нейроэндокринная система посредством медиаторов и гормонов модулирует иммунную систему, последняя благодаря своей цитокиновой сети может модулировать функции нейроэндокринной системы. Наряду с гуморальными механизмами важным элементом системы обеспечения функционального единства нервной и иммунной систем является блуждающий нерв, обеспечивающий «рефлекторный» контроль иммунитета. Перевод иммунных сигналов в нервные осуществляется за счет активации провоспалительными цитокинами афферентных волокон блуждающего нерва, тогда как его эфферентные волокна, формируя «холинергический противовоспалительный путь», обеспечивают нисходящие влияния центральной нервной системы, предотвращающие чрезмерную активацию врожденных и адаптивных иммунных реакций. Именно на интегративной деятельности нервной, эндокринной и иммунной систем базируется поддержание гомеостаза организма как в норме, так и при различных патологических состояниях (травмах, инфекциях, стрессе, физических и химических воздействиях и др.). Систематизация сведений о координированном нейроиммунноэндокринном взаимодействии является основой для теоретического обоснования перспективных направлений поиска средств и способов коррекции последствий негативного влияния неблагоприятных внешних факторов на живой организм.

Ключевые слова: неблагоприятные внешние факторы, стресс, воспаление, цитокины, медиаторы, гормоны, нейроэндокринная система, иммунная система, иммуномодуляторы.

Введение. К наиболее значимым неблагоприятным внешним воздействиям естественной или искусственной природы относят механические, физические, химические, биологические, социально-психологические и информационные факторы. В большинстве случаев имеет место их одновременное воздействие на организм, вследствие чего происходит взаимное отягощение вызываемых ими патологических эффектов либо антагонизм.

Многие из неблагоприятных внешних факторов (НВФ) способны провоцировать возникновение стресс-реакции, а в последующем привести к развитию различных нарушений функций органов и систем. В частности, дисфункции сопутствуют профессиональным заболеваниям, когда прослеживается четкая причинно-следственная связь между воздействующим фактором и соответствующей клинической картиной (шумовая и вибрационная болезнь, хроническая лучевая болезнь, хронические интоксикации). Вне зависимости от действующего фактора существуют и общие проявления воздействия НВФ, которые являются отражением истощения адаптаци-

онных и компенсаторных возможностей организма и нарушения гомеостаза, в том числе в результате разобщения функциональных взаимосвязей между нервной, эндокринной и иммунной системами.

Цель исследования. Проанализировать общность развития нейроиммунноэндокринного ответа организма при воздействии неблагоприятных факторов вне зависимости от их природы.

Материалы и методы. Использован аналитико-синтетический подход с обобщением доступных информационных материалов, касающихся роли и механизмов нейроиммунноэндокринных взаимодействий в реакции организма на внешнее воздействие, в том числе факторов радиационной, химической и биологической природы, определения их общности и формирования на этой основе возможных подходов к профилактике и терапии вызываемых ими патологических состояний.

Результаты и их обсуждение. В ходе повседневной жизнедеятельности и выполнения профессиональных

обязанностей человек подвергается воздействию разнообразных, зачастую неблагоприятных факторов среды. Хотя по своей природе и параметрам стресс-факторы существенно различаются, условно по характеру восприятия человеком их можно разделить на три группы:

1. Вызывающие эмоциональный отклик (информационный поток, не соотносящийся с физическим воздействием и обуславливающий эмоциональный, социальный, личностный и информационный стресс).

2. Вызывающие ощущения и эмоции (сенсорные стимулы, воздействующие на органы чувств и формирующие непосредственно во время воздействия те или иные ощущения).

3. Не вызывающие ощущений и эмоций в момент непосредственного контакта с данными факторами (радиация, электромагнитные волны, возбудители заболеваний, экзо- и/или эндогенное действие некоторых химических веществ).

Для первых двух групп факторов реализация стрессорной реакции обусловлена «нисходящими влияниями» от нервных образований системы оценки биологической значимости сигналов (лимбическая система, таламо-кортикальная ассоциативная система) через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и симпатoadреналовую систему к эффекторному аппарату (органам, системам органов) [8, 10, 18].

Формирование ответной реакции организма на третью группу воздействий будет характеризоваться принципиально иной последовательностью межсистемных взаимодействий, поскольку центральная и периферическая нервная система не обладают биологическими детекторами к вышеуказанным неблагоприятным факторам окружающей среды.

