

УДК 612.67

ЛОКАЛЬНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ СДВИГИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПОЛЛЮТАНТОВ В КОНТЕКСТЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ: АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ

¹Прощаев К.И., ²Ильницкий А.Н., ¹Павлова Т.В., ¹Башук В.В., ¹Павлова Л.А.,
¹Совенко Г.Н., ¹Чижова М.А.

¹Белгородский государственный университет, Белгород, e-mail: prashchayeu@yandex.ru;

²ГУЗ «Новополоцкая центральная городская больница», Новополоцк, e-mail: a-ilmitski@yandex.ru

К настоящему времени накоплено значительное количество данных, касающихся не только общебиологических аспектов нейроиммуноэндокринологии, но и частных вопросов – состояния нейроиммуноэндокринной регуляции при отдельных нозологических формах, а также в рамках органов и систем органов. Вместе с тем в дальнейшей разработке нуждается целый ряд прикладных разделов, например, влияние на систему межклеточной сигнализации экзогенных вредных факторов. Одним из наиболее распространенных негативных экзогенных факторов является курение. В статье представлен обзор по проблеме влияния курения на нейроиммуноэндокринную систему.

Ключевые слова: нейроиммуноэндокринология, курение, поллютанты, преждевременное старение

LOCAL AND SYSTEMIC NEYROIMMUNOENDOKRINNYE SHIFTS UNDER THE INFLUENCE OF POLLUTANTS IN THE CONTEXT OF PREMATURE AGING: ANALYSIS OF PROBLEMS

¹Prashchayeu K.I., ²Ilmitski A.N., ¹Pavlova T.V., ¹Bashuk V.V., ¹Pavlova L.A.,
¹Sovenko G.N., ¹Chizhova M.A.

¹Belgorod State University, Belgorod, e-mail: prashchayeu@yandex.ru;

²Novopolotsk central city hospital, Novapoltsk, e-mail: a-ilmitski@yandex.ru

To date, accumulated a significant amount of data concerning not only the general biological aspects of neuroimmunoenocrinology but private matters – neuroimmunoenocrinology state regulation in individual nosological forms as well as in organs and organ systems. However, in the further development requires a series of applied sections for example the impact on the system of intracellular signaling of endogenous factors. One of the most common negative factors is smoking. An overview on the influence of smoking on the neuroendocrine system.

Keywords: neuroimmunoenocrinology, smoking, pollutants, premature aging

В настоящей статье мы представляем литературный научный обзор и собственный взгляд на проблему локальных и системных сдвигов в нейроиммуноэндокринной системе под влиянием поллютантов в контексте преждевременного старения населения.

Как известно, одним из главных поставщиков поллютантов является курение. Курение является одной из самых частых причин смерти, которую человек в силах предотвратить. Между тем в мире ежегодно табак уносит около 3 млн человеческих жизней. Курение четко связано с развитием рака легких, эмфиземы, хронического бронхита, стенокардии, инсульта, вызывает внезапную смерть, аневризму аорты и заболевания периферических сосудов, а также другую серьезную патологию внутренних органов. В сигаретном дыме находятся главные внешние поллютанты, которые отрицательно действуют абсолютно на все системы организма, вызывая в нем такие сдвиги, которые сходны с процессами преждевременного старения. Напри-

мер, сигаретный дым усиливает активность эластазы нейтрофилов, способствуя этим образованию неполноценного эластина. In vitro сигаретный дым блокирует поперечные связи в эластине. Хроническая ишемия дермы, вероятно, способствует повреждению эластических волокон, а также уменьшает синтез коллагена, что ведет к преждевременному старению и образованию морщин на лице. Эти изменения в эластических волокнах подобны изменениям, происходящим от воздействия солнечных лучей, с той лишь разницей, что у курильщиков они затрагивают сетчатый слой дермы, а не сосочковый.

В Международной классификации болезней X пересмотра курение определяется как «умственное и поведенческое расстройство, обусловленное использованием психоактивных соединений». Процесс формирования никотиновой зависимости может быть разделен на четыре стадии, в основе классификации находится количество выкуриваемых сигарет:

1-я стадия – эпизодическое курение, которое характеризуется выкуриванием 5–10 сигарет в неделю;

2-я стадия – ежедневное выкуривание более 5 сигарет, знаменует собой сформировавшуюся никотиновую зависимость;

3-я стадия – систематическое курение с умеренной степенью никотиновой зависимости, характеризуется увеличивающейся потребностью в курении, нарастанием количества выкуриваемых сигарет, стремлением к более крепкой никотиновой продукции;

4-я стадия – выраженная никотиновая зависимость с формированием болезней, ассоциированных с курением – хроническая обструктивная болезнь легких, разные формы ишемической болезни сердца, онкологическая патология.

