



Э.К. Айламазян,  
И.М. Кветной

НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИНОЛОГИЯ: РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ В РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

■ В статье представлен аналитический обзор молекулярно-биологических исследований последних лет, которые свидетельствуют о молекулярной химической общности функционирования трех основных регуляторных систем — нервной, эндокринной и иммунной. Этот феномен позволил выделить специальную область знаний — нейроиммуноэндокринологию, изучающую структурно-функциональные основы и молекулярную общность нейроиммуноэндокринной регуляции гомеостаза в норме и патологии. В обзоре приводятся конкретные данные, показывающие, что современные представления о механизмах репродуктивной функции не могут формироваться без учета важного вклада нейроиммуноэндокринных структурно-функциональных связей, формирующихся непосредственно в половых органах, эндометрии, плаценте, молочной железе. На основе интегральных взглядов о молекулярной общности регуляторных систем как на центральном, так и особенно на локальном уровнях, намечаются перспективы для обеспечения успешного течения беременности и родов, а также для профилактики, диагностики и лечения акушерской и гинекологической патологии.

■ **Ключевые слова:**  
нейроиммуноэндокринология,  
регуляторные пептиды,  
репродуктивная функция

Многочисленные исследования, проведенные в последние двадцать лет, убедительно свидетельствуют о том, что различные клетки, принадлежащие к нервной, иммунной или эндокринной системам, синтезируют идентичные регуляторные молекулы — пептидные гормоны и биогенные амины [12, 24, 26, 29].

История поисков ведет свое начало с конца 60-х годов XX века, когда английский патолог и гистохимик Александер Эверсон Пирс (A.E. Pearse) впервые предположил наличие в организме специализированной высокоорганизованной клеточной системы, основной характеристикой которой является способность составляющих ее клеток вырабатывать пептидные гормоны и биогенные амины.

Pearse показал, что во многих органах присутствуют эндокринные клетки, обладающие общей способностью поглощать предшественники моноаминов (5-гидрокситриптофан и L-ди-гидроксифенилаланин) и декарбоксилировать их с последующим образованием биогенных аминов и пептидных гормонов. Эта способность отражена в термине APUD — английской аббревиатуре словосочетания «Amine Precursor Uptake and Decarboxylation», предложенном Pearse для обозначения этой серии клеток [23].

В настоящее время APUD-серия включает более 100 типов эндокринных клеток, локализованных в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, мочеполовой системе, воздухоносном эпителии, пинеальной железе, щитовидной железе, надпочечниках, аденогипофизе и гипоталамусе, каротидном теле, коже, симпатических ганглиях, тимусе, плаценте, репродуктивной системе и других органах. В середине 80-х годов XX столетия разработка радиоиммунологических методов и быстрое развитие иммуногистохимии привели к открытию совершенно неожиданного феномена: одни и те же биогенные амины и пептидные гормоны, которые ранее были идентифицированы в эндокринных клетках, были обнаружены и в нейронах [17,18].

Накопленные данные не укладывались в традиционную концепцию иерархии в двух главных регуляторных системах — нервной и эндокринной. Становилось все более и более очевидным, что механизм биологической регуляции основан на координированном функциональном взаимодействии между эндокринной и нервной (как центральной, так и периферической) системами, с общим типом восприятия и переноса информации на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях.

Многочисленные исследования по идентификации одних и тех же или аналогичных физиологически активных веществ, действующих в нервной системе как нейротрансмиттеры, а в эндокринной — как гормоны, позволили объединить клетки APUD-серии

(апудоциты), аминергические и пептидергические нейроны в универсальную диффузную нейроэндокринную систему (ДНЭС) [24].

Локализованные практически во всех органах и продуцирующие биологически активные вещества, клетки DNES играют роль регуляторов гомеостаза, действующих через эндокринные, нейро- и паракринные механизмы.

Позднее было показано, что нервная и иммунная системы имеют тесные взаимосвязи, участвующие в регуляции системного гомеостаза посредством продукции и секреции идентичных регуляторных пептидов (пептидных гормонов, цитокинов, хемокинов, интегринов и других молекул). Исследования на изолированных клеточных системах подтвердили, что многие регуляторные пептиды и биогенные амины синтезируются нейронами и клетками глии головного мозга. Также, помимо нейронов, источниками цитокинов и других активных молекул являются иммунокомпетентные клетки (макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофильные лейкоциты, тучные клетки), верифицируемые в головном мозге при повреждении или воспалительных процессах [9, 14, 20].

