

УДК 577.612.57.032

## ВЗАИМОРЕГУЛЯЦИЯ РАЗВИТИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ

© 2010 г. Л. А. Захарова

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН*

*119334 Москва, ул. Вавилова, д. 26*

*E-mail: zakharova-l@mail.ru*

Поступила в редакцию 01.02.10 г.

Окончательный вариант получен 19.02.10 г.

Взаимные регуляторные влияния иммунной и нейроэндокринной систем на их становление и функционирование осуществляются на протяжении всего периода жизни. На разных этапах онтогенеза функции этих систем различны. В перинатальном онтогенезе гормоны, нейропептиды и нейромедиаторы контролируют процессы роста и дифференцировки различных тканей плода, в том числе и лимфоидной. В постнатальный период их функции заключаются, в основном, в поддержании гомеостаза иммунной системы в ответ на изменения окружающей среды. В свою очередь медиаторы иммунной системы, такие как цитокины, синтез которых усиливается при воспалении, а также тимические пептиды, программируют развитие нейроэндокринной системы плода. Перинатальный период является критическим для окончательного формирования функций этих систем. Изменения, вызванные неблагоприятными факторами окружающей среды на этом этапе в одной из взаимодействующих систем, обычно влекут изменения на длительный срок в других развивающихся системах. Пластичность физиологических систем в перинатальном развитии позволяет адаптироваться организму к изменившимся условиям. Однако эти изменения могут лимитировать физиологические функции во взаимодействующих системах и индуцировать развитие различных патологий в постнатальной жизни.

*Ключевые слова:* онтогенез, перинатальное программирование, эпигенетическая регуляция, нейроэндокринная и иммунная системы, гормоны, нейромедиаторы, цитокины воспаления, тимические пептиды.

Одним из главных факторов, обеспечивших прогресс биологии и медицины во второй половине XX и начале XI вв., является взаимопроникновение научных дисциплин, развивавшихся ранее несколько обособленно. Характерным примером подобной интеграции может служить появление самостоятельного научного направления – нейроиммунологии, развивающейся на стыке нейробиологии и иммунологии. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что иммунная и нейроэндокринная системы оказывают взаимное регуляторное влияние не только в половозрелом возрасте, как это считалось ранее, но и на протяжении всего периода жизни, начиная с эмбрионального развития (Provinciali, Fabris, 1991; Mucchegiani et al., 2006; Barnard et al., 2008). В постнатальном онтогенезе гормоны, нейропептиды и нейромедиаторы участвуют в основном в регуляции иммунитета, стимулируя или подавляя иммунные реакции. В перинатальном развитии нейроэндокринная система, взаимодействуя с иммунной, осуществляет не только регуляторные, но и морфогенетические функции (Афанасьева и др., 2009; Buznikov et al., 1999). Поэтому нарушения нормальных нейроиммунных

взаимодействий в ранние периоды онтогенеза формируют предрасположенность организма к целому ряду патологий, которые проявляются у потомков в постнатальной жизни (Welberg, Seckl, 2001; Langley-Evans, 2006).

В постнатальном онтогенезе млекопитающих нейроэндокринная и иммунная системы проявляют ряд общих свойств. Фенотипически различающиеся клетки этих систем способны отвечать на большое разнообразие сигналов, получать и передавать возбуждающие и тормозные сигналы, обладают памятью. Клетки обеих систем синтезируют большое количество общих регуляторных молекул и экспрессируют близкородственные или идентичные рецепторы для их связывания (Besedovsky, del Rey, 1996; Sternberg, 1997; Haddad et al., 2002). Индивидуальные особенности развития нервной системы в значительной степени контролируются теми же механизмами, которые обеспечивают иммунные реакции. Таким образом, тесная связь между нейроэндокринной и иммунной системами прослеживается как в фило-, так и онтогенезе.

### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГОРМОНОВ И ПЕПТИДОВ ТИМУСА В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА

Развитие иммунной системы млекопитающих коррелирует с развитием нервной системы, и к рождению степень их зрелости у различных видов не одинакова. Наиболее развиты эти системы у человека и свиньи, менее — у грызунов (Provinciali, Fabris, 1991). Несмотря на формирование взаимодействий нейроэндокринной и иммунной систем уже в эмбриогенезе, их функциональная активность у новорожденных всех видов значительно ниже, чем у половозрелых особей. Перинатальный период онтогенеза является критическим для окончательного развития этих систем. На разных этапах онтогенеза гормоны неодинаково влияют на развитие и функционирование иммунной системы. Неонатальная тироидэктомия крыс приводит к снижению массы тимуса, изменению его структуры и подавлению тимусзависимых функций. Тироидэктомия половозрелых особей подобных эффектов не вызывает: животные остаются относительно здоровыми длительное время, а незначительное подавление гуморального и клеточного иммунитета наблюдается лишь через 45–60 сут после операции. Тироксин (Т4) корригирует вызванные тироидэктомией нарушения как у новорожденных, так и половозрелых животных (Fabris et al., 1995).

Воздействия стресса в разные периоды онтогенеза на мышью с врожденным дефицитом пролактина (*dw/dw*), тироидостимулирующего гормона, гормона роста и инсулиноподобного ростового фактора (ИРФ-I) вследствие мутации в гене, кодирующем транскрипционный фактор *pit-1*, неоднозначны (Li et al., 1990; Dorshkind, Horseman, 2000). Содержание этих мышей в нестандартных условиях вивария или отнятие от матери на 21-е сут после рождения вызывает у них гипоплазию тимуса и снижение уровня тимических пептидов, тогда как хороший уход и отнятие от груди на 30-е сут не приводят к подобным нарушениям (Cross et al., 1992).

Неонатальная адреналэктомия мышей является причиной замедленного развития тимусзависимого гуморального ответа, в то время как аналогичная операция у 20-суточных мышей не оказывает подобного эффекта, а проведенная в более поздний период стимулирует иммунный ответ (Fabris, 1981).

Для развития эндокринного дисбаланса немаловажным является также время удаления тимуса — центрального органа иммунной системы. Тимэктомия самцов крыс, проведенная в 1-ые сут после рождения, вызывает снижение массы надпочечников, а проведенная на 3-и сут приводит к гипертрофии и гиперплазии надпочечников. Увеличение массы надпочечников у самцов наблюдается на 50-е сут, а у самок — на 90-е сут после тимэктомии (Deschaux et al., 1979; Farookhi et al., 1988). Кастрация в 2-недельном возрасте самцов мышей линии

NZB/NZW, у которых к 8–14 мес жизни развивается летальный гломерулонефрит, вызывает более быструю гибель животных от аутоиммунного заболевания по сравнению с кастрацией в 5-недельном возрасте. Эффекты не проявляются, если кастрировать мышей в возрасте 14–15 нед (Roubinian et al., 1978; Provinciali, Fabris, 1991).

