

УДК 616.45.-001.1./3-097:616-091

## ПОСТСТРЕССОВАЯ МОДУЛЯЦИЯ ОРГАНОВ ИММУНОГЕНЕЗА

*О. В. Фёдорова, Н. Г. Краюшкина, Е. Г. Шефер, Е. Н. Фокина,  
Ю. В. Дегтярь, И. Л. Демидович*

*Кафедра анатомии человека, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии ВолГМУ*

В статье обобщаются последние литературные данные о влиянии стресса на иммунный статус организма и морфологию лимфоидных органов.

*Ключевые слова:* стресс, иммунная система.

## POST-STRESS MODULATION OF IMMUNOGENESIS ORGANS

*O. V. Fedorova, N. G. Kraiushkina, E. G. Schefer, E. N. Fokina, U. V. Degtiar, I. L. Demidovich*

Recent data from literature on stress-induced modulation of the immunity and structure of the lymphoid organs are presented in the article.

*Key words:* stress, immune system.

**Введение.** Начало XXI века ознаменовалось всевозрастающей стрессорной нагрузкой за счет действия на организм комплекса факторов внешней среды (физических, экологических, социальных, инфекционных и др.). Возросший интерес к функциям органов иммунной системы при стрессе связан прежде всего с тем, что существенные изменения в работе внутренних органов, вплоть до патологии, могут быть итогом тех изменений иммунитета, которые возникают при сдвигах гормонального гомеостаза при стрессе [16, 20].

Стресс подавляет иммунную функцию и усиливает склонность к инфекциям и канцерогенезу. Парадоксально, что стресс обостряет течение астмы, аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, течение которых улучшается при иммуносупрессии. Немедленный ответ организма «fight or flight» («сражаться или ретироваться») — это один из фундаментальных природных защитных механизмов, который позволяет нейроэндокринной, сердечно-сосудистой и костно-мышечной системам мобилизоваться, обеспечивая организму выживание при угрозе жизни, при этом трудно объяснить, почему иммунная функция организма при этом подавляется, в то время как именно ее активизация чрезвычайно важна для преодоления последствий стресса [5].

В данном обзоре мы попытались проанализировать данную проблему в ее эволюционном, генетическом и иммунопатологическом аспектах, обращая особое внимание на наиболее противоречивые моменты.

**Стресс-ассоциированная ... иммуносупрессия или иммуностимуляция?** Многочисленные исследования, демонстрирующие разнонаправленное действие стресса от глубокой иммуносупрессии до заметной иммуностимуляции заставляют предположить, что стресс может подавлять иммунную функцию при одних условиях и усиливать ее при других [2, 5, 16, 20]. Эффект стресса может быть либо благоприятным либо неблагоприятным в зависимости от типа стрессора, оказывающего на организм иммунопротективное, иммунорегуляторное/ингибирующее и иммунопатологическое действие.

Определен ряд критических факторов, влияющих на направление иммуномодулирующего эффекта стресса, среди которых один из важнейших — это продолжительность стрессорного воздействия (острый или хронический стресс) [5, 16, 20]. Острый стресс (краткосрочная экспозиция стрессорному воздействию) усиливает как врожденный, так и приобретенный иммунитет. Хронический стресс (долгосрочная экспозиция стрессорному воздействию) может подавлять иммунную функцию за счет снижения числа иммунцитов и/или активизации механизмов иммуносупрессии (например через регуляторные Т-клетки). Хронический стресс может также оказывать дисрегулирующее действие на иммунную функцию, усиливая выработку провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ.

Одним из важнейших факторов, определяющих характер и выраженность иммуномодулирующего стресса, является эффект стресса на распределение

лейкоцитов в организме в целом, включая неиммунные органы-мишени, такие как, например, кожа, и в самой иммунной системе по ее компартментам (центральные и периферические органы иммуногенеза и их субкомпартменты, а также кровь). Компартменты, которые обогащаются иммуноцитами во время стресса, демонстрируют иммуностимулирующий эффект стресса, в то время как те, что утрачивают иммуноциты, демонстрируют иммуносупрессию [5].