Эмоциональный стресс возникает при дискомфорте или «конфликтных» ситуациях, в том числе сопровождающихся рассогласованием результатов деятельности с целями и мотивами. При этом для возникновения отклика не имеет значения модальность эмоций (положительные и/или отрицательные). Эмоциональный стресс также является одной из составляющих реакции на физическое воздействие.

Физический стресс как результат локального или генерализованного действия неблагоприятных факторов (механическая травма, повышенная/пониженная температура или давление, высокоинтенсивные световые и акустические воздействия) обуславливает появление ощущений и эмоций.

Классические представления о формировании физиологического компонента реакции на эмоциональный и физический стресс связаны с главенствующей ролью центральной нервной системы (ЦНС) в восприятии рецепторами сенсорных систем самого сигнала, оценке биологической значимости поступившей извне информации и реализации ответа через активацию симпатoadреналової системы и звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) с выделением гормонов стресса [8, 18].

Хотя в восприятии стимулов и реализации ответа на физический и эмоциональный стресс задействуются

разные нейрональные пути, тем не менее ключевое значение в регуляции активности ГГНС принимают катехоламинергические центры ствола головного мозга (передающие сенсорные, висцеральные и соматические сигналы с периферии в центр) и структуры лимбической системы: гиппокамп, миндалина, префронтальная кора, которые являются ключевыми в формировании эмоциональных реакций (страх, тревога, агрессия), памяти, контроле вегетативных реакций [10, 18].

Анализ закономерностей формирования системной реакции организма на воздействие НВФ позволяет констатировать, что развитие стресс-реакции имеет две фазы [10]. Первая фаза – фаза быстрой физиологической мобилизации. Она связана с активацией симпатoadреналової системы и характеризуется возбуждением афферентных и моторных центров, усилением кровообращения, дыхания, повышением мышечного тонуса и генерализованной ориентировочной реакцией (в случае достаточно сильного стресса). Вторая фаза обусловлена активацией ГГНС и секрецией глюкокортикоидов, что способствует возникновению более пролонгированных изменений биохимических и физиологических процессов, обеспечивающих в первую очередь формирование адаптации и поддержание гомеостаза.

Симпатический отдел вегетативной нервной системы является первичным путем нервной регуляции иммунитета, обеспечивая иннервацию лимфоидных органов и оказывая воздействие на иммунитет посредством высвобождения катехоламинов на самых ранних стадиях развития стресс-реакции [10, 19]. Механизм регуляции активности иммунных клеток при неблагоприятных воздействиях обусловлен секрецией норадреналина и его связыванием с бета2-адренорецептором (β_2 -АР) на поверхности клеток. Количество β_2 -АР, экспрессирующихся на иммунocyтах, изменчиво, что обусловлено рядом факторов (уровнем активации клеток, присутствием цитокинов, гормонов, нейротрансмиттеров) [16, 22].

Нейроэндокринный компонент реакции на стресс сопровождается синтезом и секрецией клетками паравентрикулярных ядер гипоталамуса кортикотропин-релизинг-фактора (КТРФ), высвобождающегося в гипофизарные портальные сосуды и воздействующего на клетки переднего гипофиза, продуцирующие кортикотропин [8, 18]. В результате связывания КТРФ с рецепторами 1-го типа запускается каскад молекулярных процессов, опосредованных циклическим аденозинмонофосфатом, определяющих высвобождение в кровоток адренкортикотропного гормона (АКТГ) [8, 18]. Последний, воздействуя на клетки коры надпочечников, через рецепторы меланокортина 2-го типа стимулирует синтез и секрецию надпочечниками глюкокортикоидов (ГК) [8, 18,]. Влияние ГК на регуляцию гомеостаза при стрессе неразрывно связано с влиянием других гормонов, в частности соматотропина и функционально сцепленных с ним релизинг-факторов (соматомединов), пролактина, а

также нейротрансмиттеров, нейропептидов, цитокинов, комплемента и др.

К настоящему времени установлено, что при воздействии стресс-стимулов (которые условно могут быть обозначены как «некогнитивные стимулы») в случаях, когда непосредственный контакт с ними не вызывает ощущений и/или эмоций, процесс трансдукции сигнала обеспечивается иммунной системой, а запуск начальных этапов срочной адаптации и других компенсаторных реакций через ГГНС будет уже не первоочередной реакцией на стресс, а результатом внутренней нервной и/или гуморальной сигнализации от иммунокомпетентных клеток.