Таким образом, гормональная гиподисфункция эндокринных желез или тимуса в раннем онтогенезе вызывает необратимые или длительно протекающие структурные и функциональные изменения в иммунной и нейроэндокринной системах, тогда как в более поздний постнатальный период это вызывает кратковременное и обратимое действие.

### ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ, НЕЙРОПЕПТИДОВ И МОНОАМИНОВ НА РАЗВИТИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Согласно современным представлениям, в раннем онтогенезе гормоны и нейропептиды стимулируют рост и дифференцировку различных тканей плода, в том числе и лимфоидную. Их дефицит или избыток вызывают изменения в первичных органах иммунной системы (тимусе и костном мозгу), что впоследствии приводит к нарушениям во вторичных лимфоидных органах (селезенке, лимфатических узлах). Так, тироидные гормоны необходимы для развития Т-лимфоцитов в тимусе и В-лимфоцитов в костном мозгу. У мышей с гипотирозидизмом, вызванном мутацией в гене *hyt*, (мышь *hyt/hyt*), и с мутацией гена, кодирующего экспрессию рецептора к тироидному гормону (TR $\alpha$ ), подавлен лимфопоэз Т- и В-лимфоцитов (Dorshkind, Horseman, 2000). Введение таким животным Т4 восстанавливает лимфопоэз. Недостаток тироидных гормонов вызывает задержку роста плода с редукцией мышечной массы, а также изменения в развитии нервной системы, кожи, легких и скелетных мышц. Предполагается, что тироидные гормоны модулируют синтез ИРФ-I и опосредованно влияют на рост и дифференцировку специализированных тканей плода (Fowden, Forhead, 2004). Их функции реализуются через специфические рецепторы, наличие которых обнаружено в ядрах эпителиальных клеток тимуса и стромальных клетках костного мозга (Villa-Verde et al., 1992; Dorshkind, Horseman, 2000).

Эффекты пролактина, гормона роста, инсулина и ИРФ-I на развитие и функционирование иммунной системы также неспецифичны (Dorshkind, Horseman, 2000). Их недостаток приводит к задержке роста плода. Дефицит тимоцитов, вызванный стрессом, может быть восстановлен введением гормона роста и ИРФ-I. Гормон роста, подобно тироидным гормонам, индуцирует синтез ИРФ-I, через который он, по-видимому, и реализует свой эффект (Savino, 2007). Клетки костного мозга и тимуса нормально развивающихся животных синтезируют

пролактин и гормоны роста, а также экспрессируют рецепторы к ним (Dardenne et al., 1991; Gagnerault et al., 1996; McAveney et al., 1996). Таким образом, они могут осуществлять аутокринную или паракринную регуляцию лимфопоэза в этих органах.

Роль фетальных глюкокортикоидов (ГК) в контроле тканевого роста при низких концентрациях незначительна по сравнению с другими гормонами, тогда как повышенные концентрации вызывают задержку роста плода. Основная их функция заключается в дифференцировке различных тканей плода (Muglia et al., 1995). Они стимулируют морфологические и функциональные изменения в этих тканях, а также активируют многие биохимические процессы, которые необходимы в постнатальной жизни (Fowden, Forhead, 2004). Хотя ГК необходимы для нормального развития плода млекопитающих, их роль в развитии иммунной системы еще до конца не определена. В условиях пренатального дефицита циркулирующего гормона в результате адrenaлэктомии беременных крыс в тимусе 15-дневных плодов ускоряется дифференцировка Т-лимфоцитов и снижается их численность. Процессы дифференцировки сопровождаются увеличением числа клеток, идущих в апоптоз, и ранней миграцией Т-лимфоцитов в селезенку. Введение ГК нормализует эти дефекты (Sacedón et al., 2000). После 18-го дня эмбрионального развития, когда начинается устанавливаться взаимосвязь иммунной системы с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС), развитие Т-лимфоцитов нормализуется. В отсутствие ГК наряду с дифференцировкой Т-лимфоцитов в тимусе нарушается созревание эпителиальных и дендритных клеток, играющих ключевую роль в развитии тимоцитов.

Одним из нейропептидов, участвующих во взаимодействиях нейроэндокринной и иммунной систем, является аргинин-вазопрессин (АВП), который начинает синтезироваться в гипоталамусе и секретироваться в кровь еще в пренатальном онтогенезе (Rundle, Funder, 1988). Его синтез в гипоталамусе отсутствует у крыс Brattleboro в результате точечной мутации гена АВП, в связи с чем он практически не обнаруживается в крови. В то же время благодаря различиям в посттранскрипционных механизмах синтез АВП сохраняется в тимусе, половых железах и надпочечниках (Kasson, Hsueh, 1986; Markwick et al., 1986). Однако синтез АВП на периферии не компенсирует отсутствие циркулирующего нейропептида. В условиях дефицита АВП у крыс Brattleboro развиваются существенные морфофункциональные отклонения в системе иммунитета: ускорение возрастной инволюции тимуса и селезенки, снижение количества лимфоцитов в крови, подавление клеточного и гуморального иммунитета, подавление функциональной активности макрофагов (Захарова и др., 2001; Хегай и др., 2003; Афанасьева и др., 2008). Изменения в тимусе касаются, прежде всего, мозгового вещества и, по всей

видимости, отражаются на ключевых для функционирования иммунной системы процессах селекции Т-лимфоцитов. Очевидно, что наблюдаемые изменения в иммунной системе не обусловлены быстрым эффектом АВП. Длительное системное введение АВП половозрелым крысам Brattleboro нормализует у них водно-солевой баланс, но не влияет на иммунитет и функцию надпочечников (Yirmiya et al., 1989). Таким образом, дефицит АВП в онтогенезе приводит к необратимым изменениям в иммунной системе.