Участие единых молекул в функционировании нервной, эндокринной и иммунной систем стимулировало развитие новой области биомедицины, получившей название «нейроиммуноэндокринология», которая главным образом изучает общие функциональные взаимосвязи между вышеупомянутыми тремя регуляторными системами [29].

Однако необходимо подчеркнуть, что многочисленные исследования в этой области не учитывают одного феномена, который нам представляется важным: нервные и иммунные клетки совместно с APUD-клетками представлены в большинстве висцеральных органов, в том числе и репродуктивной системе, где они продуцируют многочисленные пептиды и биогенные амины, идентичные таковым в мозге и центральных органах иммунной и эндокринной систем.

Тесные взаимосвязи между тремя регуляторными системами обеспечивают структурно-функциональное отличительное свойство — иммунная и нервная системы представлены в висцеральных органах пептидергическими и аминергическими нейронами (нервные волокна), иммунокомпетентными клетками, продуцирующими различные пептидные молекулы, тогда как эндокринная система представлена в центральной нервной системе APUD-клетками (например, нейросекреторные клетки гипоталамуса).

Таким образом, очевидно, что клетки всех трех классических регуляторных систем (нервной,

эндокринной и иммунной) присутствуют в каждом органе, включая центральные органы регуляции гомеостаза (головной мозг, тимус, щитовидная железа и т. д.).

Учитывая это важное обстоятельство, представляется возможным объединить нейроны, APUD-клетки и иммунокомпетентные клетки, продуцирующие биогенные амины и регуляторные пептиды в единую функциональную систему с общим химическим молекулярным сигнальным механизмом и расширить термин «диффузная нейроэндокринная система» до «диффузная нейроиммуноэндокринная система» (ДНИЭС) [19].

Именно ДНИЭС является областью исследований нейроиммуноэндокринологии как новой научной биомедицинской дисциплины, интегрирующей наши знания о сигнальных механизмах регуляции гомеостаза.

В последние годы появляются многочисленные данные о том, что в органах репродуктивной системы широко представлены нервные, эндокринные и иммунокомпетентные клетки, синтезирующие регуляторные молекулы, во многом обеспечивающие биологические процессы, составляющие репродуктивную функцию, а именно: дифференцировку и созревание половых клеток, формирование сексуальных мотиваций поведения, процесс оплодотворения, беременность, роды, лактацию.

Не имея возможности в рамках данной статьи подробно проанализировать нейроиммуноэндокринные механизмы регуляции репродуктивной функции, остановимся только на некоторых наиболее ярких примерах, иллюстрирующих важную роль ДНИЭС в наступлении и вынашивании беременности, в частности — в имплантации и формировании плаценты, а также в функционировании и патогенезе гиперпластических процессов в молочной железе.

### Молекулярные маркеры имплантации

Успех имплантации зависит от трех обстоятельств: функционально восприимчивого эндометрия, жизнеспособного эмбриона на стадии бластоцисты, коммуникационного молекулярного диалога между материнской и эмбриональной тканями. Известно, что имплантация протекает в три фазы: присоединение (*apposition*), сцепление (*adhesion*) и вторжение (*invasion*). Самая ответственная для успеха имплантации — фаза сцепления (6–7 день после овуляции) — так называемое «окно имплантации» (*implantation window*) — 19–24 день цикла [25]. Прямой контакт в эту фазу между мембраной

эпителиальных клеток эндометрия и эмбриональной трофобластической оболочкой регулируется протеин-рецепторными взаимосвязями, ключевую роль в которых играют молекулы адгезии — интегрины. Семейство интегринов представлено как в эндометрии, так и в трофобласте пептидными молекулами — рецепторами к многочисленным протеинам.

Особенно важны для успеха имплантации интегрины  $\alpha v$  (CD51) и  $\beta 3$  (CD61), пик экспрессии которых в эндометрии регистрируется именно в «*implantation window*» [11]. Они реализуют эффекты пептидов — остеоопонтина, витронектина, тенасцина и фибронектина, синтезирующихся в эндометрии и играющих ключевую роль в обеспечении последующей фазы вторжения [6].