Компоненты иммунной системы (иммунокомпетентные клетки и органы) являются важной составляющей эффекторного аппарата, обеспечивающей сохранение гомеостаза в условиях действия неблагоприятных факторов среды. Иммунная система является тем «шестым органом чувств», тем «рецепторным органом» [6], который идентифицирует не только факт инвазии патогенными микроорганизмами, но и целый ряд других эндогенных «сигналов опасности», ассоциированных с повреждением тканей и гибелью клеток, в том числе в результате воздействия факторов радиационной, химической и биологической природы.

Распознавание сигнала в иммунной системе обеспечивается наличием различных семейств клеточных рецепторов, среди которых наиболее изученными являются Toll-подобные рецепторы (Toll-пр) [5, 21]. Различные представители семейства Toll-пр дифференцированно распознают патоген-ассоциированные экзогенные лиганды и/или «сигналы опасности» эндогенной природы, появление которых обусловлено деструкцией тканей в результате чрезмерных по интенсивности воздействий [5, 21]. Взаимодействие Toll-пр с лигандом инициирует запуск каскада внутриклеточных молекулярных процессов, обеспечивающих активацию транскрипционного фактора NF κ B, который в свою очередь регулирует экспрессию таких цитокинов, как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (ФНО).

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что при активации иммунной системы именно цитокины являются теми функционально активными веществами, которые обеспечивают внешнюю регуляцию функций ЦНС и ГГНС [3, 9, 11, 13, 24]. Кроме того, влияние цитокинов на ЦНС реализуется не только в изменении ее морфофункционального состояния, но и в регуляции мотиваций, двигательной и исследовательской активности, пищевого поведения [3, 11, 13].

J. Licinio, P. Frost [15], А.Ф. Повещенко, В.В. Абрамов, В.А. Козлов [3] указывают, что цитокины воздействуют на ЦНС: 1) напрямую влияя на периферические нервные окончания; 2) через посредников (простогландин Е, окись азота (NO), КТРФ); 3) непосредственно проникая через гематоэнцефалический барьер в местах его повышенной проницаемости (система циркуляторных органов) и/или нарушения функциональной целостности (повреждения).

Прямой нейрональный путь взаимодействия иммунной системы и ЦНС реализуется за счет «воспалительного рефлекса» [17, 22, 23]. В результате воздействия «сигналов опасности» иммунocyты секретируют провоспалительные цитокины, которые распознаются нервной системой через рецепторы к ИЛ-1, экспрессируемые на поверхности афферентных волокон блуждающего нерва, результатом чего является передача афферентного сигнала в мозг (то есть имеет место перевод иммунных сигналов в нервные) [10, 17, 22, 23]. В ответ на иммуногенную стимуляцию афферентных волокон блуждающего нерва возникает рефлекторный ответ, который описан К.Ж. Tracey [22] как «холинергический противовоспалительный путь». Выявлено, что стимуляция эфферентной ветви *nervus vagus* оказывает противовоспалительное влияние, ингибируя продукцию ФНО и других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 8). При изучении молекулярно-клеточных механизмов данного явления установлено, что этот эффект опосредован ацетилхолином (АЦХ) [17, 22, 23]. Последний является основным нейротрансмиттером блуждающего нерва [23]. Первоначально предполагали, что именно секретируемый блуждающим нервом АЦХ угнетает воспалительную реакцию, ингибируя высвобождение цитокинов через взаимодействие с α 7-субъединицей никотиновых рецепторов АЦХ-макрофагов [22, 23]. Однако в последующем было уточнено, что холинергические волокна блуждающего нерва задействуют в реализации ответа постганглионарные селезеночные нервы, которые в свою очередь, выделяя норадреналин, передают сигнал лимфоцитам селезенки [10, 17]. В ответ лимфоидные клетки синтезируют АЦХ, и уже непосредственно АЦХ Т-клеток суппрессирует активность макрофагов и выделение провоспалительных цитокинов при воздействии неблагоприятных факторов.

Среди цитокинов, секретируемых иммунокомпетентными клетками с доказанным гуморальным путем регуляции функций ЦНС и ГГНС, следует отметить в первую очередь ИЛ-1, 6. При этом в головном мозге наряду с ИЛ-1 и 6 нейротрофические функции выявлены для ИЛ-2, 3, 4, ФНО, гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов, фактора активации тромбоцитов и эритропоэтина [3, 4].

