

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

УДК 613.954: 612.4.09

АНАЛИЗ КОРЕГУЛЯЦИИ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

Д.В. Ланин

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Проанализированы данные литературы о корегуляции иммунной и нейроэндокринной систем и ее изменении в условиях воздействия химических факторов. Обозначены подходы к выявлению маркеров эффекта для оценки риска развития дисфункции регуляторных систем в условиях воздействия различных факторов риска.

Ключевые слова: химические факторы, иммунная система, нейроэндокринная система.

В настоящее время общепризнанной является концепция о «триединной» регуляторной «метасистеме» [2, 9, 15], в которую включается нейроэндокринный и иммунный контуры регуляции, при этом различные механизмы регуляции (нервный, эндокринный, иммунный) оказывают взаимные регулирующие влияния [1, 10, 11, 21, 31]. С другой стороны, хорошо известно о влиянии различных факторов риска, в том числе химических факторов окружающей и производственной среды, на отдельные контуры регуляции [5–7, 16, 24]. Данный обзор посвящен характеристике корегулирующих эффектов иммунной и нейроэндокринной систем и анализу работ, отражающих изменение отдельных звеньев регуляторной функции этих систем в условиях воздействия химических факторов риска.

Возможность нейроэндокринного влияния на функции иммунной системы хорошо известна. Еще в 80-х гг. XX в. считалось, что глюкокортикоиды, андрогены, эстрогены и прогестерон подавляют иммунные реакции, а соматотропный гормон, тироксин и инсулин обладают стимулирующим эф-

фектом. Однако уже на рубеже веков столь упрощенная схема находила все меньше сторонников, и в настоящее время доказано, что гормональные эффекты зависят от дозы, экспериментальной системы и ряда других факторов [12]. Таким образом, корректнее говорить не об иммуностимулирующем или иммуносупрессивном эффекте, а об иммуномодуляции в зависимости от дозы гормона, экспериментальной системы, а также типа клеток, компартамента иммунной системы и этапа иммунной реакции.

Наличие нейроэндокринных влияний на функции иммунной системы связано: с возможностью нервной системы прямо или косвенно контролировать секрецию различных гормонов, так же как и с наличием «обратного» влияния гормонов на нейромедиаторы, например, при стресс-реакции [17, 18, 46] или болевом синдроме [21]; с прямой симпатической [26] и парасимпатической иннервацией [38] лимфоидных тканей; с наличием на фагоцитирующих, иммунокомпетентных и вспомогательных клетках иммунной системы специфических рецепторов [31].

© Ланин Д.В., 2013

Ланин Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории методов клеточной диагностики (e-mail: dlan@mail.ru, тел./факс: 8 (342) 23-72-534).

Разные исследователи описывают несколько регуляторных контуров. Одним из основных механизмов, при помощи которого осуществляется нейроэндокринная регуляция иммунной системы, является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [13]. На иммунную систему оказывают влияние все звенья этой регуляторной цепи, но основное внимание исследователи уделяют конечному звену – глюкокортикоидам [28], которые воздействуют на все звенья иммунной системы, и их эффекты трудно отнести однозначно либо к депрессивным, либо к стимулирующим [19, 49]. Скорее чем просто иммуносупрессивный, глюкокортикоиды оказывают иммуномодулирующий эффект, причем естественные и синтетические глюкокортикоиды порой оказывают противоположные эффекты [37]. Кроме того, необходимо помнить о наличии корегулирующих связей [42]. Так, например, доказано изменение направленности реакций иммунной системы в условиях введения глюкокортикоидов на фоне блокады β -адренорецепторов [17, 19, 44].

При рассмотрении иммуотропных эффектов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы основное внимание уделяют анализу влияния тиреотропного гормона (ТТГ), а также тиреоидных гормонов (тироксина – T_4 и трийодтиронина – T_3). Суммируя иммуномодулирующие эффекты ТТГ, можно сделать вывод о стимулирующей роли тиреотропного гормона [48]. При этом необходимо отметить, что наряду с прямыми эффектами ТТГ модулирует функции иммунной системы в основном через изменение продукции тиреоидных гормонов (прочие гипофизарные гормоны действуют на иммунную регуляцию также в основном через регуляцию выделения соответствующих гормонов). На сегодняшний день иммуномодулирующее действие тиреоидных гормонов широко известно. Доказано наличие иммуномодулирующего влияния тиреоидных гормонов на функции как адаптивного, так и врожденного иммунитета [3, 4, 12, 14, 35]. Важным аспектом проблемы также является взаимодействие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидных осей, им-

муномодулирующие свойства которых часто диаметрально противоположны [27, 34].