Важной сигнальной молекулой во взаимодействии нейроэндокринной и иммунной систем является нейропептид гипоталамуса гонадотропин-рилизинг гормон (ГРГ) (Marchetti et al., 1998). Первоначально ГРГ рассматривали исключительно как гормон, контролирующий репродуктивную функцию организма. ГРГ регулирует секрецию передних долей гипофиза лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, которые в свою очередь регулируют секрецию половых гормонов. Однако в дальнейших исследованиях было показано, что ГРГ участвует в регуляции клеточного и гуморального иммунитета на разных этапах онтогенеза. Пренатальная блокада синтеза ГРГ или его рецепторов у крыс приводит к подавлению пролиферативного ответа тимоцитов плода после их активации митогеном. Внутривентрикулярное введение ГРГ плодам крыс нормализует сниженный иммунный ответ (Захарова и др., 2000; Zakharova et al., 2005). Неонатальная блокада синтеза ГРГ или его рецепторов у крыс и приматов вызывает снижение количества лимфоцитов в тимусе, селезенке и крови, подавление гуморального и клеточного иммунитета. Развитие нормального иммунного ответа у крыс восстанавливается только к 4-му мес жизни, а у обезьян — к 5-летнему возрасту (Morale et al., 1991; Gould et al., 1998). Предполагается, что ГРГ действует на предшественники лимфоцитов, и при его дефиците или высоких концентрациях замедляется или подавляется их дифференцировка в первичных лимфоидных органах, что является причиной снижения количества дифференцировавшихся лимфоцитов во вторичных лимфоидных органах (Rao et al., 1995). ГРГ может реализовывать свои эффекты через рецепторы эпителиальных клеток тимуса, которые синтезируют тимические пептиды, включающиеся в созревание Т-лимфоцитов, а также через рецепторы лимфоцитов, регулируя их численность (Sakabe et al., 1996; Jacobson et al., 1998). Наряду с гипоталамусом ГРГ синтезируется в тимусе плодов, и достаточно высокие концентрации этого гормона обнаружены в сыворотке крови, тогда как в крови взрослых крыс он практически отсутствует (Zakharova et al., 2005). Таким образом, в перинатальном онтогенезе ГРГ может контролировать развитие иммунной системы через ГГНС, а также осуществлять аутокринную или паракринную регуляцию.

В раннем онтогенезе наряду с другими половые гормоны контролируют развитие, дифференцировку и функционирование различных систем организма, включая иммунную. Введение эмбрионам птиц (цыплят или перепелов) тестостерона или эстрогенов и их дериватов вызывает нарушения в развитии тимуса и бурсы. Происходит атрофия бурсы, лимфоидная ткань в фолликулах замещается фиброзной, в тимусе нарушается развитие стромальных элементов, создающих микроокружение для созревания лимфоцитов (Razia, Maegawa, 2006). Единственная инъекция эстрогена (estradiol benzoate) мышам-самкам приводит к гипотрофии тимуса и снижению уровня тимических пептидов в крови (Allen, 1984). С другой стороны, препубертатная кастрация мышей-самцов вызывает гипертрофию тимуса, увеличение количества тимоцитов, усиление реакции отторжения трансплантата. Эти параметры нормализуются после введения самцам андрогенов (Castro, 1976). Рецепторы к эстрогенам (ER $\alpha$  и ER $\beta$ ) и андрогенам в тимусе и гипоталамусе экспрессируются уже в пренатальном развитии, их уровень увеличивается к рождению (Sakabe et al., 1996; Staples et al., 1999). Кроме того, эстрогены участвуют в развитии костной ткани и костного мозга. Они контролируют дифференцировку остеокластов, мезенхимных стволовых клеток и миелопоэз в костном мозгу (Hong et al., 2006; Carreras et al., 2008).

Моноамины также являются регуляторами развития различных тканей плода. Известно участие серотонина в процессах гастрюляции и нейруляции, а также его морфогенетическое влияние на формирование лицевого черепа и сердца у млекопитающих (Buznikov et al., 1999). Пренатальный дефицит серотонина приводит к существенным изменениям в Т- и В-системах иммунитета у половозрелых потомков. У них наблюдается снижение количества отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов, также увеличение количества В-лимфоцитов и усиление гуморального иммунитета (Афанасьева и др., 2009). В то же время при дефиците серотонина у половозрелых особей эти эффекты носят обратимый и кратковременный характер. Наблюдаемые изменения в функционировании иммунной системы могут быть связаны с тем, что пренатальный дефицит серотонина вызывает морфогенетические изменения стромальных элементов тимуса и костного мозга, создающих микроокружение лимфоцитам. Кроме того, недостаток серотонина может опосредованно влиять на развитие иммунной системы через стойкие изменения в нервной системе. Известно, что в эмбриональном развитии серотонин включается в дифференцировку структур мозга, которые у взрослых животных получают серотонинергическую иннервацию (Butkevich et al., 2003). Показано, в частности, что серотонин контролирует у плодов крыс миграцию нейронов, продуцирующих ГРГ, а пренатальный его дефицит вызывает повышение содержания мРНК вазоактивного интестинального пеп-

тида в гипоталамусе плодов (Ugryumov et al., 1994; Pronina et al., 2003).

Наряду с серотонином в становлении иммунной системы принимают участие и катехоламины (Bernabe et al., 1996). Пренатальный дефицит катехоламинов отражается на развитии Т-клеточного звена иммунитета и, как следствие, у половозрелых потомков клеточный иммунитет подавляется. В отличие от плодов их дефицит у половозрелых особей не оказывает никакого влияния на гуморальный и клеточный иммунитет (Афанасьева, 2009). Катехоламины имеют, по-видимому, особую значимость именно в развитии иммунной системы плода. Преобладающими катехоламинами в крови и в мозгу плодов являются L-ДОФА и дофамин, тогда как уровень норадреналина и адреналина у них значительно ниже (Мельникова и др., 2006; Peleg et al., 1984). Вероятно, именно L-ДОФА и дофамин ответственны за обнаруженные эффекты. Об этом свидетельствует и отсутствие нарушений в развитии иммунной системы у мышей с нокаутом гена дофамин- $\beta$ -гидроксилазы, необходимой для синтеза норадреналина и адреналина (Alaniz et al., 1999).

Таким образом, нейропептиды, гормоны и нейромедиаторы, участвующие в регуляции определенной функции организма в постнатальный период, влияют на становление этой функции в перинатальном онтогенезе. Их действие на иммунную систему в разные периоды онтогенеза неспецифично. В раннем развитии они являются модуляторами процессов роста и дифференцировки лимфоидной ткани, тогда как в постнатальной жизни участвуют в поддержании гомеостаза иммунной системы в ответ на изменения окружающей среды или вызванную стрессом иммуносупрессию.

#### ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ И ПЕПТИДОВ ТИМУСА НА РАЗВИТИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Иммунная система в свою очередь оказывает регуляторное влияние на формирование и функционирование нейроэндокринной системы, однако данных о роли медиаторов иммунной системы в развитии нервной и эндокринной систем накоплено незначительное количество. Это связано, главным образом, с отсутствием адекватных экспериментальных моделей. Известно, что пренатальная стимуляция иммунной системы бактериальными эндотоксинами или провоспалительными цитокинами изменяет ответ ГГНС на стресс, экспрессию цитокинов в мозгу плода, дифференцировку дофамин- и серотонинергических нейронов (Urakubo et al., 2001; Wang et al., 2009). Пренатальный дефицит тимических пептидов приводит к гормональному дисбалансу (Goya et al., 1995; Inomata et al., 1996). Эти изменения отражаются на развитии нейроэндокринной системы, что увеличивает риск возникновения у потомков метаболических, неврологиче-

ских и психических заболеваний в отдаленные периоды.

В качестве экспериментальной модели в решении этой проблемы в основном использовались мутантные бестимусные или неонатально тимэктомизированные животные (мыши и крысы). Однако согласно данным, накопленным к настоящему времени, в развитие нейроэндокринной системы могут включаться не только тимические пептиды, но и так называемые провоспалительные цитокины, экспрессия которых увеличивается под воздействием вирусной или бактериальной инфекции. Еще в 50-х гг. прошлого столетия для активации иммунной системы и имитации всех стадий воспалительного процесса без заражения организма потенциально опасными бактериальными инфекциями применяли бактериальные эндотоксины, в частности липополисахарид (ЛПС) (Bennett, Beeson, 1950). Позже эта модель стала широко использоваться для изучения механизмов, определяющих влияние бактериальной инфекции и сепсиса на нейроэндокринные процессы у млекопитающих (Tilders et al., 1994). ЛПС является основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий, повышающим синтез и секрецию цитокинов не только в иммунной системе, но и в мозгу плода. Основными провоспалительными цитокинами, участвующими в реализации эффекта ЛПС на нервную систему, являются интерлейкины (ИЛ) — ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ) (Liverman et al., 2006). В мозгу плодов крысы экспрессия ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  наблюдается уже через 1 ч после введения ЛПС беременным самкам. Максимальный их уровень отмечается в 1-е сут постнатального развития (Cai et al., 2000). Предполагается, что провоспалительные цитокины являются связующим звеном между внутриматочной инфекцией матери в пренатальный период и последующим нарушением мозговой деятельности плода. В наибольшей степени эти цитокины поражают белое вещество мозга плода, что приводит к развитию церебрального паралича у новорожденных крыс и характерных признаков шизофрении у половозрелых потомков (Yu et al., 2004; Ashdown et al., 2006). Они действуют либо непосредственно на нервную систему, либо опосредованно, индуцируя синтез или секрецию простагландинов, нейропептидов, катехоламинов (Karsch et al., 2002; He et al., 2003).

Пренатальное инфицирование плодов крыс ЛПС вызывает снижение количества дофаминергических нейронов в черной субстанции и серотонинергических нейронов ядер шва. В результате этих нарушений в постнатальной жизни синтез дофамина и серотонина по сравнению с нормальными животными у них снижается, а провоспалительных цитокинов, особенно ФНО $\alpha$ , — повышается (Zhu et al., 2007; Wang et al., 2009). Предполагается, что инфицирование матери ЛПС приводит к подавлению

нию в глиальных клетках секреции глутатиона, обладающего антиоксидантными свойствами, к гибели дофаминергических нейронов и развитию болезни Паркинсона (Zhu et al., 2007). Получены также данные о влиянии ЛПС на ГРГ-систему новорожденных (Li et al., 2007). Неонатальная стимуляция иммунной системы крыс ЛПС изменяет чувствительность ГРГ-системы и стресс-реакции у половозрелых потомков. Этот эффект опосредован кортикотропин-релизинг гормоном и его рецептором в срединной преоптической области мозга.

Следует отметить, что исследования по этой тематике единичны и активно начали развиваться только в последние годы. Роль иммунитета в становлении и функционировании нейроэндокринной системы наиболее полно продемонстрирована в исследованиях по влиянию тимуса и продуцируемых в нем пептидов на ГНС и репродуктивную систему. После пренатальной тимэктомии приматов и неонатальной тимэктомии крыс у самок подавлен оогенез, снижены масса яичников и надпочечников, снижено содержание гипофизарных и циркулирующих гонадотропинов (Healy et al., 1985; Farookhi et al., 1988). Неонатальная тимэктомия вызывает нарушения также в репродуктивной системе самцов. Эффект тимэктомии проявляется в отдаленный период времени. На 60–90-е сут после тимэктомии у самцов крыс снижается уровень лютеинизирующего гормона и пролактина, а спустя 130–170 сут наблюдается тестикулярная атрофия, гипертрофия  $\beta$ -клеток гипофиза, лимфоидная инфильтрация в гипофизе, щитовидной железе и в простате (Farookhi et al., 1988). Задержка полового созревания, снижение числа фолликулов и уровня эстрогенов в крови наблюдаются не только после неонатальной тимэктомии мышей, но и после тимэктомии, проведенной на 10-е сут после рождения. Тимический пептид тимулин корректирует эти нарушения и не влияет на секрецию эстрогенов у нормальных мышей (Garcia et al., 2000).

В отсутствие тимуса у мутантных бестимусных мышей (*nu/nu*) происходят нарушения не только в иммунной, но и в нейроэндокринной и репродуктивной системах. Эмбриональное развитие тимуса у этих мышей зависит от гена *Foxn1*, расположенного в 11-й хромосоме и состоящего из 9 экзонов, один из которых некодирующий. В этом гене выявлено шесть спонтанных мутаций (Mecklenburg et al., 2005). До 11-го эмбрионального дня их тимус развивается нормально, а далее его архитектура нарушается и, следовательно, нарушается дифференцировка эпителиальных клеток тимуса и заселение лимфоидными предшественниками.