Прямое активирующее влияние ИЛ-1 на ГГНС было выявлено при введении крысам и мышам субпирогенных доз ИЛ-1, что вызывало активацию продукции КТРФ нейронами гипоталамуса, повышение уровня АКТГ и ГК в крови [9]. Сходный эффект на ГГНС и активацию выработки гормонов показан при применении ИЛ-6 и ФНО, которые обладают общим с ИЛ-1 провоспалительным действием, хотя их стимулирующее действие было менее выраженным по сравнению с результатом применения ИЛ-1 [9]. Вместе с тем подтверждено применение цитокинов непосредственно в ЦНС в ответ на действие «периферического» ИЛ-1 и АКТГ в лимфоцитах под влиянием КТРФ [1, 4].

Важную роль в обеспечении нейроиммуноэндокринных взаимодействий играют ГК. Традиционно эффект

ГК на уровне иммунной системы характеризовался как угнетение клеточного и гуморального иммунитета [20]. При достижении высокой концентрации в крови ГК (в частности в результате стресса) эти вещества по механизму обратной отрицательной связи начинают снижать экспрессию цитокинов ИЛ-1, 6, ФНО и других провоспалительных молекул (простагландины, циклооксигеназа-2) через угнетение синтеза белка и матричной рибонуклеиновой кислоты [12, 20].

Однако имеются сведения, что иммуномодулирующее действие этих гормонов зависит от их концентрации и времени введения: низкие концентрации обладают иммуностимулирующим влиянием, а высокие – иммуносупрессирующим [8, 11, 20]. Предполагается, что низкие уровни определяют активацию ранних компонентов иммунного ответа, позволяя катехоламинам проявлять иммуностимулирующее действие [20]. Высокая концентрация ГК определяет угнетение реакций и предотвращает возникновение «гиперреакции» и аутоиммунных повреждений. Таким образом, глюкокортикоиды защищают не от самого стресс-фактора, а от возможных негативных последствий и нарушения гомеостаза, обусловленных чрезмерной продолжительностью и/или интенсивностью «нормальной» физиологической реакции организма на стресс. Сохранение динамического равновесия нейроиммунноэндокринных взаимодействий особо значимо для контроля развития воспалительной реакции при травмах (в том числе отягощенных инфекционными осложнениями) и обеспечения оптимального протекания процессов восстановления [25].

Иммуносупрессорные эффекты ГК опосредованы их взаимодействием с низкоаффинным глюкокортикоидным рецептором (ГКР), а иммуномодулирующие эффекты – посредством взаимодействия с высокоаффинным минералокортикоидным рецептором (МКР). Наличие двух путей реализации эффектов позволяет через МКР регулировать базальный уровень активности ГГНС, а через ГКР реализовывать механизмы обратной отрицательной связи [8, 18]. ГК в ЦНС при хроническом действии неблагоприятных факторов обладают провоспалительным действием [20]. Таким образом, благодаря наличию положительных и отрицательных обратных связей формируется замкнутая последовательность ответных реакций иммунной и нейроэндокринной систем, обуславливающих их взаимодействие и взаиморегуляцию.

Накопленный к настоящему времени обширный объем экспериментальных данных позволяет предположить, что противовоспалительные свойства ГК не в полной мере соответствуют их биологической роли в реализации стресс-индуцированных иммунных реакций. Существует мнение, что ГК мобилизуют иммунную систему и облегчают формирование иммунного ответа на повреждение (травму) или инфекцию в случае возникновения непредвиденных потенциально опасных экзогенных воздействий [12, 14].

Единство нейроиммунноэндокринной системы базируется на общности молекулярных основ дву-

направленной связи между нейроэндокринной и иммунной системами, что реализуется как в спектре секретируемых веществ, обеспечивающих клеточную сигнализацию, так и в механизмах реализации их эффектов [2, 7, 17]. Частный случай проявления единства систем – это функционирование «цитокинового поля». Предполагается, что одним из принципов деятельности цитокинового поля является объединение клеточных элементов иммунной и нервной систем в структурно-функциональные блоки, выполняющие специализированные задачи, с использованием «общего набора цитокинов как для их регуляции, так и для взаимного регуляторного влияния» [1]. Поскольку для организма одной из важнейших задач является поддержание гомеостаза, неудивительно, что наиболее выражено многогранность нейроиммунноэндокринных взаимодействий проявляется в стресс-реакции на экзогенные и эндогенные факторы [1, 2, 6, 17].