Широкое применение современных методов молекулярной и клеточной биологии (иммуноцитохимия, гибридизация *in situ*, *western-blotting*, проточная цитометрия, конфокальная микроскопия и другие) позволило кроме интегринов верифицировать в различные фазы цикла экспрессию многих регуляторных молекул в эндометрии, участвующих в обеспечении надежной имплантации. Так, установлено, что концентрация трансформирующего фактора роста TGF- $\alpha$ , инсулиноподобного фактора роста (IGF-I), эпидермального фактора роста (EGF) и тромбоцитарного фактора роста достигает максимума во время поздней стадии пролиферативной фазы, в то время как концентрации IGF-II, интерлейкина-1 (IL-1), фактора, ингибирующего миграцию лейкоцитов (LIF) и кальцитонина максимальны во время лютеиновой фазы.

В последние годы показано участие пептидов, кодируемых семейством NOX — генов (генов «домашнего хозяйства») в механизмах имплантации. Их значение ярко иллюстрируется примером неудачной имплантации, наблюдаемой у линий мышей с выключенными (нокаутными) NOXA10 (-/-) и NOXA11 (-/-) генами. Самки мышей этих линий неспособны к размножению. Мыши с выключением этих генов способны производить нормальное число зигот, но сформировавшиеся впоследствии бластоцисты не способны имплантироваться. Нормальная имплантация происходит только при передаче бластоцист от нокаутных мышей к диким суррогатным мышам [15,27].

Гены NOX10 и NOX11 представлены в ядрах клеток желез эндометрия и стромы матки человека. Экспрессия этих генов значительно возрастает при имплантации в период средней стадии лютеиновой фазы, и затем остается повышенной до окончания цикла. Степень экспрессии остается

повышенной и в *decidua basalis* при беременности. Такой тип экспрессии у женщин репродуктивного возраста подтверждает, что NOX-гены важны для обеспечения нормальной имплантации не только у мышей, но и у человека [5].

Эндометриальный пептид ЕВАF является частью TGF- $\alpha$  подсемейства. Первоначально его экспрессию связывали с менструальным кровотечением. Уровни ЕВАF повышаются к началу менструации и еще более возрастают у пациентов с меноррагией. Экспрессия ЕВАF выявляется в стромальных клетках эндометрия. Было обнаружено, что уровни протеина ЕВАF повышены во время «имплантационного окна» (19–24 день цикла) у бесплодных женщин. У небеременных женщин с эндометриозом уровень ЕВАF по сравнению с беременными был также повышен. Таким образом, этот протеин может отражать возможную дисрегуляцию молекулярных механизмов, происходящих в эндометрии в период «имплантационного окна», негативно отражающихся на процессах имплантации.

Протеин-1 инсулиноподобного фактора роста (IGFBP-1) синтезируется децидуальными клетками. Он связывает IGF-I и IGF-II, стимулирующие миграцию клеток трофобласта. Связывая эти пептиды, IGFBP-1 изолирует IGF-I и IGF-II и может играть значительную роль в ограничении инвазивности трофобласта. IGFBP-1 также содержит Arg-Lys-Asp-лигандную последовательность и связывает  $\alpha 5 \beta 1$  интегрин на мембране цитотрофобласта, поэтому он может воздействовать на процессы имплантации через IGF-зависимые и IGF-независимые механизмы. IGFBP-1 выделяется эндометрием и *decidua basalis* в течение всей фазы секреции. Усиленная экспрессия IGFBP-1 связана с имплантационными ритмами. Повышенные сывороточные уровни IGFBP-1 были обнаружены при преэклампсии, что может быть связано с нарушением плацентации, происходящим из-за повышенных уровней экспрессии IGFBP-1 на материнской поверхности плаценты [10].

Таким образом, современные представления о механизмах имплантации за последние 20 лет значительно расширились — от признания роли эстрогенов и прогестерона до анализа влияния более 1000 пептидных факторов, синтезируемых расположенными в эндометрии и трофобласте нейроиммуноэндокринными клетками.

Иммуноцитохимическое маркирование и микрочиповые технологии позволяют одномерно определять в тканях, в том числе и в эндометрии, профили экспрессии более 600 генов, что значительно расширяет возможности современной морфологической диагностики.



Знание нарушений экспрессии конкретных факторов, от которых зависит успех имплантации позволит объективно избрать оптимальный патогенетический метод их ликвидации (например, метаболическую или генную терапию).

### **Дендриальные клетки и иммунноэндокринная регуляция функций плаценты**

Изучение плаценты как органа, играющего исключительно важную роль в регуляции взаимодействия между матерью и плодом во время беременности, является актуальной проблемой современной иммунологии и эндокринологии.