Так же, как и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная оси, гипоталамо-гипофизарно-гонадная система модулирует иммунные функции [23]. Наиболее значимыми для регуляции иммунной системы считаются эстрогены. В общем физиологические концентрации эстрогенов усиливают иммунный ответ, тогда как физиологические концентрации андрогенов, таких как тестостерон и дегидроэпиандростерон, оказывают иммуносупрессивный эффект [22, 23]. Женский пол является фактором, увеличивающим риск развития многих системных аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и рассеянный склероз. При этом среди женщин эти заболевания встречаются (в зависимости от патологии) от двух до десяти раз чаще, чем у мужчин [39, 40]. Необходимо учитывать, что активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси ингибируется андрогенами и эстрогенами, таким образом, различное действие половых гормонов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось может определять половые различия в иммунных реакциях [23, 39].

Более подробный анализ нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы с описанием молекулярных основ проведен нами ранее в работах [12, 13].

Таким образом, на сегодняшний момент представляется доказанным наличие нейроэндокринных регулирующих влияний на функции иммунной системы.

Кроме того, доказано участие в иммунных реакциях инсулина, пролактина, соматотропного гормона, симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и т.д. [25, 26, 30, 36, 38].

Однако не стоит забывать и о наличии обратного регулирующего влияния иммунной системы на нейроэндокринные механизмы через различные цитокины, а также выделении иммунными клетками соответствующих гормонов [35, 45]. Таким образом, мы можем говорить о двунаправленном регулирующем влиянии нейроэндокринной

и иммунной систем. По мнению R.L. Wilder [50], схематически взаимодействие нервной, иммунной, эндокринной систем и их взаимосвязь с нарушениями психического и соматического здоровья могут быть показаны следующим образом (рис. 1).

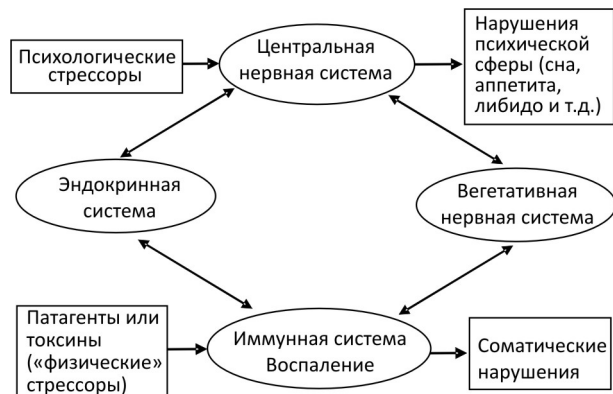


Рис. 1. Взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем (взято из [50] с изменениями)

Имеются многочисленные данные об изменениях в нейроэндокринном и иммунном статусе под влиянием различных химических факторов [7, 16, 29]. Так, в обзоре А.С. Gore [29] показано влияние хлорсодержащих органических веществ на нейроэндокринные функции, в частности, анализируется уровень клеток гипоталамуса, ответственных за выработку гонадотропин-релизинг гормона в условиях воздействия хлорсодержащих органических веществ. *In vitro* под влиянием этих веществ происходит повреждение экспрессии генов, снижение клеточной выживаемости и нарушение развития клеток, а также прямое токсическое воздействие на клеточные линии, в экспериментах *in vivo* продемонстрировано повреждение мРНК в соответствующих нейронах гипоталамуса у самок крыс. На основании этих данных автор делает вывод о наличии связи между нейроэндокринными осями, в частности гипоталамо-гипофизарно-гонадной, и экотоксикантами. В другом обзоре J. Janosek с соавт. [33] описывают эффекты влияния экзогенных ксенобиотиков на ядерные рецепторы и их сигнальные пути. Авторы высказывают мысль о наличии взаимосвязи между изменениями в мо-