В целом имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды на организм вне зависимости от их природы начинается с развития стрессовой и воспалительной реакций, которые в случае дисбаланса в системе нейроиммунноэндокринных взаимодействий могут привести к прогрессированию патологического процесса и развитию клинически нежелательных эффектов. Общность развития вышеупомянутых патологических реакций и эффектов обусловлена вовлечением в их развитие четырех основных компонентов, тесно взаимосвязанных между собой: системы «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников», симпатикоадреналовой системы, холинергического пути и иммунной системы. Несмотря на то, что многие патогенетические механизмы воздействия на организм НВФ еще до конца не ясны, тем не менее проведенное теоретико-аналитическое исследование и полученные в ходе него результаты могут явиться обоснованием для использования в данных условиях в качестве терапевтических средств иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов наряду со специфическими средствами профилактики и терапии конкретных повреждений. Понимание состояния нейроиммунноэндокринных взаимосвязей может послужить ответом относительно глубины вызванного тем или иным фактором повреждений. Поэтому перспективным представляется формирование панели лабораторных исследований, показателями которой могут быть уровни про- и противовоспалительных цитокинов, ГК, катехоламинов, иммунокомпетентных клеток, их синтетическая и миграционная активность, а также показатели функционального состояния блуждающего нерва. Использование подобной батареи тестов позволит повысить объективность диагностики патологических состояний при воздействии неблагоприятных факторов среды еще на ранних стадиях их развития.

Литература

1. Абрамов, В.В. Интерлейкин-1 в цитокиновой сети: фундаментальные и прикладные аспекты / В.В. Абрамов,

- Т.Я. Абрамова // Успехи соврем. биол. – 2007. – Т. 127, № 6. – С. 570–579.
2. Акмаев, И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: экспериментальные и клинические аспекты / И.Г. Акмаев // Сахарный диабет. – 2002. – № 1. – С. 2–10.
 3. Повещенко, А.Ф. Цитокины – факторы нейроэндокринной регуляции / А.Ф. Повещенко, В.В. Абрамов, В.А. Козлов // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38, № 3. – С. 40–46.
 4. Самотруева, М.А. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах / М.А. Самотруева [и др.] // Immunology. – 2017. – Т. 38, № 1. – С. 49–59.
 5. Сепсис: пожар и бунт на тонущем в шторм корабле: монография. В 3 частях. Часть 1. Триггеры воспаления. Рецепция триггеров воспаления и сигнальная трансдукция / под ред. Н.Н. Плужникова. С.В. Чепура, О.Г. Хурцилавы. – СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. – 232 с.
 6. Скворцова, Р.Г. Генерализация нейроэндокринных связей на уровне стресс-реакций / Р.Г. Скворцова // Сиб. мед. журн. – 1999. – № 19 (4). – С. 61–64.
 7. Татаркин, А.А. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в системе межклеточной функциональной многоуровневой регуляции гомеостаза / А.А. Татаркин, Н.Д. Татаркина, Б.Г. Андрюков // Здоровье. Мед. экол. наука. – 2010. – № 3 (43). – С. 13–17.
 8. Филаретов, А.А. Закономерности функционирования гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы / А.А. Филаретов // Успехи физиол. наук. – 1993. – № 2 (24). – С. 70–83.
 9. Besedovsky, H. O. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses / H. O. Besedovsky, A. del Rey // Endocr. Rev. – 1996. – № 17 (1). – P. 64–102.
 10. Godoy, L.D., A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications / L.D. Godoy [et al.] // Front. Behav. Neurosci. – 2018. – № 12. – P. 127.
 11. Dantzer, R. Teuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa / R. Dantzer // Physiol Rev. – 2018. – № 98 (1). – P. 477–504.
 12. Dhabhar, F.S. Stress-induced redistribution of immune cells - from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones – Curt Richter award winner / F.S. Dhabhar [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2012. – № 37 (9). – P. 1345–1368.
 13. Dunn, A. J. Infection as a stressor: a cytokine-mediated activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis? / A. J. Dunn // Ciba Found Symp. – 1993. – Vol. 172. – P. 226–239.
 14. Frank, M.G., Stress-induced glucocorticoids as a neuroendocrine alarm signal of danger / M.G. Frank, L.R. Watkins, S.F. Maier // Brain Behav. Immun. – 2013. – Vol. 33. – P. 1–6.
 15. Licinio, J. The neuroimmune-endocrine axis: pathophysiological implications for the central nervous system cytokines and hypothalamus-pituitary-adrenal hormone dynamics / J. Licinio, P. Frost // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2000. – № 33 (10). – P. 1141–1148.
 16. Nance, D. M. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007) / D. M. Nance, V.M. Sanders // Brain Behav. Immun. – 2007. – № 21 (6). – P. 736–745.
 17. Pavlov, V.A. Molecular and functional neuroscience in immunity / V.A. Pavlov, S.S. Chavan, K.J. Tracey // Annu. Rev. Immunol. – 2018. – № 26 (36). – P. 783–812.
 18. Smith, S.M. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress / S.M. Smith, W.W. Vale // Dialogues in clinical neurosci. – 2006. – № 8 (4). – P. 383–395.
 19. Sorrells, Sh. F. An Inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS / Sh. F. Sorrells R. M. Sapolsky // Brain Behav Immun. – 2007. – Vol. 21 (3). – P. 259–272.
 20. Strehl, C. Glucocorticoids-all-rounders tackling the versatile players of the immune system / C. Strehl [et al.] // Front Immunol. – 2019. – № 24 (10). – P. 1744.
 21. Taceuchi, O. Pattern recognition receptors and inflammation / O. Taceuchi, Sh. Akira // Cell. – 2010. – Vol. 140, № 6. – P. 805–820.
 22. Tracey, K.J. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway / K.J. Tracey // J. Clin. Invest. – 2007. – № 117 (2). – P. 289–296.
 23. Tracey, K.J. Reflex control of immunity / K.J. Tracey // Nat. Rev. Immunol. – 2009. – № 9. – P. 418–428.
 24. Turnbull, A.V. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action / A.V. Turnbull, C.L. Rivier // Physiol. Rev. – 1999. – № 79 (1). – P. 1–71.
 25. Yang, C. Altered neuroendocrine immune responses, a two-sword weapon against traumatic inflammation / C. Yang [et al.] // Int. J. Biol. Sci. – 2017. – Vol. 13 (11). – P. 1409–1419.