Изменения, наблюдаемые в репродуктивной системе мутантных бестимусных мышей, подобны изменениям неонатально тимэктомизированных животных (Goya et al., 2001). Кроме того, у них подавлена функциональная активность щитовидной

железы: снижен уровень тиротропина и триодтиронина в крови. Железа уменьшена в размере, значительно снижен размер клеток и количество дифференцированных фолликулов (Inomata et al., 1996). Уменьшен размер ацидофильных и базофильных клеток аденогипофиза, снижены синтез гормона роста, пролактина, лютеинизирующего и фолликулстимулирующего гормонов (Goza et al., 1995). Надпочечники увеличены в размере, повышена их функциональная активность: увеличен уровень кортикостероидов (Pierpaoli, Besedovsky, 1975). Тимические пептиды, в частности тималин, корректируют эти нарушения (García et al., 2000). Неонатальная генная терапия тимулином у бестимусных мышей нормализует сниженный уровень тималина и гонадотропинов в крови половозрелых мышей (Goza et al., 2007). Тимулин и его аналоги модулируют также сенсорные функции периферической нервной системы. В высоких концентрациях он оказывает анальгезирующий эффект, тогда как в низких индуцирует гипералгезию, опосредованную простагландином E<sub>2</sub>, провоспалительными цитокинами и фактором роста нервов (Safieh-Garabedian et al., 1999). Таким образом, тимус является не только центральным органом иммунной системы, но и играет важную роль в развитии и функционировании нервной и эндокринной систем.

Анализ представленных данных свидетельствует, что пренатальное инфицирование плода или дефицит пептидов тимуса в раннем онтогенезе отражаются на формировании различных структур мозга и эндокринных органов и имеют отдаленные неблагоприятные последствия в их функционировании.

#### ПРЕНАТАЛЬНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ФУНКЦИЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ

С помощью многочисленных экспериментальных и эпидемиологических данных доказано, что существенное влияние на взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем в перинатальном онтогенезе оказывают неблагоприятные факторы окружающей среды, связанные с неправильным питанием и поведением матери во время беременности и кормления ребенка. Классическими факторами риска являются пренатальный стресс, курение, алкоголь, наркотики, антибиотики, диета, инфицирование, сниженная психическая активность. В то же время предполагается, что для полноценного функционирования иммунной и нейроэндокринной систем необходим контакт новорожденного с чужеродными антигенами. У мышей, содержащихся в первые недели жизни в стерильных условиях, подавлены функции щитовидной железы, надпочечников и репродуктивной системы (Shinoda et al., 1980). Их потомство имеет высокую эмбриональную смертность и отставание в весе по сравнению с нормальными особями. Бактериаль-

ное заражение этих мышей стимулирует рост плодов и нормализует подавленную репродуктивную функцию у самок и самцов (Shimizu et al., 1998).

Согласно современным представлениям, иммунная и нейроэндокринная системы отвечают на воздействия окружающей среды в процессе развития. Изменения, возникшие в одной из этих систем, могут вызвать нарушения в развитии других. Концепция негенетических факторов, действующих в ранние периоды жизни на развивающийся организм и организующих структуру и функции систем, известна как перинатальное программирование (Welberg, Seckl, 2001). Перинатальное программирование – это следствие врожденной способности развивающихся тканей к адаптации в условиях, которые преобладают в раннем развитии, характерное почти для всех клеточных типов и всех органов (Langley-Evans, 2006). Процесс, известный как перинатальное программирование, правильнее представлять фенотипической индукцией, поскольку программирование предполагает включение и детерминированность генов в развитие плода (Burdge et al., 2007).

Биологическая цель раннего программирования еще до конца не ясна. Индуцированные фенотипические свойства определяют способность организма плода отвечать нормальной реакцией на изменения окружающей среды. В связи с этим здоровье индивидуума после рождения зависит от его способности развивать соответствующий ответ на эти изменения. Такая пластичность многих физиологических систем в пренатальном развитии позволяет организму бороться с неблагоприятными факторами и способствует выживанию плода в изменившихся условиях (Welberg, Seckl, 2001). Изменения в окружающей среде могут лимитировать физиологические функции и индуцировать развитие различных патологий в отдаленные периоды жизни (Karoor et al., 2008). Предполагается, что информация об индуцированных изменениях в развитии плода и его способности адаптироваться к этим изменениям позволяет предсказывать возможность возникновения метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний в постнатальной жизни (Langley-Evans, 2006).

Согласно последним данным, в раннем развитии плода окружающая среда изменяет эпигенетическую регуляцию специфических генов, а следовательно, и фенотип. Фенотипические изменения у плода вызывают стабильные длительно текущие изменения генной транскрипции. В результате изменяются процессы, контролирующие метаболическую и гомеостатическую способности, меняется структура тканей. Впоследствии это может привести к изменениям в локализации стволовых клеток различного происхождения, а также в скорости и числе митозов, в степени апоптоза и/или к различиям в экспрессии генов, которые кодируют ключе-

вые структурные белки. Все эти процессы гипотетически объясняют клеточные и молекулярные различия между структурой тела и метаболической способностью отдельных индивидуумов (Burdge et al., 2007).

Важными процессами программирования в раннем развитии являются эпигенетические механизмы, включающие метилирование ДНК или ацетилирование гистонов (Lillycrop et al., 2007). Отклонения в этих процессах меняют экспрессию генов у плода, что в свою очередь приводит к изменениям клеточной и тканевой дифференцировки, а также их функционирования в процессе развития, которые сохраняются и в дальнейшей жизни.

В 1990-х гг. Баркер с соавт. (Barker et al., 1993) предложили оригинальную концепцию возникновения заболеваний у взрослых индивидуумов, обусловленных внутриутробным развитием плода. В настоящее время она известна как концепция здоровья или возникновения заболеваний в постнатальной жизни, зависящих от развития плода (Langley-Evans, 2006). Согласно этой гипотезе, на рост и развитие плода влияет качество, количество и время употребления пищи матери во время беременности. Пищевое воздействие на развивающийся плод известно как пищевое или метаболическое программирование (Barker, 2004). Наибольшая чувствительность организма плода наблюдается к таким пищевым факторам, как аминокислоты, фолиевая кислота, витамины В6 и В12. В перинатальном развитии, когда все эндокринные железы уже начинают функционировать, пищевые воздействия изменяют концентрации анаболических (инсулин, ИРФ-I, ИРФ-II, тироидные гормоны) и катаболических (гормон роста, катехоламины, кортизол) гормонов. Эти гормоны играют ключевую роль в регуляции роста и развития специализированных тканей плода, а при изменении их концентрации оказывают тератогенный эффект (Fowden, Forhead, 2004; De Moura et al., 2008; Csaba et al., 2009).

Недоедание матери во время беременности (употребление обедненной белками пищи) связывают с низким весом ребенка при рождении и увеличением риска смертности от врожденных заболеваний сердца, подъемом кровяного давления, метаболических синдромов, обструктивных легочных заболеваний, аллергических заболеваний (астма), почечной недостаточности, репродуктивной дисфункции в постнатальной жизни (Barker, 2004). Кроме того, низкий вес новорожденного может являться фактором риска нейрональных расстройств, таких как аутизм, и психопатологий, таких как депрессия, а возможно, и суицид (Barker et al., 1995; Burd et al., 1999).