лекулярных механизмах действия гормонов, обусловленных экотоксикантами и иммуносупрессией, канцерогенезом, дисфункцией репродуктивной сферы и т.д. Имеются работы и по молекулярным механизмам токсикантиндуцированной иммуносупрессии [32]. В обзоре N.G. Pabello с соавт. представлены данные по взаимодействию нервной и иммунной систем в условиях экотоксикантной нагрузки, в частности, данные о влиянии на нейроиммунные сети тяжелых металлов и органических соединений [41]. Проведены многочисленные эпидемиологические исследования, которые показали связь роста числа заболеваний с влиянием химических факторов окружающей и производственной среды [7, 16, 43]. Во многих из этих исследований имеется указание на связь этих факторов с патологией нервной и эндокринной систем. Более того, некоторые химические вещества искусственного происхождения оказывают комплексное влияние на всю нейроэндокринную систему [47]. Также довольно хороший фактологический материал имеется и по влиянию внешнесредовых факторов на все звенья иммунного регуляционного контура. Так, например, доказаны способность SO_2 и NO_2 снижать фагоцитарную активность макрофагов (врожденный иммунитет) или нарушение пролиферации и созревания тимоцитов (адаптивный иммунитет) под воздействием диоксинов и ряда тяжелых металлов. Хорошо документирована связь аллергопатологии и загрязнения окружающей среды [7, 24].

Действие химических веществ на регуляторные системы возможно через следующие механизмы [8]:

1. Прямое воздействие химического соединения на соответствующую систему.
2. Действие метаболитов при биотрансформации в печени, коже, легких и т.д.
3. Опосредованное действие (активация перекисного окисления липидов, в том числе путем инактивации антиоксидантной системы; действие на соответствующие рецепторы с возможностью последующего влияния на генетический аппарат; инактив-

вазия ферментов; действие на клеточную мембрану и т.д.).

Академик В.А. Черешнев в своей работе [20] приводит схему влияния различных экологических воздействий на адаптивные системы организма с учетом концепции многоуровневой регуляции гомеостаза (рис. 2), которая также может быть использована для подтверждения наличия взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в реализации эффектов различных факторов риска. Опираясь на эту концепцию, можно предположить возможность детектирования маркеров воздействия и специфических, и неспецифических маркеров эффекта [16] не только для химических, но и для социальных или физических факторов.

Подводя итоги, можно сделать следующие заключения:

1. Представляется доказанным наличие иммунонейроэндокринной регуляторной сети.

2. Доказано воздействие техногенных химических факторов на отдельные звенья нервной, иммунной и эндокринной систем.

3. Возможно создание критериальной базы для диагностики дисрегуляторных изменений интегративных систем как маркеров влияния на здоровье техногенных химических и прочих факторов риска. Необходимо дальнейшее изучение темы комплексной оценки взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем организма в условиях воздействия техногенного химического загрязнения.



Рис. 2. Экологические воздействия и системы поддержания гомеостаза организма (взято из [20] с изменениями)

Список литературы

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я. Асимметрия нервной, эндокринной и иммунной систем. – Новосибирск: Наука. Сибирская издательская фирма РАН, 1996. – 97 с.
2. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 131, № 1. – С. 22–32.
3. Бахметьев Б.А., Ширшев С.В., Красных М.С. Влияние тироксина на отдельные этапы иммуногенеза // Доклады Академии наук. – 2003. – Т. 390, № 5. – С. 706–708.