A.V. Stepanov, A.B. Seleznev, D.B. Ponomarev, V.Ya. Apchel, A.S. Ovchinnikova

Neuroimmunoendocrine support of general biological organism reactions to adverse external factors

Abstract. This paper presents the summarized information on the mechanisms of neuroimmunoendocrine organism reaction to external adverse impacts (irrespective of their etymology), and on the key elements in these reactions development. It is found that adverse external factors are responsible for a change of an organism's functional state, involving neuroendocrinal and immune systems in the (stress) reaction formation. Neuroendocrinal and immune systems act like coordinators of the intersystemic and interorgan relations in the setting of both adaptive and pathological processes. The combination of feed-forward and feedback (positive and negative) connections controlled by hormones, neuromediators, neuropeptides, cytokines and their corresponding receptors, serves as the basis of neuroendocrinal and immune systems interaction. Through mediators and hormones, the neuroendocrinal system modulates the immune system, and the latter can modulate functions of the former due to its cytokine network. Along with humoral mechanisms, the vagal nerve which enables the «reflectory» control of immunity, is the key component of the system providing the functional unity of nervous and immune system. The conversion of immune signals to neural ones is done through activation of vagal afferent fibers by proinflammatory cytokines, whereas its efferent fibers, forming the «cholinergic anti-inflammatory pathway», ensure the descending central nervous system effects which prevent the hyperactivation of innate and adaptive immune reactions. The body balance control is based on the integrative activity of nervous, endocrinal and immune systems – both under normal and pathological conditions (traumas, infections, stress, physical and chemical exposures, etc). The systematization of information about the coordinated neuroimmunoendocrine interaction provides background for theoretical underpinning of the upcoming trends in search of means and ways to correct the negative influence of adverse external factors on a living organism.

Key words: adverse external factors, stress, inflammation, cytokines, mediators, hormones, neuroendocrinal system, immune system, immunomodulators.

Контактный телефон: +7-921-322-98-54; e-mail: alexander_58@mail.ru