Осмысливая влияние стресса на иммунный статус организма, необходимо учитывать дифференцированный эффект физиологической и фармакологической концентрации глюкокортикоидов, а также эндогенных и синтетических глюкокортикоидов. Эндогенные гормоны в физиологических концентрациях могут оказывать иммуностимулирующий эффект. Эндогенные гормоны в фармакологических концентрациях и синтетические гормоны могут оказывать иммуносупрессивный эффект. Необходимо также учитывать момент действия гормонов стресса относительно времени развития иммунного ответа. Например, усиление иммунного ответа наблюдается тогда, когда острый стресс приходится на начало активации иммунной функции, в то время как иммуносупрессия может наблюдаться в позднюю стадию иммунного ответа. Очевидна необходимость изучения и клинического учитывания/использования иммуностимулирующего действия острого стресса, которое процесс эволюции тонко смоделировал как механизм выживания при угрозе жизни, также важно изучение дезадаптационных разновидностей стрессорного воздействия (например, хронический стресс), с которым эволюция до сих пор не справилась. Стресс может быть связан как с иммунопротекцией, так и с иммунопатологией, в связи с чем необходимо изучать механизмы, медирующие стресс-иммунные взаимодействия и транслировать их из теории в практику [5].

**Стресс-ассоциированная ... иммуноадаптация или иммунодисрегуляция?** Многочисленные исследования показали различные неблагоприятные эффекты стресса на состояние здоровья человека [3, 14], в том числе медируемые иммунными механизмами. При этом важно отметить, что психофизиологический ответ на стресс — это один из фундаментальных природных механизмов выживания. Без ответа «сражаться или ретироваться» у льва не шанса поймать газель, так же как у газели не остается надежды спастись бегством [5]. Во время краткосрочного стрессорного воздействия, которые чаще встречается в природе, физиологические системы действуют синхронно, чтобы обеспечить выживание. Раз стресс способен подготовить сердечно-сосудистую, костно-мышечную и нейроэндокринную систему к тактике «сражаться или ретироваться», при определенных условиях стресс также может подготовить иммунную систему к стрессу (например, к сопровождающим его травмам и присоединившимся в

последующем инфекциям) [6]. Показано, что острое действие стрессора вызывает перераспределение иммуноцитов в организме и что иммунная функция усиливается у таких органов, как, например, кожа, в которую при остром стрессе отмечается усиливающийся трафик лейкоцитов. Определены механизмы, вовлекающие дендритные клетки, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, а именно их трафик, созревание и функционирование, используя которые, краткосрочно действующие стрессоры способны усиливать как врожденный, так и приобретенный иммунитет. Острый стрессорный ответ может служить своеобразным психофизиологическим адьювантом, который усиливает иммунный ответ. При этом необходимо отметить, что многие ситуации, которые сопровождаются иммунной активацией (вакцинация, хирургическое вмешательство, травма) также запускают стрессорный ответ. В то время как обусловленная острым стрессом иммуностимуляция может служить для усиления иммунопротекции во время действия инфекционного агента или нанесения ран, стресс также может обострять иммунопатологические процессы, если активизированный иммунный ответ направлен против аутоантигенов или имеет место дисрегуляция, за которой наступает пролонгированная активация, как это бывает при хроническом стрессе.

В противоположность острому стрессу хронический стресс, как показали многочисленные исследования, может вызывать дисрегуляцию иммунного ответа путем нарушения цитокинового баланса и ускорять иммунное старение, а также подавлять иммунитет путем снижения числа, изменения трафика и активности иммуноцитов, повышая при этом долю Т-супрессоров/цитотоксических клеток [4, 9, 10].