4. Бахметьев Б.А., Ширшев С.В., Красных М.С. Некоторые молекулярные механизмы действия тироксина на фагоцитоз в системе *in vivo* и *in vitro* // Вестник Уральского медицинского академического науки. – 2006. – № 3 (1). – С. 109–112.
5. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кирьянов Д.А. Оценка адаптационно-приспособительных реакций у детей в условиях хронического воздействия химических факторов // Экология человека. – 2005. – № 9. – С. 29–31.
6. Влияние на здоровье населения выбросов свинца автотранспортом / Н.В. Зайцева, Т.И. Тырыкина, М.А. Землянова, Т.С. Уланова // Гигиена и санитария. – 1999. – № 3. – С. 3–4.
7. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 489 с.
8. Забродский П. Ф. Влияние ксенобиотиков на иммунный гомеостаз / под ред. Б. А. Курляндского, В.А. Филова // Общая токсикология. – М.: Медицина, 2002. – С. 352–384.
9. Корнева Е.А. Иммунофизиология – истоки и современные аспекты развития // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 8. – С. 36–44.
10. Корнева Е.А., Клименко В.М., Шхинек Э.К. Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза. – Л.: Наука, 1978. – 176 с.
11. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. – Л.: Наука, 1988. – 251 с.
12. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции функций иммунной системы // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 2. – С. 122–134.
13. Ланин Д.В., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Молекулярные основы действия и иммуномодулирующие эффекты глюкокортикоидных гормонов // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 6. – С. 334–337.
14. Ланин Д.В., Шилов Ю.И., Ширшев С.В. Изменения функций фагоцитирующих клеток при экспериментальном тиреотоксикозе // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 125–126.
15. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). – М.: Медицина, 2002. – 168 с.
16. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Землянова М.А. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических элементов. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 489 с.
17. Влияние острого стресса и введения гидрокортизона в условиях блокады β -адренорецепторов на функции циркулирующего пула фагоцитирующих клеток / Ю.И. Шилов, Д.В. Ланин, Е.Г. Орлова, В.А. Черешнев // Вестник Уральского медицинского академического науки. – 2004. – № 2. – С. 71–77.
18. Роль адренергических механизмов в реализации иммуномодулирующих эффектов глюкокортикоидов при стрессе / Ю.И. Шилов, Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин, С.Ю. Шилов // Вестник Уральского медицинского академического науки. – 2004. – № 4. – С. 87–93.
19. Шилов Ю.И., Ланин Д.В., Ширшев С.В. Влияние гидрокортизона на функции фагоцитирующих клеток периферической крови в условиях блокады β -адренорецепторов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 5. – С. 543–550.
20. Черешнев В. А. Экология, иммунитет, здоровье [Электронный ресурс] // Известия Уральского государственного университета. – 2000. – № 16. – URL: http://proceedings.usu.ru/?base=mag/0016%2803_09-2000%29&xsl=showArticle.xslt&id=a19&doc=../content.jsp (дата обращения 03.02.2013).
21. Chapman C.R., Tuckett R.P., Song C.W. Pain and stress in a systems perspective: Reciprocal neural, endocrine, and immune interactions // J. Pain. – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 122–145.
22. Cutolo M., Wilder R.L. Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 26. – P. 825–839.
23. Immune sexual dimorphism: Effect of gonadal steroids on the expression of cytokines, sex steroid receptors, and lymphocyte proliferation / M.A. De León-Nava, K. Nava, G. Soldevila, L. Lopez-Griego, J.R. Chavez-Rios, J.A. Vargas-Villavicencio, J. Morales-Montor // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 113. – P. 57–64.
24. Dietert R.R. Developmental immunotoxicology: Focus on health risks // Chem. Res. Toxicol. – 2009. – Vol. 22. – P. 17–23.
25. Dorshkind E., Horseman N.D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency // Endocrine Rev. – 2000. – Vol. 21. – P. 292–312.
26. The sympathetic nerve an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system / I.J. Elenkov, R.L. Wilder, G.P. Chrousos, E.S. Vizi // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52 (4). – P. 595–638.
27. Eskandari F., Webster J.I., Sternberg E.M. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases // Arthritis Res. Ther. – 2003. – Vol. 5 (6). – P. 251–256.
28. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2004. – Vol. 1024. – P. 124–137.
29. Gore A.C. Environmental toxicant effects on neuroendocrine function // Endocrine. – 2001. – Vol. 14. – P. 235–246.

30. Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system // *Growth Hormone & IGF Res.* – 2009. – Vol. 19. – P. 187–197.
31. Heijnen C.J. Receptor regulation in neuroendocrine-immune communication: Current knowledge and future perspectives // *Brain, Behav., and Immun.* – 2007. – Vol. 21. – P. 1–8.
32. Holsapple M.P. Molecular mechanisms of toxicant-induced immunosuppression: role of second messengers // *Annu. Rev. Pharmacol.* – 1996 – Vol. 36. – P. 131–359.
33. Environmental xenobiotics and nuclear receptors: Interactions, effects and in vitro assessment / J. Janosek, K. Hilscherova, L. Blaha, I. Holoubek // *Toxicol. in vitro* – 2006. – Vol. 20. – P. 18–37.
34. Effects of short and long duration hypothyroidism and hyperthyroidism on the plasma adrenocorticotropin and corticosterone responses to ovine corticotropin-releasing hormone in rats / T.C. Kamilaris, C.R. De Bold, E.O. Johnson, E. Mamalaki, S.J. Listwak, A.E. Calogero, P.W. Gold, D.N. Orth // *Endocrinol.* – 1991. – Vol. 128. – P. 2567–2576.
35. Klecha A.J., Genaro A.M., Lysionek A.E., Caro R.A., Coluccia A.G., Cremaschi G.A. Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis // *Int. J. Immunopharmacol.* – 2000. – Vol. 22. – P. 491–500.
36. Madden K.S. Catecholamines, sympathetic innervation, and immunity // *Brain Behav. Immun.* – 2003. – Vol. 17, suppl. 1. – P. S5–S10.
37. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions / B.S. McEwen, C.A. Biron, K.W. Brunson, K. Bulloch, W.H. Chambers, F.S. Dhabhar, R.H. Goldfarb, R.P. Kitson, A.H. Miller, R.L. Spencer, J.M. Weiss // *Brain Res. Rev.* – 1997. – Vol. 23 (1–2). – P. 79–133.
38. Mignini F., Streccioni V., Amenta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation // *Autonomic & Autocoid Pharmacology.* – 2003. – Vol. 23. – P. 1–25.
39. Nalbandian G., Kovats S. Understanding sex biases in immunity // *Immunol. Res.* – 2005. – Vol. 31 (2). – P. 91–106.
40. Olsen N.J., Kovacs W.J. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis // *J. Gend. Specif. Med.* – 2002. – Vol. 5. – P. 28–37.
41. Pabello N.G., Lawrence D.A. Neuroimmunotoxicology: Modulation of neuroimmune networks by toxicants // *Clin. Neurosci. Res.* – 2006. – Vol. 6. – P. 69–85.
42. Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // *Endocr. Rev.* – 2000. – Vol. 21 (1). – P. 55–89.
43. Sattar S.A., Tetro J.A., Springthorpe V.S. Effects of environmental chemicals and the host-pathogen relationship: are there any negative consequences for human health? // *Proceedings of the Symposium on New Biocides Development: The Combined Approach of Chemistry and Microbiology* / ed. by P.C. Zhu. – Washington, DC: American Chemical Society, 2007. – P. 2–30.
44. Influence of beta-adrenergic receptor blockade on immunomodulatory effects of hydrocortisone / Ju.I. Shilov, D.V. Lanin, S.Ju. Shilov, E.G. Orlova // *New Research on Immunology* / ed. by Barbara A. Veskler. – New York etc.: Nova Science Publishers, 2005. – P. 167–191.
45. Smith E.M. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Brain, Behavior, and Immunity.* – 2008. – Vol. 22. – P. 3–14.
46. Tilbrook A.J., Clarke I.J. Neuroendocrine mechanisms of innate states of attenuated responsiveness of the hypothalamo-pituitary adrenal axis to stress // *Frontiers in Neuroendocrinol.* – 2006. – Vol. 27. – P. 285–307.
47. Tilson H.A. Developmental neurotoxicology of endocrine disruptors and pesticides: identification of information gaps and research needs // *Environmental health perspectives.* – 1998. – Vol. 106, suppl 3. – P. 807–811.
48. Wang H.C., Klein J.R. Immune function of thyroid stimulating hormone and receptor // *Crit. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 323–337.
49. Webster Marketon J.I., Glaser R. Stress hormones and immune function // *Cell. Immunol.* – 2008. – Vol. 252. – P. 16–26.
50. Wilder R.L. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity // *Annu. Rev. Immunol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 307–338.