Сильным стимулом, меняющим гомеостаз организма, является пренатальный стресс (Welberg, Seckl, 2001; Cottrell, Seckl, 2009). Нейроэндокринно-иммунные взаимодействия представляют собой

основной механизм развития стресс-реакции и служат одновременно его главной мишенью. Выделяемые в ответ на стресс ГК защищают организм от неблагоприятных воздействий окружающей среды блокадой потенциально вредных для иммунной системы и других стресс-реактивных систем организма реакций. Подобно ответу взрослых, они регулируют свою собственную секрецию отрицательной обратной связью через гипоталамус и гипофиз, подавляя синтез и секрецию нейропептидов и гормонов стресса, и таким образом ограничивают ответ на стресс. В то же время пренатальный стресс или введение плодам крыс дексаметазона программируют развитие мозга: уменьшается его масса, изменяется индукция ядерных транскрипционных факторов, таких как *c-fos* и *AP-1*, нарушается развитие нейротрансмиттерных систем. Снижение массы мозга, как правило, сопровождается снижением массы тела плода (Slotkin et al., 1998). Кроме того, происходят изменения в развитии тимуса, меняется восприимчивость к воспалению: снижается синтез провоспалительных цитокинов (Bakker et al., 2000). Наряду со стресс-индуцированным выделением ГК у плода они могут поступать в организм через плаценту от матери. Материнские ГК, уровень которых увеличивается под действием стресса, могут вызывать изменения функций ГНС, поведения, иммунного и нейроэндокринного ответа у потомства (Welberg, Seckl, 2001; Cottrell, Seckl, 2009).

Физический (электрошоковой) или громкий шумовой пренатальный стресс вызывают нарушения во взаимодействиях нейроэндокринной и иммунной систем. Следствием этих воздействий являются подавление гоморального и клеточного иммунитета, продукции провоспалительных цитокинов, социального поведения у молодого потомства, увеличивается риск эмбриональной смертности (Sobrian et al., 1997; Kay et al., 1998). Иммуносупрессия может быть связана также с плохим обращением матери с новорожденным или его травмой в раннем детстве. В отдаленные периоды помимо иммунологических нарушений у них могут развиваться агрессия, тревожность, депрессия и другие психические расстройства (Charney, Deutch, 1996). При этом наблюдаются долговременные изменения в нейротрансмиттерных системах и структурах мозга (Agborelius et al., 1999). Тревожность и депрессию у человека связывают с увеличенным уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , играющих важную роль в нейрональной пластичности и нейроэндокрино-иммунной регуляции (Miller et al., 2005).

Развитие пренатального ответа на стресс зависит от его вида, продолжительности, гестационного времени воздействия, пола, вида и ряда других причин. В связи с этим изменения функций нейроэндокринной и иммунной систем, вызванные пренатальным программированием, после рождения могут быть либо кратковременными, либо длитель-

но текущими. Следует, однако, отметить, что пластичность мозга и ГГНС может распространяться и на поздний постнатальный период. Забота о потомстве после рождения и пребывание его в благоприятных условиях окружающей среды могут изменять пренатально запрограммированные системы (Viltart, Vabesien-Mailliot, 2007). Такие интригующие эффекты необходимо еще исследовать.

Анализ существующих данных свидетельствует о том, что взаимодействиями иммунной и нейроэндокринной систем в раннем развитии определяется нормальное функционирование организма в половозрелом возрасте. Изменения, происходящие в ГГНС и иммунной системе под действием различных неблагоприятных факторов окружающей среды в перинатальном онтогенезе, изменяют нормальный гомеостатический баланс и меняют на длительный срок предрасположенность организма к различным заболеваниям. Поэтому, по-видимому, в половозрелом возрасте одни и те же факторы риска по-разному влияют на разных индивидуумов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Афанасьева М.А.* Развитие иммунной системы в онтогенезе крыс: нейроэндокрино-иммунные взаимодействия: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: ИБР РАН, 2009. С. 18–19.
- Афанасьева М.А., Мельникова В.И., Воронова С.Н. и др.* Пролиферативный ответ лимфоцитов тимуса и селезенки, активированных конканавалином А, в онтогенезе крыс *Brattleboro* с генетическим дефектом синтеза вазопрессина // Докл. АН. 2008. Т. 420. № 2. С. 1–2.
- Афанасьева М.А., Извольская М.С., Воронова С.Н. и др.* Влияние дефицита серотонина на развитие иммунной системы крыс // Там же. 2009. Т. 427. № 2. С. 163–168.
- Захарова Л.А., Малюкова И.В., Адамская Е.И. и др.* Лютеинизирующий гормон-рилизинг гормон в тимусе и гипоталамусе плодов крыс: супрессирующий эффект антагониста и антител на пролиферацию тимоцитов, активированных конканавалином А // Биохимия. 2000. Т. 65. С. 1341–1346.
- Захарова Л.А., Карягина А.Ю., Попова Н.А. и др.* Гуморальный иммунный ответ в онтогенезе крыс Браттлборо с наследственным дефектом синтеза вазопрессина // Докл. АН. 2001 Т. 376. № 2. С. 283–285.
- Мельникова В.И., Сапронова А.Я., Лаврентьева А.В. и др.* Мозг – один из важнейших источников L-диоксибензилаланина в общей системе циркуляции у плодов и неонатальных крыс // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 2006. Т. 42. № 1. С. 19–25.
- Хегай И.И., Гуляева М.А., Попова Н.А. и др.* Особенности системы иммунитета в онтогенезе у крыс с дефектом синтеза вазопрессина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2003. № 11. С. 505–508.
- Alaniz R.C., Thomas S.A., Perez-Melgosa M. et al.* Dopamine beta-hydroxylase deficiency impairs cellular immunity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. V. 96. P. 2274–2278.
- Allen L.S., McClure J.E., Goldstein A.L. et al.* Estrogen and thymic hormone interactions in the female mouse // J. Reprod. Immunol. 1984. V. 6. № 1. P. 25–37.
- Arborelius L., Owens M.J., Plotsky P.M. et al.* The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders // J. Endocrinol. 1999. V. 160. P. 1–12.
- Ashdown H., Dumont Y., Ng M. et al.* The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia // Mol. Psychiatry. 2006. V. 11. P. 47–55.
- Bakker J.M., Kavelaars A., Kamphuis P.J. et al.* Neonatal dexamethasone treatment increases susceptibility to experimental autoimmune disease in adult rats // J. Immunol. 2000. V. 165. P. 5932–5937.
- Barker D.J.* The developmental origins of chronic adult disease // Acta Paediatrica. 2004. V. 93 (Suppl.). P. 26–33.
- Barker D.J., Hales C.N., Fall C.H. et al.* Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth // Diabetologia. 1993. V. 36. № 1. P. 62–67.
- Barker D.J., Osmond C., Rodin I. et al.* Low weight gain in infancy and suicide in adult life // Br. Med. J. 1995. V. 311. P. 1203.
- Barnard A., Layton D., Hince M. et al.* Impact of the neuroendocrine system on thymus and bone marrow function // Neuroimmunomodulation. 2008. V. 15. P. 7–18.
- Bennett I.L., Jr., Beeson P.B.* The properties and biologic effects of bacterial pyrogens // Medicine. 1950. V. 29. P. 365–400.
- Bernabe J., Proshlyakova E., Sapronova A. et al.* Pharmacological model of catecholamine depletion in the hypothalamus of fetal and neonatal rats and its application // Cell. Mol. Neurobiol. 1996. V. 16. № 6. P. 617–624.
- Besedovsky H.O., del Rey A.* Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses // Endocrinol. Rev. 1996. V. 17. № 1. P. 64–102.
- Burd L., Severud R., Kerbeshian J. et al.* Prenatal and perinatal risk factors for autism // J. Perinat. Med. 1999. V. 27. № 6. P. 441–450.
- Burde G.C., Hanson M.A., Slater-Jefferies J.L. et al.* Epigenetic regulation of transcription: A mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? // Br. J. Nutr. 2007. V. 97. P. 1036–1046.
- Butkevich I.P., Khozhai L.I., Mikhailenko V.A. et al.* Decreased serotonin level during pregnancy alters morphological and functional characteristics of tonic nociceptive system in juvenile offspring of the rat // Reprod. Biol. Endocrinol. 2003. V. 1. P. 96–104.
- Buznikov G.A., Shmukler Yu.B., Lauder J.M.* Changes in the physiological roles of neurotransmitters during individual development // Neurosci. Behav. Physiol. 1999. V. 29. № 1. P. 11–21.
- Cai Z., Pan Z.L., Pang Y. et al.* Cytokine induction in fetal rat brains and brain injury in neonatal rats after maternal lipopolysaccharide administration // Pediatr. Res. 2000. V. 47. P. 64–72.
- Carreras E., Turner S., Paharkova-Vatchkova V. et al.* Estradiol acts directly on bone marrow myeloid progenitors