### **Медиаторы стресса в иммунной системе.**

Хотя слово «стресс» имеет негативный оттенок, стресс — это неотъемлемый атрибут жизни, который для некоторых людей служит толчком, но для большинства все же является бременем. Многочисленные определения стресса основываются на проявлениях внутренней и внешней агрессии или расстройства (реже — стимула), на восприятии этого стимула организмом или на физиологическом ответе организма на его действие. Физические стрессоры определены как внешние вызовы гомеостазу, в то время как психологические стрессоры — как «ожидание оправданное или неоправданное» вызова своему гомеостазу [5]. Интегрированное определение говорит, что стресс — это комплекс событий, состоящий из стимула (стрессора), который преципитирует реакцию в мозгу (восприятие стрессора), активирует физиологические системы, определяющие тактику «сражаться или ретироваться» (стрессорный ответ). Единственный путь, которым стрессор может повлиять на мозг или на тело, предполагает произвести в организме биологические изменения. Следовательно, физиологический стрессорный ответ является критическим

для медиации эффекта стресса на состояние здоровья [5]. В результате этого ответа высвобождаются нейротрансмиттеры, гормоны, пептиды и другие факторы как в кровотоке, так и локально в ткани. Даже цитокины — факторы, которые традиционно считались атрибутом иммунной системы, обнаружены выделяющимися в системный кровоток при психологическом стрессе. Главные медиаторы действия стрессора — это норадреналин и адреналин, выделяемые симпатической нервной системой, кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ) АКТГ и кортизол, составляющие гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную ось (ГГАО). Поскольку практически каждая клетка в организме экспрессирует рецепторы к одному и более из этих факторов, те могут индуцировать изменения почти во всех клетках и тканях, информируя о присутствии стрессора.

Если хронический стресс нередко является разрушительным, острый стресс может иметь целительный (адаптивный) эффект [2, 7]. Главные характеристики стресса — это продолжительность и интенсивность стрессорного воздействия. Считается, что острый стресс длится минуты-часы, а хронический — от нескольких часов в день до недель и месяцев. Дисрегуляция циркадианного кортизолового ритма — это один из маркеров, который совпадает с разрушительным эффектом хронического стресса [17]. Интенсивность стресса может быть оценена пиковыми уровнями стресс-гормонов, нейротрансмиттеров и других физиологических изменений, таких как увеличение частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также продолжительностью времени, в течение которого эти изменения персистируют во время стресса после прекращения действия стрессора. Важно отметить наличие значительных индивидуальных различий в восприятии стресса, его процессуировании и преодолении его последствий (копинге) [7, 12]. Индивидуальные различия становятся особенно заметными, когда речь идет об организме человека, поскольку механизмы восприятия, процессуирования и копинга могут оказывать существенное влияние на кинетику и пиковые значения циркулирующих гормонов стресса и продолжительность сохранения повышенного уровня этих гормонов. Исследования на животных показали существенные различия у разных пород по стресс-реактивности и пиковым уровням стресс-гормонов, адаптации к стрессу, распределению и уровню активации рецепторов к стероидам надпочечников и концентрации кортикостероидсвязывающего глобулина, что свидетельствует о том, что генетические факторы и факторы среды играют роль в установлении индивидуальных различий в стресс-чувствительности [11]. Способность человека генерировать и воспринимать внутренние психологические стрессоры в отсутствие внешних стрессоров может приводить к долгосрочной активации физиологического стрессорного ответа, что может иметь