References

1. Abramov V.V., Abramova T.Ya. Asimetriya nervnoy, endokrinnoy i immunnoy system [The asymmetry of the nervous, endocrine and immune systems]. Novosibirsk: Nauka. Sibirskaya izdatel'skaya firma RAN, 1996. 97 p.
2. Akmaev I.G., Grinevich V.V. Ot neuroendokrinologii k neuroimmunoendokrinologii [From neuroendocrinology to neuro-immuno-endocrinology]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2001, vol. 131, no. 1, pp. 22–32.
3. Bakhmet'ev B.A., Shirshov S.V., Krasnykh M.S. Vliyanie tiroksina na otdel'nye etapy immunogeneza [The effect of thyroxine on certain stages of immunogenesis]. *Doklady Akademii Nauk*, 2003, vol. 390, no. 5, pp. 706–708.

4. Bakhmet'ev B.A., Shirshov S.V., Krasnykh M.S. Nekotorye molekulyarnye mekhanizmy deystviya tiroksina na fagotsitoz v sisteme in vivo i in vitro [Certain molecular mechanisms of action of thyroxine on the phagocytosis in in-vivo and in-vitro systems]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2006, no. 3 (1), pp. 109–112.
5. Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A., Kir'yanov D.A. Otsenka adaptatsionno-prisposobitel'nykh reaktsiy u detey v usloviyakh khronicheskogo vozdeystviya khimicheskikh faktorov [An assessment of adaptive responses in children chronically exposed to chemical factors]. *Ekologiya cheloveka*, 2005, no. 9, pp. 29–31.
6. Zaytseva N.V., Tyrykina T.I., Zemlyanova M.A., Ulanova T.S. Vliyanie na zdorov'e naseleniya vybrosov svintsa avtotransportom [The impact of lead emissions from motor vehicles on human health]. *Gigiena i sanitariya*, 1999, no. 3, pp. 3–4.
7. Zaytseva N.V., Ustinova O.Yu., Aminova A.I. Gigienicheskie aspekty narusheniya zdorov'ya detey pri vozdeystvii khimicheskikh faktorov sredi obitaniya [Hygienic aspects of health disorders in children exposed to chemical environmental factors]. Perm': Knizhnyy format, 2011. 489 p.
8. Zabrodskiy P.F. Vliyanie ksenobiotikov na immunnyy gomeostaz [The influence of xenobiotics on immune homeostasis]. *Obshchaya toksikologiya*. Moscow: Meditsina, 2002, pp. 352–384.
9. Korneva E.A. Immunofiziologiya – istoki i sovremennyye aspekty razvitiya [Immunophysiology – the origins and modern aspects of development]. *Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya*, 2000, no. 8, pp. 36–44.
10. Korneva E.A., Klimenko V.M., Shkhinek E.K. Neyrogumoral'noe obespechenie immunnogo gomeostaza [Neurohumoral maintenance of immune homeostasis]. Leningrad: Nauka, 1978. 176 p.
11. Korneva E.A., Shkhinek E.K. Gormony i immunnaya sistema [Hormones and the immune system]. Leningrad: Nauka, 1988. 251 p.
12. Lanin D.V., Zaytseva N.V., Dolgikh O.V. Neyroendokrinnyye mekhanizmy regulyatsii funktsiy immunnoy sistemy [Neuroendocrine mechanisms of the immune system regulation]. *Uspekhi sovremennoy biologii*, 2011, vol. 131, no. 2, pp. 122–134.
13. Lanin D.V., Zaytseva N.V., Dolgikh O.V. Molekulyarnyye osnovy deystviya i immunomoduliruyushchie efekty glyukokortikoidnykh gormonov [The molecular basis of glucocorticoids' action and their immunomodulatory effects]. *Immunologiya*, 2010, vol. 31, no. 6, pp. 334–337.