Следует отметить, что клиницистам достаточно хорошо известно негативное воздействие курения на сердечно-сосудистую систему и высокий его вклад в развитие кардиальной патологии [1]. С позиций нейроиммуноэндокринологии этот вопрос все еще нуждается в уточнении.

Нейроиммуноэндокринология – это наука, которая возникла в начале XXI века, основанная на современных представлениях о том, что клетки трех основных регуляторных систем организма – нервной, иммунной и эндокринной – синтезируют идентичные сигнальные молекулы, которые обеспечивают межклеточные взаимодействия [1]. К таким молекулам относят пептидные гормоны, биогенные амины, полиненасыщенные жирные кислоты и прочие. Морфологическим субстратом такой общей регуляторной системы является нейроиммуноэндокринная система, в состав которой входят хорошо известная APUD-система, нейроны и иммунокомпетентные клетки. К настоящему времени накоплено значительное количество данных, касающихся не только общепатологических аспектов нейроиммуноэндокринологии, но и частных вопросов – состояния нейроиммуноэндокринной регуляции при отдельных нозологических формах, а также в рамках органов и систем органов. Вместе с тем в дальнейшей разработке нуждается целый ряд прикладных разделов, например, влияние на систему межклеточной сигнализации экзогенных вредных факторов. Дело в том, что, с одной стороны, накоплено достаточное количество фактов, свидетельствующих об их негативном вкладе на состояние межклеточной сигнализации, с другой – все еще делом будущего является выявление того, какие дозы и продолжительность действия экзогенных поллютантов влияют на сигнальные механизмы регуляции гоме-

остаза, какие именно компоненты загрязняющих факторов имеют те или иные эффекты. Несомненно, что одним из наиболее распространенных негативных экзогенных факторов является курение. Проблема влияния курения на нейроиммуноэндокринную систему вообще, а также в зависимости от стадии фактически не изучена. Этот пробел, с нашей точки зрения, в некоторой степени восполнит настоящий обзор.

Сигнальные молекулы, являющиеся объектом воздействия компонентов табачного дыма, расцениваются как важные предикторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Например, молекулы адгезии ICAM-I, VCAM-I, P-селектин и E-селектин являются независимыми факторами риска развития атеросклероза и ассоциированной с ним сердечно-сосудистой патологии. На донозологическом этапе выявлена однозначная статистически достоверная зависимость между уровнем растворимых форм молекул адгезии и курением, индексом массы тела, артериальным давлением, холестерином липопротеинов низкой плотности и общим холестерином. При этом наибольшее патогенетическое значение в последующем развитии сердечно-сосудистой патологии у здоровых лиц имеет повышенное содержание растворимых форм ICAM-I и E-селектина [5]. Здесь важна роль экзогенных факторов, особенно курения [2], которое, кроме того, вызывает увеличение в сыворотке крови уровней ряда других сигнальных молекул, таких как С-реактивный белок, фибриноген, гомоцистеин, креатинин, холестерин липопротеинов низкой плотности, аполипопротеин А-1 [7]. Курение является мощным фактором риска коронарной болезни сердца и атеросклероза, поскольку индуцирует агрегацию тромбоцитов и оксидативный стресс [6].

Под влиянием курения происходит увеличение количества CD4+ лейкоцитов, при этом CD4 + CD45RO + CD69 + Т-лимфоциты и CD4 + CD45RO + Т-лимфоциты являются наиболее чувствительными к длительному интенсивному курению и могут расцениваться как биомаркеры активного табакопотребления [8]. У курильщиков отмечается более высокое количество моноцитов и лейкоцитов. При никотиновой зависимости отмечается увеличение абсолютного количества активированных (CD16+/CD64+) моноцитов и (CD16+/CD14+) макрофагов и более высокое количество неактивированных моноцитов по сравнению с сопоставимыми группами некурящих лиц. При умеренном курении наблюдаются активация системы моноцитов и увеличение их адгезивной способности по отношению к эндо-

телию [9]. Сигаретный дым состоит из многих компонентов, в том числе р-бензперена, который ингибирует митогенный цикл Т-клеток, снижает продукцию антиатерогенного IL-2 [10].

Негативные последствия курения можно разделить на локальные (полость рта, воздухопроводящие пути и легкие) и системные.