Функция плаценты регулируется продуцируемыми в ней биологически активными нейроиммунноэндокринными медиаторами, которых в настоящее время верифицировано более 100. Все их можно разделить на 4 основные группы:

1) классические пептидные гормоны (хориональный гонадотропин, пролактин, кортикотропный рилизинг-гормон, лептин, соматостатин, эндотелины и другие);

2) открытые в последние годы белки-мессенджеры (синцитин, эндоглин, цитокин PL74/gdf15/MIC-1);

3) биогенные амины (серотонин, мелатонин, гистамин, катехоламины);

4) внутри- и межклеточные сигнальные молекулы (нейропептиды, интегрины, хемокины, хапероны и многие другие).

Гемохориальную плаценту человека из-за высокой инвазивности можно сравнить со злокачественными опухолями. Однако в отличие от последних, степень инвазии плаценты строго контролируется. В настоящее время среди многообразия механизмов контроля и обеспечения иммунологической толерантности матери по отношению к плоду, наибольшее значение имеет селективная экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex — МНС) I и II класса в клетках трофобласта и мезенхимных элементах плаценты [13]. Известно, что антигены II класса МНС играют важную роль в развитии гуморального и клеточного иммунного ответа. По современным представлениям, основным механизмом, препятствующим отторжению плода, является способность трофобласта подавлять экспрессию антигенов МНС II класса и регулировать экспрессию антигенов МНС I класса. При этом показано, что клетки цитотрофобласта экспрессируют антигены МНС I класса (HLA-G), а значительная часть стромальных макрофагов, мезенхимные клетки и некоторые клетки эндотелия сосудов экспрессиру-

ют молекулы МНС II класса, причем по мере созревания плаценты способность макрофагов к антигенной презентации МНС II увеличивается.

В последние годы были получены важные данные о ключевой роли дендритных клеток (ДК) в антигенной презентации и активации в тканях Т-лимфоцитов, особенно в инициализации антиген-специфического Т-клеточного ответа на микробные и трансплантационные антигены. Однако при этом именно дендритные клетки плаценты остаются малоизученными [30].

Морфологические, фенотипические и функциональные характеристики иммуностимулированных ДК свидетельствуют в пользу выработки ими важных медиаторов, регулирующих иммунологический баланс между тканями матери и плода и обеспечивающих благоприятное течение беременности.

В плаценте ДК локализуются в периваскулярном пространстве децидуальной оболочки и строме ворсин [4]. Увеличение числа HLA-DR+ -клеток, несущих на поверхности маркеры ДК, отмечается при нарушении барьера между антигенами плода и Т-лимфоцитами матери. В базальном слое эндометрия на ранних сроках беременности были выявлены CD83(+)-клетки, составляющие примерно 30% от всех клеток децидуальной ткани. Они были отнесены к дендритным клеткам [16].

Дендритные клетки представляют собой гетерогенную популяцию гемопоэтических клеток, характеризующихся обширной экспрессией поверхностных антигенов — от CD14(-) до CD86(+) [8].

На ультраструктурном уровне в дендритных клетках децидуальной оболочки выявляются дочечное, округлое или овальное гетеро- или эухроматичное ядро, множественные цитоплазматические отростки, митохондрии, свободные рибосомы, гранулярная эндоплазматическая сеть [4].

На поверхности дендритных клеток верифицирован мембранный белок DC-SIGN, который играет важную роль в установлении инициального контакта между ДК и Т-лимфоцитами. Кроме того, был описан похожий (DC-SIGNR) ген, сходство которого по набору нуклеиновых кислот с DC-SIGN составляет 73%. Белки, кодируемые данными генами, имеют области повторов 23aa, обеспечивающих завиток перешеечной области. Они также участвуют в переводе маннозы в кальцийзависимую форму. Отмечается экспрессия обоих генов в эндометрии, плаценте и стимулированных KG1 клетках (фенотипически напоминающих ДК моноцитарного происхождения). Наряду с этим DC-SIGN был выявлен на поверхности специализированных макрофагов плаценты.

В свою очередь также описан DC-SIGN2 ген, в то время как оригинальный ген обозначен DC-SIGN1. Экспрессия DC-SIGN1 мРНК отмечена в ТНР-1 моноцитарных клетках, плаценте и мононуклеарных клетках периферической крови. Гены DC-SIGN1, DC-SIGN2 и CD23 (лектин типа C) формируют кластер на хромосоме 19p13.3 и обеспечивающий высоко альтернативный сплайсинг.