- to differentially regulate GM-CSF or Flt3 ligand-mediated dendritic cell differentiation // *J. Immunol.* 2008. V. 180. P. 727–738.
- Castro J.E.* Orchidectomy and immune response // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1976. V. 58. № 5. P. 359–367.
- Charney D.S., Deutch A.* A functional neuroanatomy of anxiety and fear: Implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders // *Crit. Rev. Neurobiol.* 1996. V. 10. P. 419–446.
- Cottrell E.C., Seckl J.* Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease // *Front. Behav. Neurosci.* 2009. V. 3. P. 19.
- Cross R.J., Bryson J.S., Roszman T.L.* Immunologic disparity in the hypopituitary dwarf mouse // *J. Immunol.* 1992. V. 148. P. 1347–1352.
- Csaba G., Tekes K., Pállinger E.* Influence of perinatal stress on the hormone content in immune cells of adult rats: dominance of ACTH // *Horm. Metab. Res.* 2009. V. 41. № 8. P. 617–620.
- Dardenne M., Kelly P.A., Bach J.F. et al.* Identification and functional activity of prolactin receptors in thymic epithelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991. V. 88. P. 9700–9704.
- De Moura E.G., Lisboa P.C., Passos M.C.* Neonatal programming of neuroimmunomodulation-role of adipocytokines and neuropeptides // *Neuroimmunomodulation.* 2008. V. 15. № 3. P. 176–188.
- Deschaux P., Massengo B., Fontages R.* Endocrine interaction of the thymus with the hypophysis, adrenals and testes: effects of two thymic extracts // *Thymus.* 1979. V. 1. P. 95–108.
- Dorshkind K., 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 // *Endocrinol. Rev.* 2000. V. 21. № 3. P. 292–312.
- Fabris N.* Ontogenetic and phylogenetic aspects of neuroendocrine-immune network // *Devel. Comp. Immunol.* 1981. V. 5. P. 49–60.
- Fabris N., Mocchegiani E., Provinciali M.* Pituitary-thyroid axis and immune system: a reciprocal neuroendocrine-immune interaction // *Hormone Res.* 1995. V. 43. P. 29–38.
- Farookhi R., Wesolowski E., Trasler J.M. et al.* Modulation by neonatal thymectomy of the reproductive axis in male and female rats during development // *Biol. Reprod.* 1988. V. 38. P. 91–99.
- Fowden A.L., Forhead A.J.* Endocrine mechanisms of intrauterine programming // *Reproduction.* 2004. V. 127. P. 515–526.
- Gagnerault M.C., Postel-Vinay M.C., Dardenne M.* Expression of growth hormone receptors in murine lymphoid cells analyzed by flow cytometry // *Endocrinology.* 1996. V. 137. P. 1719–1726.
- García L., Hinojosa L., Domínguez R. et al.* Effects of infantile thymectomy on ovarian functions and gonadotrophin-induced ovulation in prepubertal mice: role of thymulin // *J. Endocrinol.* 2000. V. 166. P. 381–387.
- Gould K.G., Akinbami M.A., Mann D.R.* Effect of neonatal treatment with a gonadotropin releasing hormone antagonist on developmental changes in circulating lymphocyte subsets: a longitudinal study in male rhesus monkeys // *Devel. Comp. Immunol.* 1998. V. 22. P. 457–467.
- Goya R.G., Sosa Y.E., Cónsole G.M. et al.* Altered thyrotropic and somatotrophic responses to environmental challenges in congenitally athymic mice // *Brain Behav. Immunol.* 1995. V. 9. № 2. P. 79–86.
- Goya R.G., Cónsole G.M., Sosa Y.E. et al.* Altered functional responses with preserved morphology of gonadotrophic cells in congenitally athymic mice // *Ibid.* 2001. V. 15. № 1. P. 85–92.
- Goya R.G., Reggiani P.C., Vesenbeckh S.M. et al.* Thymulin gene therapy prevents the reduction in circulating gonadotropins induced by thymulin deficiency in mice // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 293. P. 182–187.
- Haddad J.J., Saadé N.E., Safieh-Garabedian B.* Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis // *J. Neuroimmunol.* 2002. V. 133. № 1–2. P. 1–19.
- He D., Sato I., Kimura F. et al.* Lipopolysaccharide inhibits luteinizing hormone release through interaction with opioid and excitatory amino acid inputs to gonadotropin-releasing hormone neurones in female rats: possible evidence for a common mechanism involved in infection and immobilization stress // *Neuroendocrinology.* 2003. V. 15. P. 559–563.
- Healy D.L., Bacher J., Hodgen G.D.* Thymic regulation of primate fetal ovarian-adrenal differentiation // *Biol. Reprod.* 1985. V. 32. P. 1127–1133.
- Hong L., Colpan A., Peptan I.A.* Modulations of 17-beta estradiol on osteogenic and adipogenic differentiations of human mesenchymal stem cells // *Tiss. Eng.* 2006. V. 12. P. 2747–2753.
- Inomata T., Ninomiya H., Kawakami S. et al.* Morphometric study on the fetal thyroid gland in the nude mouse (BALB/cAnNCrj-nu/nu) // *Exp. Anim.* 1996. V. 45. № 4. P. 385–388.
- Jacobson J.D., Crofford L.J., Sun L. et al.* Cyclical expression of GnRH and GnRH receptor mRNA in lymphoid organs // *Neuroendocrinology.* 1998. V. 67. P. 117–125.
- Kapoor A., Petropoulos S., Matthews S.G.* Fetal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and behavior by synthetic glucocorticoids // *Brain Res. Rev.* 2008. V. 57. P. 586–595.
- Karsch F.J., Battaglia D.F., Breen K.M. et al.* Mechanisms for ovarian cycle disruption by immune/inflammatory stress // *Stress.* 2002. V. 5. P. 101–112.
- Kasson B.G., Hsueh A.J.* Arginine vasopressin as an intragonadal hormone in Brattleboro rats: presence of a testicular vasopressin-like peptide and functional vasopressin receptors // *Endocrinology.* 1986. V. 118. P. 23–31.
- Kay G., Tarcic N., Poltyrev T. et al.* Prenatal stress depresses immune function in rats // *Physiol. Behav.* 1998. V. 63. № 3. P. 397–402.
- Langley-Evans S.C.* Developmental programming of health and disease // *Proc. Nutr. Soc.* 2006. V. 65. P. 97–105.
- Li S., Creshaw E.B., Rawson E.J. et al.* Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types result from mutations in the pou-domain gene *pit-1* // *Nature.* 1990. V. 347. P. 528–533.