Изучена экспрессия ICAM-I и S-селектина у курящих и некурящих пациентов в тканях десен. В то время как повышение общей концентрации этих сигнальных молекул на фоне курения является достоверно установленным фактом, то локальные изменения их синтеза пока изучены недостаточно. Была взята биопсия тканей десны у пациентов, страдающих периодонтитом, при этом одни (первая группа) курили, другие (вторая группа) не являлись потребителями табака. Выявлено, что при периодонтите концентрация сигнальных молекул в пораженных воспалением тканях была выше у пациентов второй группы; степень экспрессии ICAM-I и S-селектина в очагах воспаления не отличалась у пациентов первой и второй групп. На основании полученных данных авторы исследования делают вывод о том, что повышение экспрессии сигнальных молекул адгезии при курении происходит в большей степени на системном уровне по сравнению с тканями десен [4].

Под влиянием сигаретного дыма формируется хроническое воспаление верхних дыхательных путей, при этом у 20 % здоровых курильщиков могут иметь место явления нарушения бронхиальной проводимости, при этом повышается локальная концентрация провоспалительных цитокинов [6]. При воздействии компонентами табачного дыма на здоровые дыхательные пути в них развивается повышенная активность нейтрофилов и провоспалительные изменения, маркерами которых являются IL-6, IL-1 β , IL-6, -8, -10, -12, ICAM-I и VCAM-I, TNF- α . Вместе с тем известно, что на фоне курения не происходит повышения уровней маркеров локальной легочной активации моноцитов (неоптерин) и нейтрофилов (нейтрофильная эластаза) [10].

Важно отметить, что локальное повышение концентрации провоспалительных цитокинов происходит, в том числе, при пассивном курении [8].

Изучен воспалительный ответ эпителиальных клеток периферических воздухопроводящих путей 22 курильщиков в сравнении с 17 лицами, которые никогда не курили. Определялись уровни ICAM-I и IL-8. Выявлено, что на фоне курения отмечается повышение уровней этих сигнальных молекул, при этом их содержание увеличи-

валось пропорционально стажу курения. Состояние иммунного ответа клеток эпителия крупных бронхов в плане содержания провоспалительных сигнальных молекул у курильщиков и некурящих испытуемых в значительной степени не отличалось, выявлена достоверная взаимосвязь между курением, содержанием ICAM-I и IL-8 именно в мелких дыхательных путях [8].

В экспериментальных исследованиях на кроликах показано влияние никотина на синтез провоспалительных сигнальных молекул NF- κ B и ICAM-I. Кролики были разделены на две группы – «некурящая» контрольная и «курящая» опытная, при этом она разделена на две подгруппы по продолжительности курения соответственно 1 и 3 месяца. Выявлено, что процент клеток с содержанием ядерного NF- κ B в группе воздействия никотином был значительно выше по сравнению с особями группы контроля. Экспрессия ICAM-I в достоверной степени была выше на 3-м месяце курения по сравнению с кроликами, подвергавшимися воздействию никотина на протяжении 1 месяца. В целом экспрессия ICAM-I клетками крупных бронхов и мелкими бронхоальвеолярными образованиями была в достоверной степени более высокой в опытной группе. Таким образом, повышение синтеза сигнальных молекул хронического воспаления в связи с курением продолжительностью от 1 до 3 месяцев может приводить к провоспалительным изменениям на всех участках бронхиального дерева [9].

Выявлена разница между курящими и некурящими лицами в плане аккумуляции в легочных сосудах молекул адгезии, в частности, ICAM-I. Исследование заключалось в изучении биоптатов из стенки легочных сосудов, полученных при торакохирургическом вмешательстве. Выявлено, что степень концентрации является дозозависимой, влияние оказывает также продолжительность курения [9].

В биоптатах бронхиальной стенки бывших курильщиков при прекращении курения на протяжении 13 лет, страдающих хроническим бронхитом, имелось повышение количество макрофагов, IL-2R-позитивных клеток, ICAM-I-позитивных сосудов, увеличено было также количество E-селектина. Также отмечена повышенная концентрация нейтрофилов, TNF- α [3].

Стимуляция сигаретным дымом макрофагов вызывает усиление экспрессии TNF- α , что вносит значимый патогенетический вклад в развитие эмфиземы легких [10]. В легочном эпителии сигаретный дым вызывает экспрессию TNF- α , IL-1 β , IL-8 [3].

У курильщиков с легочной патологией отмечается более высокая концентрация провоспалительных цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха, в частности, это относится к IL-1 β , IL-6, -8, -10, а также TNF- α [3]. Выявлено, что локальное повышение концентрации ICAM-1 в бронхиальном дереве происходит под влиянием курения, но на уровень этой сигнальной молекулы не влияют такие экзогенные вредности, как керамическая и соляная пыль [9].