Иммуноцитохимическое исследование плаценты на поздних сроках беременности показало экспрессию DC-SIGN1 на эндотелиальных клетках и CCR5-позитивных макрофагоподобных клетках ворсин. Высокая степень экспрессии мРНК DC-SIGN2 отмечена в плаценте и практически отсутствует в мононуклеарных клетках периферической крови [22]. Также иммуноцитохимические исследования показали, что ДК плаценты на всех сроках беременности экспрессируют XIIIa фактор (трансглутаминазу), но не имеют моноцитарных маркеров.

Главным клеточным компонентом децидуальной ткани являются децидуальные стромальные клетки (ДСК), происхождение и функция которых на данный момент неясны. Единственным моментом, не вызывающим споров, является то, что эти клетки выполняют трофическую функцию. Кроме того, в децидуальной ткани человека присутствуют CD45-позитивные клетки — натуральные киллеры, макрофаги и Т-клетки. В первом триместре основной популяцией клеток белого ростка кроветворения являются большие гранулярные лимфоциты, экспрессирующие CD56.

Отдельные исследователи приписывают ДСК иммунологические и гемопоэтические функции. Предшественники ДСК (предецидуальные клетки — пре-ДСК) имеют поверхностный фенотип, характерный для ДК.

В культуре тканей было изучено 12 линий ДСК человека. Фенотип всех клеток представлен CALLA (CD10)- и DR-антигенами. В некоторых клетках отмечалась слабая экспрессия CD45 — общего лейкоцитарного антигена. Также были обнаружены CD11b (CR3), CD13, CD16 (Fc gamma RIII), CD36, DRC-1 (антиген фолликулярных дендритных клеток) и В-клеточные антигены — CD20, CD21 (CR3), CD23 (Fc epsilon RII) и CD24. В культуре клеток в присутствии прогестерона отмечалась экспрессия десмина и пролактина, что позволяет отнести данные клетки к ДСК. Полностью отсутствовала экспрессия CD14, CD15 и CD33. В терминальные сроки беременности максимально выражена экспрессия DRC-1 (CD21L) и HJ2 (антигенов фолликулярных дендритных клеток), а также CD21, CD23 и

CD80. Таким образом, ДСК можно отнести к клеткам, выполняющим иммунные функции [21].

Поскольку во многом развитие плацентарной недостаточности и связанные с этим иммунные и эндокринные нарушения вызывает накопление свободных радикалов в тканях плаценты, инициирующее последующее нарушение пролиферативной активности клеток и развитие апоптоза, важно проведение исследований поведения дендритных и децидуальных стромальных клеток в этих условиях. Это позволит более полно оценить роль и значение дендритных клеток в регуляции иммуноэндокринных взаимодействий в плаценте, обеспечивающих нормальное течение беременности и внутриутробное развитие плода.

### Нейроиммуноэндокринология молочной железы

Развитие и функционирование молочной железы в норме, а также при опухолевой трансформации во многом зависит от местной паракринной регуляции, осуществляемой биогенными аминами, пептидами, факторами роста и некоторыми другими молекулами, находящимися под непосредственным контролем системных стероидных и пептидных гормонов. Механизмы пролиферации, дифференцировки и клеточной гибели в молочной железе различны на разных стадиях развития органа.

Рост, ветвление протоков и их проникновение в строму желез начинается в препубертатном периоде. Этот процесс находится под контролем гормона роста гипофиза и эстрогенов яичников, действие которых опосредовано инсулиноподобными факторами роста (IGF), возможно, семейством эпидермального (EGF) и трансформирующего (TGF) факторов роста. С наступлением менархе, когда начинается синтез прогестерона желтым телом, развиваются концевые отделы молочных желез [7].

Наибольшего развития молочная железа достигает в период беременности, когда концентрация эстрогенов и прогестина максимальна. Эстрогены отвечают за рост протоков, прогестерон — за пролиферацию эпителия альвеол, а на поздних стадиях беременности — за подавление лактации. Однако для окончательной дифференцировки органа требуется пролактин, гормон роста — СТГ и их местный посредник IGF-1, а также глюкокортикоиды и инсулин, что было показано на эксплантатах молочной железы крыс. Высокие концентрации пролактина и плацентарного лактогена способствуют развитию альвеол, индуцируют ферменты, необходимые

для синтеза молока, стимулируют дифференцировку альвеолярного эпителия в секреторные клетки. Кроме того, под влиянием пролактина повышается экспрессия рецепторов эстрогенов. Полное формирование молочной железы происходит уже к четвертому месяцу беременности, но лактация начинается только после родов на фоне резкого падения уровня прогестерона. На этой стадии лактогенные гормоны и протеины молока могут оказывать прямое ингибиторное влияние на местные ростовые факторы. Прекращение лактации расценивается как запрограммированная гибель секреторных клеток желез путем апоптоза под действием стероидных гормонов и их местных посредников. Именно поэтому аборт может способствовать дисплазии клеток молочных желез.