14. Lanin D.V., Shilov Yu.I., Shirshov S.V. Izmeneniya funktsiy fagotsitiruyushchikh kletok pri eksperimental'nom tireotoksikoze [Changes in the function of phagocytic cells in experimental hyperthyroidism]. *Meditsinskaya immunologiya*, 2002, vol. 4, no. 2, pp. 125–126.
15. Poletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.E. Regulyatornaya metasistema (immunoneyroendokrinnaya regulyatsiya gomeostaza) [Regulatory metasytem (immuno-endocrine regulation of homeostasis)]. Moscow: Meditsina, 2002. 168 p.
16. Onishchenko G.G., Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A. Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vneshnesredovoy ekspozitsii khimicheskikh elementov [Hygienic indication of health effects from environmental exposure to chemical elements]. Perm': Knizhnyy format, 2011. 489 p.
17. Shilov Yu.I., Lanin D.V., Orlova E.G., Chereshev V.A. Vliyanie ostrogo stressa i vvedeniya gidrokortizona v usloviyakh blokady β -adrenoretseptorov na funktsii tsirkuliruyushchego pula fagotsitiruyushchikh kletok [The effect of acute stress and the administration of hydrocortisone in β -adrenergic blockade on the function of the circulating pool of phagocytic cells]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2004, no. 2, pp. 71–77.
18. Shilov Yu.I., Orlova E.G., Lanin D.V., Shilov S.Yu. Rol' adrenergicheskikh mekhanizmov v realizatsii immunomoduliruyushchikh efektov glyukokortikoidov pri stresse [The role of adrenergic mechanisms in the immunomodulatory effects of glucocorticoids in stress]. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*, 2004, no 4, pp. 87–93.
19. Shilov Yu.I., Lanin D.V., Shirshov S.V. Vliyanie gidrokortizona na funktsii fagotsitiruyushchikh kletok perifericheskoy krovi v usloviyakh blokady β -adrenoretseptorov [The effect of hydrocortisone on the function of peripheral blood phagocytic cells in β -adrenoceptor blockade]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2003, vol. 89, no. 5, pp. 543–550.
20. Chereshev V. A. Ekologiya, immunitet, zdorov'e [Ecology, immunity, health]. *Izvestiya Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta*, 2000, no. 16, available at: http://proceedings.usu.ru/?base=mag/0016%2003_09-2000%29&xsl=showArticle.xslt&id=a19&doc=../content.jsp.
21. Chapman C.R., Tuckett R.P., Song C.W. Pain and stress in a systems perspective: Reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J. Pain*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 122–145.
22. Cutolo M., Wilder R.L. Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2000, vol. 26, pp. 825–839.
23. De León-Nava M.A., Nava K., Soldevila G., Lopez-Griego L., Chavez-Rios J.R., Vargas-Villavicencio J.A., Morales-Montor J. Immune sexual dimorphism: Effect of gonadal steroids on the expression of cytokines, sex steroid receptors, and lymphocyte proliferation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2009, vol. 113, pp. 57–64.
24. Dietert R.R. Developmental immunotoxicology: Focus on health risks. *Chem. Res. Toxicol.*, 2009, vol. 22, pp. 17–23.