негативные последствия. Диапазон и продолжительность стресс-индуцированного подъема катехоламинов и глюкокортикоидов может иметь существенный эффект на распределение и функционирование иммуноцитов. При интерпретации данных, показывающих стресс-индуцированные изменения иммунных параметров, таких как пролиферация лимфоцитов или активность NK-клеток, важно учитывать эффект стресса на лейкоцитарный состав компартментов, в которых эти иммунные параметры измеряются. Например, было показано, что острый стресс вызывает перераспределение лейкоцитов из крови в кожу и что это перераспределение сопровождается значительным усилением кожного клеточного иммунитета [5]. На первый взгляд, звучит парадоксально, что острый стресс подавляет ответ клеток селезенки и периферической крови на действие T-клеточных митогенов и продукцию в селезенке IgM. Однако в противоположность коже, которая обогащается лейкоцитами при остром стрессе, периферическая кровь и селезенка во время острого стресса относительно снижают содержание лейкоцитов [8]. Это стресс-индуцированное снижение числа лейкоцитов в крови и в селезенке может вносить свой вклад в индуцированную острым стрессом супрессию иммунной функции в этих компартментах. В противоположность острому стрессу, хронический стресс подавляет клеточный иммунитет в коже, а вызванное хроническим стрессом подавление перераспределения лейкоцитов в крови считается одним из факторов, медирующих иммуносупрессивный эффект хронического стресса. Как ни парадоксально это покажется, хронический стресс показал способность усиливать митоген-индуцированную пролиферацию спленоцитов и продукцию IgM в селезенке. Однако селезенка относительно обогащается T-клетками во время хронического введения глюкокортикоидов, из чего можно предположить, что во время хронического стресса она также обогащается T-клетками, и это увеличение числа лейкоцитов в селезенке может вносить свой вклад в обусловленное хроническим стрессом повышение иммунных показателей в селезенке [8, 16]. Изменения в иммунных органах, и прежде всего в тимусе, отражают стадии стресса. Так, для стадии мобилизации характерны клеточное опустошение тимуса в основном за счет миграции лимфоцитов, увеличение уровня лимфоидных клеток в костном мозге. Таким образом, в стадии мобилизации в организме наблюдается массовая миграция и межорганное перераспределение различных популяций лимфоидных клеток, что носит характер превентивной защиты по отношению к, например, инфицированию организма, а также служит базисом для дальнейших изменений в системе крови и стадии резистентности, для которой характерна активация костномозгового кроветворения. Вместе с тем другие исследователи отмечают, что периферические органы иммунной системы (селезенка, лим-

фатические узлы) в стадию тревоги также подвергаются значимой гипоплазии, и связывают ее с массовым разрушением малых лимфоцитов [1].

**Механизмы стресс-ассоциированной иммуномодуляции.** Важно учитывать гетерогенность стресс-индуцированных изменений в распределении лейкоцитов, объясняющую то обстоятельство, что несмотря на присутствие одинакового количества лейкоцитов, относительная доля различных субпопуляций лейкоцитов может сильно изменяться при хроническом стрессе. Например, у контрольного и стрессированного животного общее абсолютное количество лейкоцитов в крови может быть одинаковым, в то время как доля их субпопуляций (Т-, В- или НК-клеток) будет различной. Такие изменения в составе субпопуляций лейкоцитов могут вносить свой вклад в различный стрессорный эффект у различных групп экспериментальных животных, даже если общее число лейкоцитов у них не изменяется при стрессе. Следовательно, стресс может влиять на иммунную функцию на клеточном уровне (фагоцитоз, антиген-презентирование, цитотоксичность, продукция антител) и/или через перераспределение лейкоцитов, которое может повышать или снижать количество определенных популяций клеток в изучаемом компартменте иммунной системы [5].

Изучено влияние стресса на кинетическую, амплитудную, субпопуляционную и хемоаттрактантную специфичность лейкоцитарного трафика в место иммунной активации/хирургического вмешательства [18]. У мышей, подверженных острому стрессу, перед подкожной имплантацией хирургической губки отмечено 2—3-кратное усиление инфильтрации нейтрофилами, макрофагами, НК-клетками и Т-лимфоцитами по сравнению с нестрессированными животными. Лейкоцитарная инфильтрация была очевидной уже через 6 часов и достигала пика между 24 и 48 часами после вмешательства. Важно, что через 72 часа и у стрессированных, и у нестрессированных животных число лейкоцитов в очаге значительно снижалось, что говорит об эффективном разрешении воспаления в обеих группах. Исследовано также влияние стресса на раннюю (6-часовую) лейкоцитарную инфильтрацию при введении TNF- $\alpha$  (фактора некроза опухоли альфа — преимущественно провоспалительного цитокина) и LTN (лимфотактина — лимфоцит-специфического хемокина). Острый стресс значительно увеличивал инфильтрацию макрофагами в ответ на введение физраствора, LTN или TNF- $\alpha$ ; нейтрофилами — только при введении TNF- $\alpha$ , а НК- и Т-клетками — только при введении LTN. Эти результаты свидетельствуют о том, что острый стресс существенно усиливает кинетику и амплитуду лейкоцитарной инфильтрации в очаге иммуноактивации/хирургического вмешательства и это усиление специфически связано с субпопуляцией лейкоцитов и хемоаттрактантами, при этом хемоаттрактанты, присутствие которых