В климактерическом периоде по мере снижения функции яичников соотношение паренхиматозного (железистого) и стромального компонента смещается в сторону преобладания последнего.

Менее выраженный циклический процесс наблюдается в молочной железе здоровых женщин во время менструального цикла. Пролиферация эпителиоцитов наиболее выражена в лютеиновую фазу. Интересно, что в эндометрии прогестерон оказывает обратное действие и пролиферативная активность наиболее высока в фолликулиновой фазе.

Таким образом, для каждого этапа развития молочной железы характерен свой определенный баланс различных факторов, поддерживающих гомеостаз, нарушение которого может привести к дисфункции органа.

Регуляция клеточного роста и гибели в молочной железе подчинена определенной иерархии: системные гормоны регулируют деятельность местных факторов, среди которых наиболее хорошо изучены пептидные факторы роста, кроме того, такую же функцию могут выполнять жирные кислоты и их производные, продукты распада фосфолипидов и ряд других молекул. Их роль состоит в обеспечении локального гомеостаза — регуляции метаболизма, пролиферации, дифференцировки, подвижности и гибели клеток. Течение этих процессов определяется не только структурной полноценностью данных факторов, но и соотношением среди них активаторов и ингибиторов. При опухолевой трансформации гиперпродукция факторов роста нарушает механизм передачи сигналов и нередко приводит к появлению у биологически активных пептидов дополнительных функций. Так, снижение экспрессии антиапоптозного протеина bcl-2 может вызывать рост и метастазирова-

ние опухоли; внутриопухолевый ангиогенез регулируется повышенной продукцией TGF $\beta$  и FGF; коллагенизация стромы молочной железы кодируется выработкой MDGF-1 — *mammary-derived growth factor*, TGF $\alpha$  и TGF $\beta$ ); локальная иммуносупрессия в этих условиях обусловлена гиперпродукцией TGF $\beta$ .

Если рассматривать трансмембранную передачу сигнала (при пара-, ауто- и эндокринном способе воздействия на клетку), то акцепторами стимула могут быть фосфолипиды и протеины плазмолеммы. Среди мембранных белков в этом участвуют рецепторы факторов роста, большинство из которых обладает тирозинкиназной активностью (EGFR, TGFR, IGFR). Если в результате мутации происходит изменение структурной и функциональной организации одного из этих рецепторов, то сигнал к делению клетки индуцируется и в отсутствие лиганда. В частности, мутантные EGFR и рецептор HER (erbB) были обнаружены в карциноме молочной железы. Взаимодействие между EGFR и HER обуславливает один из механизмов гормональной устойчивости опухолей. Ингибитор тирозинкиназы (IRESSA) используется для профилактики развития и лечения резистентных к антигормональной терапии ER-позитивных и ER-негативных новообразований молочной железы. В настоящее время существуют препараты, блокирующие митогенный сигнал как на уровне взаимодействия лиганда с рецептором, так и на уровне катализаторов реакций, ведущих к изменению активности различных белков (в частности, реакций фосфорилирования/дефосфорилирования).

Известно, что в молочной железе, располагаются многочисленные эндокринные APUD-клетки, которые продуцируют серотонин, мелатонин, пролактин, соматостатин,  $\beta$ -эндорфин и другие гормоны [2,3]. Тучные клетки также довольно многочисленные в строме молочных желез экспрессируют молекулы, играющие важную роль в эндокринном и иммунном гомеостазе органа [1]. Имеются сведения о регулирующей роли мелатонина и пролактина, синтезируемого в APUD-клетках протоков молочной железы при лактации.

Продукция гормонов в молочной железе при различных неопластических процессах неодинакова, поэтому их можно использовать в качестве маркеров прогноза развития опухоли. Так, экспрессия серотонина,  $\beta$ -эндорфина, мелатонина (ингибиторов пролиферации и дифференцировки клеток) присуща доброкачественным новообразованиям и высокодифференцированным карциномам молочной железы, а наличие



инсулина и АКТГ (стимуляторов пролиферации) характерно для инвазивных аденокарцином.