Обсуждая вопрос влияния других экзогенных экологических факторов на состояние локальной нейроиммуноэндокринной регуляции, следует заметить их немаловажное провоспалительное значение. Важными являются факторы загрязнения окружающей среды промышленными поллютантами и автомобильными выбросами, в частности, мелкодисперсная пыль, черный уголь, сульфаты. Специалисты Мичиганского университета (США) изучали взаимосвязь между содержанием этих компонентов в окружающем воздухе в городе Бостоне и уровнями ICAM-1, VCAM-1, фактора Виллибрандта. Выявлено, что степень загрязнения окружающей среды достоверно взаимосвязана с повышенным уровнем сигнальных молекул хронического иммунного воспаления. Особую статистическую значимость приобрела зависимость между высоким содержанием VCAM-1 и отсутствием в анамнезе приема статинов, курение, а также наличие сахарного диабета второго типа [9].

Известно, что поллютанты воздействуют не только на дыхательные пути, но и активируют системные воспалительные реакции. Это подтверждают исследования иммунных реакций у активных и пассивных курильщиков. Выявлено, что у пассивных курильщиков по сравнению с абсолютно некурящими лицами имеются достоверные изменения в системе лейкоцитов: увеличено содержание гранулоцитов, лимфоцитов, Т-клеток, а также отмечено достоверное повышение уровня растворимых молекул адгезии и иммуноглобулинов – Ig M и Ig G. При вдыхании отходов деятельности дизельного мотора и окислов азота выявлены аналогичные изменения иммунной деятельности.

Таким образом, указанное направление – воздействие поллютантов на дыха-

тельную и иммунную систему, является перспективным и актуальным в условиях высокого распространения пассивного курения и ухудшения экологической ситуации в контексте изучения проблемы преждевременного старения населения [2].

Список литературы

1. Пальцев М.А., Кветной И.И. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2006. – 384 с.
2. Bergmann S, Siekmeier R, Mix C, Jaross W. Even moderate cigarette smoking influences the pattern of circulating monocytes and the concentration of sICAM-1. *Respir Physiol.* – 1996 Dec. – №114(3). – P. 269-75.
3. Demirjian L, Abboud RT, Li H, Duronio V. Acute effect of cigarette smoke on TNF-alpha release by macrophages mediated through the erk1/2 pathway. *Biochim Biophys Acta.* – 2006 Jun. – №1762(6). – P. 592-7. Epub 2006 May
4. Fraser HS, Palmer RM, Wilson RF, Coward PY, Scott DA. Elevated systemic concentrations of soluble ICAM-1 (sICAM) are not reflected in the gingival crevicular fluid of smokers with periodontitis // *J Dent Res.* – 2001 Jul. – №80(7). – P. 1643-7.
5. Miller EA, Pankow JS, Millikan RC, Bray MS, Ballantyne CM, Bell DA, Heiss G, Li R. Glutathione-S-transferase genotypes, smoking, and their association with markers of inflammation, hemostasis, and endothelial function: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Atherosclerosis.* – 2003 Dec. – №171(2). – P. 265-72.
6. Ozguner F, Koyu A, Cesur G. Active smoking causes oxidative stress and decreases blood melatonin levels. *Toxicol Ind Health.* – 2005 Mar. – №21(1-2). – P. 21-6.
7. Palmer RM, Stapleton JA, Sutherland G, Coward PY, Wilson RF, Scott DA. Effect of nicotine replacement and quitting smoking on circulating adhesion molecule profiles (sICAM-1, sCD44v5, sCD44v6). *Eur J Clin Invest.* – 2002 Nov. – №32(11). – P. 852-7.
8. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, Okada Y, Yamasawa F, Umeda A. Increased expression of inflammatory mediators in small-airway epithelium from tobacco smokers // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2000 May. – №278(5). – P. L906-13.
9. Ueno H, Pradhan S, Schlessel D. Nicotine enhances human vascular endothelial cell expression of ICAM-1 and VCAM-1 via protein kinase C, p38 mitogen-activated protein kinase, NF-kappaB, and AP-1 // *Cardiovasc Toxicol.* – 2006. – №6(1). – P. 39-50.
10. Wang Y, Wang L, Ai X. Nicotine could augment adhesion molecule expression in human endothelial cells through macrophages secreting TNF-alpha, IL-1beta. *Int Immunopharmacol.* – 2004 Dec. – №15 4(13). – P. 1675-86.

Рецензенты:

Кветной И.М., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург;

Трясучев П.М., д.м.н., профессор-консультант поликлиники ОАО «Полимир» концерна «Белнефтегаз», г. Новополюцк.