связано с наличием тканевого повреждения, антигенов/патогенов, оказывают синергическое с острым стрессом действие, влияя на рекрутирование определенных субпопуляций иммуноцитов [18]. Таким образом, в зависимости от первичных хемоаттрактантов, запускающих иммунный ответ, острый стресс может специфически мобилизовать определенные субпопуляции лейкоцитов в ранах и очагах воспаления. Подобная стресс-индуцированная интенсификация трафика лейкоцитов является важным механизмом, посредством которого острый стрессор нарушает течение иммунного ответа.

Поскольку кожа является одним из органов-мишеней для трафика лейкоцитов при стрессе, ряд работ посвящен исследованию состояния кожи и ее иммунного статуса при антигенной стимуляции с последующим стрессорным воздействием. Острый стресс, испытанный во время антигенной стимуляции, приводит к значительному усилению иммунного ответа в коже. В сравнении с контрольными животными мыши, перенесшие 2,5-часовую иммобилизацию до первичной иммунизации тимус-зависимым антигеном, показали значительное усиление иммунного ответа по сравнению с нестрессированными животными при повторной иммунизации по истечении 9 мес. Это усиление иммунного ответа медирировалось увеличением числа клеток памяти и Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах во время первичной иммунизации. Дальнейшие исследования показали, что раннее стресс-индуцированное усиление Т-клеточной памяти могло стимулировать адекватное усиление инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами, которое наблюдалось месяцами позже в новых очагах иммунизации. Усиление лейкоцитарной инфильтрации было связано с возросшими уровнями интерлейкина-2 (IL-2),  $\gamma$ -интерферона (IFN- $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), которые наблюдались в очаге повторной иммунизации у животных, стрессированных во время первичной иммунизации. С учетом важности формирования долгосрочной иммунологической памяти во время вакцинации было сформулировано предположение о том, что нейроэндокринный стрессорный ответ является природным адъювантом, которым можно физиологически или фармакологически манипулировать, чтобы обеспечить безопасное повышение эффективности вакцинации [5]. Аналогично было показано [12], что острый стресс, перенесенный во время сенсibilизации, приводил к значительному усилению ответа контактной гиперчувствительности, усиливая миграцию дендритных клеток из кожи в регионарные лимфатические узлы и усиливая прайминг CD8+ Т-клеток лимфатических узлов, которые увеличивались в числе в местах повторной экспозиции антигена во время фазы «припоминания» ответа контактной гиперчувствительности. Эти исследования также позволяют предположить, что эффект

острого стресса в этом случае медируется главным образом норадреналином [12]. Другие исследования аналогично показывают стресс-индуцированное усиление гуморального иммунитета.