Присутствие в молочной железе апудоцитов, продуцирующих высокоактивные гормональные вещества с выраженными пролиферативными свойствами, отражает их участие в механизмах развития новообразований в этом органе. Клинически более благоприятное течение доброкачественных опухолей и высокодифференцированных карцином по сравнению с инвазивными формами новообразований возможно связано с наличием в них апудоцитов, продуцирующих серотонин, мелатонин и  $\beta$ -эндорфин — веществ, ингибирующих деление и дифференцировку клеток. Выработка апудоцитами серотонина и мелатонина является важным фактором в поддержании определенного эндокринного гомеостаза данного органа, нарушение которого служит отправной точкой в возникновении диспластических процессов и развитии новообразований.

### Заключение

Бурное развитие и широкое внедрение в биомедицинские исследования современных методов молекулярной и клеточной биологии позволило значительно расширить существующие представления о механизмах регуляции гомеостаза и установить молекулярную химическую общность функционирования нервной, эндокринной и иммунной систем.

Накопление и анализ большого фактического материала нашел свое отражение в формировании новой базовой интегральной области знания — нейроиммуноэндокринологии, изучающей структурно-функциональные основы и молекулярную общность нейроиммуноэндокринной регуляции гомеостаза в норме и патологии.

Приведенные примеры многочисленных исследований, проведенных в последние годы, убедительно свидетельствуют, что современные представления о механизмах репродуктивной функции не могут формироваться без учета огромного и важного вклада нейроиммуноэндокринных структурно-функциональных связей, формирующихся непосредственно в половых органах, эндометрии, плаценте, молочной железе.

Дальнейшее развитие интегральных взглядов о молекулярной общности регуляторных систем, как на центральном, так и особенно на локальном уровнях, открывает новые широкие перспективы для обеспечения успешного течения беременности и родов, а также для профилактики, диагностики и лечения акушерской и гинекологической патологии.

### Литература

1. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А. APUD-система (общепатологические и онкологические аспекты). — Обнинск, 1993, 212 с.
2. Сережин Б.С., Ломакина И.И. Апудоциты и апудомы предстательной железы, молочных желез и матки // Арх. патол. — 1986. — Т. 48, № 12. — С. 72–77.
3. Шейнина Л.И., Кутивадзе Д.А., Сулава Т.А. и др. Иммуногистохимия апудоцитов молочной железы при диспластических и опухолевых процессах / Регуляторные пептиды и биогенные амины. Радиобиологические и онкорadiологические аспекты / Под. ред. А.Ф. Цыба, И.М. Кветного. Обнинск, 1992. — С. 129–132.
4. Abraham S., Indrasingh I., Vettivel S. et al. Gross morphology and ultrastructure of dendritic cells in the normal human decidua // Clin. Anat. — 2000. — Vol. 13, № 3. — P. 177–80.
5. Bagot C.N., Troy P.J., Taylor H.S. Alteration of maternal Hoxa 10 expression by in vivo gene transfection affects implantation // Gene Ther. — 2000. — N 7. — P. 1378–1384.
6. Daftary G.S., Taylor H.S. Molecular markers of implantation: clinical implications // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 13. — P. 269–274.
7. Dickson R.B., Lippman M.E. Growth factors in breast cancer // Endocrine Reviews. — 1995. — Vol. 16, N 5. — P. 559–589.
8. Dilioglou S., Cruse J.M., Lewis R.E. Costimulatory function of umbilical cord blood CD14(+) and CD34(+) derived dendritic cells // Exp. Mol. Pathol. — 2003. — Vol. 75, N 1. — P. 18–33.
9. Dines K.C., Powell H.C. Mast cell interactions with the nervous system: relationship to mechanisms of disease // J. Neuropathol. Exper. Neurol. — 1997. — Vol. 56. — P. 627–640.
10. Giudice L.C. Multifaceted roles for IGFBP-1 in human endometrium during implantation and pregnancy // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1997. — Vol. 828. — P. 146–156.
11. Illera M.J., Cullinan E., Guy Y et al. Blockade of the  $\alpha(v)\beta(3)$  integrin adversely affects implantation in the mouse // Biol. Reprod. — 2000. — Vol. 62. — P. 1285–1290.
12. Inagami T., Naruse M., Hoover R. Endothelium as an endocrine organ // Ann. Rev. Physiol. — 1995. — Vol. 57. — P. 171–189.
13. Hill J.A., Choi B.C. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure // J. Reprod. Fert. Suppl. — 2000. — Vol. 55. — P. 91–97.
14. Hopkins S.J., Rothwell N.J. Cytokines and nervous system I: expression and recognition // Trends Neurosci. — 1995. — N 18. — P. 83–88.
15. Hsieh-Li H.M., Witte D.P., Weinstein M. et al. Hoxa 11 structure, extensive antisense transcription, and function in male and female fertility // Development. — 1995. — Vol. 121. — P. 1373–1385.
16. Kammerer U., Schoppet M., McLellan A. et al. Human decidua contains potent immunostimulatory CD83(+) dendritic cells // Am. J. Pathol. — 2000. — Vol. 157, N 1. — P. 159–69.
17. Kvetnoy I.M. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system // Histochem. J. — 1999. — Vol. 31. — P. 1–12.
18. Kvetnoy I.M., Hernandez-Yago J., Hernandez J.M. et al. Diffuse neuroendocrine system and mitochondrial diseases: molecular and cellular bases of pathogenesis, new approaches to diagnosis and therapy // Neuroendocrinol. Lett. — 2000. — N 21. — P. 83–99.
19. Kvetnoy I.M., Reiter R.J., Khavinson V.H. Claude Bernard was right: hormones may be produced by "non-endocrine" cells // Neuroendocrinol. Lett. — 2000. — N 21. — P. 173–174.
20. Merrill J.E., Jonakait G.M. Interactions of the nervous and immune system in development, normal brain homeostasis and disease // FASEB J. — 1995. — N 9. — P. 611–618.
21. Montes M., Aleman P., Garcia-Tortosa C. et al. Cultured human decidual stromal cells express antigens associated with hematopoietic cells // J. Reprod. Immunol. — 1996. — Vol. 30, N 1. — P. 53–66.