25. Dorshkind E., Horseman N. D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocrine Rev.*, 2000, vol. 21, pp. 292–312.
26. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve as an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol. Rev.*, 2000, vol. 52 (4), pp. 595–638.
27. Eskandari F., Webster J.I., Sternberg E.M. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res. Ther.*, 2003, vol. 5 (6), pp. 251–256.
28. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2004, vol. 1024, pp. 124–137.
29. Gore A.C. Environmental toxicant effects on neuroendocrine function. *Endocrine*, 2001, vol. 14, pp. 235–246.
30. Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system. *Growth Hormone & IGF Res.*, 2009, vol. 19, pp. 187–197.
31. Heijnen C.J. Receptor regulation in neuroendocrine-immune communication: Current knowledge and future perspectives. *Brain, Behav., and Immun.*, 2007, vol. 21, pp. 1–8.
32. Holsapple M.P. Molecular mechanisms of toxicant-induced immunosuppression: role of second messengers. *Annu. Rev. Pharmacol.*, 1996, vol. 36, pp. 131–359.
33. Janosek J., Hilscherova K., Blaha L., Holoubek I. Environmental xenobiotics and nuclear receptors: Interactions, effects and in vitro assessment. *Toxicol. in vitro*, 2006, vol. 20, P. 18–37.
34. Kamilaris T.C., De Bold C.R., Johnson E.O., Mamalaki E., Listwak S.J., Calogero A.E., Gold P.W., Orth D.N. Effects of short and long duration hypothyroidism and hyperthyroidism on the plasma adrenocorticotropin and corticosterone responses to ovine corticotropin-releasing hormone in rats. *Endocrinol.*, 1991, vol. 128, pp. 2567–2576.
35. Klecha A.J., Genaro A.M., Lysionek A.E., Caro R.A., Coluccia A.G., Cremaschi G.A. Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis. *Int. J. Immunopharmacol.*, 2000, vol. 22, pp. 491–500.
36. Madden K.S. Catecholamines, sympathetic innervation, and immunity. *Brain Behav. Immun.*, 2003, vol. 17, suppl. 1, pp. S5–S10.
37. McEwen B.S., Biron C.A., Brunson K.W., Bulloch K., Chambers W.H., Dhabhar F.S., Goldfarb R.H., Kitson R.P., Miller A.H., Spencer R.L., Weiss J.M. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res. Rev.*, 1997, vol. 23 (1–2), pp. 79–133.
38. Mignini F., Streccioni V., Amenta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation. *Autonomic & Autocoid Pharmacology*, 2003, vol. 23, pp. 1–25.
39. Nalbandian G., Kovats S. Understanding sex biases in immunity. *Immunol. Res.*, 2005, vol. 31 (2), pp. 91–106.
40. Olsen N.J., Kovacs W.J. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. *J. Gen. Specif. Med.*, 2002, vol. 5, pp. 28–37.
41. Pabello N.G., Lawrence D.A. Neuroimmunotoxicology: Modulation of neuroimmune networks by toxicants. *Clin. Neurosci. Res.*, 2006, vol. 6, pp. 69–85.
42. Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.*, 2000, vol. 21 (1), pp. 55–89.
43. Sattar S.A., Tetro J.A., Springthorpe V.S. Effects of environmental chemicals and the host-pathogen relationship: are there any negative consequences for human health? *Proceedings of the Symposium on New Biocides Development: The Combined Approach of Chemistry and Microbiology*. Ed. by P.C. Zhu, DC Washington: American Chemical Society, 2007. Pp. 2–30.
44. Shilov Ju.I., Lanin D.V., Shilov S.Ju., Orlova E.G. Influence of beta-adrenergic receptor blockade on immunomodulatory effects of hydrocortisone. *New Research on Immunology*. Ed. by B.A. Veskler. New York etc.: Nova Science Publishers, 2005. Pp. 167–191.
45. Smith E.M. Neuropeptides as signal molecules in common with leukocytes and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2008, vol. 22, pp. 3–14.
46. Tilbrook A.J., Clarke I.J. Neuroendocrine mechanisms of innate states of attenuated responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to stress. *Frontiers in Neuroendocrinol.*, 2006, vol. 27, pp. 285–307.
47. Tilson H.A. Developmental neurotoxicology of endocrine disruptors and pesticides: identification of information gaps and research needs. *Environmental health perspectives*, 1998, vol. 106, suppl. 3, pp. 807–811.
48. Wang H.C., Klein J.R. Immune function of thyroid stimulating hormone and receptor. *Crit. Rev. Immunol.*, 2001, vol. 21, pp. 323–337.
49. Webster Marketon J.I., Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cell. Immunol.*, 2008, vol. 252, pp. 16–26.
50. Wilder R.L. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 1995, vol. 13, pp. 307–338.

THE ANALYSIS OF THE CO-REGULATION BETWEEN THE IMMUNE AND NEUROENDOCRINE SYSTEMS UNDER EXPOSURE TO RISK FACTORS

D.V. Lanin

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,
Russian Federation, 82 Monastyrskaya St., Perm, 614045

This article analyzes data available in the literature on the co-regulation between the immune and neuroendocrine systems and its changes under exposure to chemical factors. We define the approaches to the identification of markers of effect to assess the risk of the dysfunction of the regulatory systems under exposure to various risk factors.

Keywords: chemical factors, immune system, neuroendocrine system.

© Lanin D.V., 2013

Lanin Dmitriy Vladimirovich – Ph.D., docent, senior research fellow of Immunogenetics Laboratory (e-mail: dlan@mail.ru, tel/fax: 8 (342) 23-72-534).