Изучены молекулярные и клеточные механизмы иммуностимулирующего эффекта острого стресса [19]. Было показано, что по сравнению с нестрессированными мышами в очагах первичной иммунизации у стрессированных животных имеет место больший отек, лейкоцитарная инфильтрация и повышение генной экспрессии макрофагального хемотаксисного белка-1, макрофагального воспалительного белка-3 $\alpha$  (MIP-3 $\alpha$ ), IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . У стрессированных животных также усиливалось созревание и трафик дендритных клеток из кожи в лимфатические узлы, увеличенное количество активированных макрофагов в коже и лимфатических узлах, усиление Т-клеточной активации в лимфатических узлах и усиление рекрутирования Т-клеток в кожу. Эти результаты показали, что важные интерактивные компоненты врожденного иммунитета (дендритные клетки и макрофаги) и приобретенного иммунитета (Т-клетки) являются медиаторами стресс-индуцированного усиления первичного иммунного ответа. Такое усиление иммунной функции по время первичной иммунизации может вызывать долгосрочное повышение иммунологической памяти с последующим усилением иммунного ответа во время вторичной экспозиции антигену.

В дополнение к описанным механизмам, направленным на стресс-индуцированное обострение аллергических, аутоиммунных и провоспалительных реакций, выше перечисленные исследования наводят на мысль о том, что психофизиологический стрессорный ответ является природным фундаментальным защитным механизмом, который мог бы быть терапевтически использован для усиления иммунной функции во время вакцинации, заживления ран и инфицирования [5, 13, 15].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Е. А. // Морфология. — 2009. — Т. 135, № 3. — С. 55—58.
2. Капитонова М. Ю. // Морфология. — 2009. — Т. 136, № 6. — С. 51—56.
3. Ader R. Psychoneuroimmunology. — Ed 4. — San Diego: Academic Press, 2006.
4. Chrousos G. P., Kino T. // Stress. — 2007. — № 10. — P. 213—219.
5. Dhabhar F. S. // Neuroimmunomodulation. — 2009. — June. Vol. 16(5). — P. 300—317.
6. Dhabhar F. S., McEwen B. S. / R. Ader, D. L. Felten, N. Cohen, editors. — Psychoneuroimmunology. — Ed 3. — San Diego: Academic Press, 2001. — P. 301—338.
7. Dhabhar F. S., McEwen B. S. / R. Ader, editor. Psychoneuroimmunology. — Ed 4. — San Diego: Elsevier, 2007. — P. 723—760.
8. Dhabhar F. S., Satoskar A. R., Bluethmann H., et al. // Proc Natl Acad Sci USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 2846—2851.
9. Epel E., Blackburn E. H., Lin J., et al. // Proc Natl Acad Sci USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 17312—17315.
10. Glaser R., Kiecolt-Glaser J. K. // Nat Rev Immunol. — 2005. — Vol. 5. — P. 243—251.
11. Gomez-Serrano M., Tonelli L., Listwak S., et al. // Behav Genet. — 2001. — Vol. 31. — P. 427—436.
12. Gunnar M., Quevedo K. // Annu Rev Psychol. — 2007. — Vol. 58. — P. 145—173.
13. McEwen B. S. The End of Stress as We Know It. — Washington: Dana Press, 2002.
14. McEwen B. S., Gianaros P. J. // Ann NY Acad Sci. — 2010. — Feb. — Vol. 1186. — P. 190—222.
15. Saint-Mezard P., Chavagnac C., Bosset S., et al. // J Immunol. — 2003. — Vol. 171. — P. 4073—4080.
16. Satoh E., Edamatsu I. L., Omata Y. // Stress. — 2006. — Vol. 9, № 4. — P. 223—230.
17. Saul A. N., Oberyszyn T. M., Daugherty C., et al. // J Nat Cancer Inst. — 2005. — Vol. 97. — P. 1760—1767.
18. Viswanathan K., Dhabhar F. S. // Proc Natl Acad Sci USA. — 2005. — Vol. 102. — P. 5808—5813.
19. Viswanathan K., Daugherty C., Dhabhar F. S. // Int Immunol. — 2005. — Vol. 17. — P. 1059—1069.
20. Zheng K. C., Ariizumi M. // J. Occup. Health. — 2007. — Vol. 49, № 1. — P. 32—38.

## Контактная информация:

**Федорова Ольга Валентиновна** — к. м. н., старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии Волгоградского государственного медицинского университета, e-mail: ovfedorova@yandex.ru