22. *Mummidi S., Catano G., Lam L. et al.* Extensive repertoire of membrane-bound and soluble dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin 1 (DC-SIGN1) and DC-SIGN2 isoforms. Inter-individual variation in expression of DC-SIGN transcripts // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, N 35. — P. 33196–33212.
23. *Pearse A.G.E.* The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept // *J. Histochem. Cytochem.* — 1969. — Vol. 17. — P. 303–313.
24. *Polak J.M., Bloom S.R.* Immunocytochemistry of diffuse neuroendocrine system / *Immunocytochemistry: modern methods and applications* / Ed. J.M.Polak, S van Noorden. Bristol: John Wright & Sons Ltd, 1986. — P. 328–348.
25. *Psychayoy A.* Uterine receptivity for nidation // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1986. — Vol. 476. — P. 36–42.
26. *Salzet M.* Immune cells express endocrine markers // *Neuroendocrinol. Lett.* — 2002. — N 3. — P. 8–9.
27. *Satokata I., Benson G., Maas R.* Sexually dimorphic sterility phenotypes in Hoxa 10-deficient mice // *Nature.* — 1995. — Vol. 374. — P. 460–463.
28. *Soilleux E.J., Barten R., Trowsdale J.* DC-SIGN; a related gene, DC-SIGNR; and CD23 form a cluster on 19p13 // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165, N 6. — P. 2937–2942.
29. *Sternberg E.M.* Interactions between the immune and neuroendocrine systems / *Progress in brain research* / Ed.

E.A.Mayer, C.B.Saper. — Vol. 122. — Elsevier Science BV, 2000. — P. 328–348.

30. *Szabolcs P., Park K.D., Reese M. et al.* Absolute values of dendritic cell subsets in bone marrow, cord blood, and peripheral blood enumerated by a novel method // *Stem. Cells.* — 2003. — Vol. 21, N 3. — P. 296–303.

■ **The summary:** The review paper is devoted to analysis of current molecular biological investigations, which testify on the molecular chemical unity of the signaling mechanisms into three classical regulatory systems—nervous, endocrine and immune ones. This biological general phenomenon allows to create a new special field of biomedicine—neuroimmunoendocrinology, which studies the structural-functional basis and molecular unity of neuroimmunoendocrine regulation of homeostasis in norm and pathology. The special attention pays on the presence of nervous, endocrine and immune cells in the reproductive system, which produce hormonal substances (regulatory peptides, biogenic amines, and related molecules) in situ inside endometrium, placenta, mammary glands. The role of these molecules in the mechanisms of reproduction is discussed.

■ **Key words:** neuroimmunoendocrinology, regulatory peptides, reproductive function