- Li X.F., Kinsey-Jones J.S., Knox A.M. et al.* Neonatal lipopolysaccharide exposure exacerbates stress-induced suppression of luteinizing hormone pulse frequency in adulthood // *Endocrinology*. 2007. V. 148. P. 5984–5990.
- Lillycrop K.A., Slater-Jefferies J.L., Hanson M.A. et al.* Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications // *J. Nutr.* 2007. V. 97. № 6. P. 1064–1073.
- Liverman C.S., Kaftan H.A., Cui L. et al.* Altered expression of pro-inflammatory and developmental genes in the fetal brain in a mouse model of maternal infection // *Neurosci. Lett.* 2006. V. 399. P. 220–225.
- Marchetti B., Gallo F., Farinella Z. et al.* Luteinizing hormone-releasing hormone is a primary signaling molecule in the neuroimmune network // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998. V. 840. P. 205–248.
- Markwick A.J., Lolait S.J., Funder J.W.* Immunoreactive arginine vasopressin in the rat thymus // *Endocrinology*. 1986. V. 119. P. 1690–1696.
- McAveney K.M., Gimble J.M., Yu-Lee L.* Prolactin receptor expression during adipocyte differentiation of bone marrow stroma // *Ibid.* 1996. V. 137. P. 5723–5726.
- Mecklenburg L., Tychsen B., Paus R.* Learning from nudity: lessons from the nude phenotype // *Exp. Dermatol.* 2005. V. 14. № 11. P. 797–810.
- Miller G.E., Rohleder N., Stetler C. et al.* Clinical depression and regulation of the inflammatory response during acute stress // *Psychosom. Med.* 2005. V. 67. № 5. P. 679–687.
- Mocchegiani E., Santarelli L., Costarelli L. et al.* Plasticity of neuroendocrine-thymus interactions during ontogeny and ageing: role of zinc and arginine // *Ageing Res. Rev.* 2006. V. 5. № 3. P. 281–309.
- Morale M.C., Batticane N., Bartoloni G.* Blockade of central and peripheral luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptors in neonatal rats with a potent LHRH-antagonist inhibits the morphofunctional development of the thymus and maturation of the cell-mediated and humoral immune responses // *Endocrinology*. 1991. V. 128. P. 1073–1085.
- Muglia L., Jacobson N., Dikkes P. et al.* Corticotropin-releasing hormone deficiency reveals major fetal but not adult glucocorticoid need // *Nature*. 1995. V. 373. P. 427–432.
- Peleg D., Arbogast L.A., Peleg E. et al.* Predominance of L-dopa in fetal plasma and the amniotic fluid during late gestation in the rat // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984. V. 149. № 8. P. 880–883.
- Pierpaoli W., Besedovsky H.O.* Role of the thymus in programming of neuroendocrine functions // *Clin. Exp. Immunol.* 1975. V. 20. P. 323–338.
- Pronina T., Ugrumov M., Adamskaya E. et al.* Influence of serotonin on the development and migration of gonadotropin-releasing hormone neurones in rat fetuses // *J. Neuroendocrinol.* 2003. V. 15. № 6. P. 549–558.
- Provinciali M., Fabris N.* Models and mechanisms of neuroendocrine-immune interactions during ontogeny // *Adv. Neuroimmunol.* 1991. V. 1. P. 124–138.
- Rao L.V., Cleveland R.P., Kimmel R.J. et al.* Hematopoietic stem cell antigen-1 (Sca-1) expression in different lymphoid tissues of female mice treated with GnRH agonist // *Am. J. Reprod. Immunol.* 1995. V. 34. № 4. P. 257–266.
- Razia S., Maegawa Y., Tamotsu S. et al.* Histological changes in immune and endocrine organs of quail embryos: exposure to estrogen and nonylphenol // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2006. V. 65. P. 364–371.
- Roubinian J.R., Talal N., Greenspan J.S. et al.* Effect of castration and sex hormone treatment on survival, antinuclear acid antibodies, and glomerulonephritis in NZB/NZW F1 mice // *J. Exp. Med.* 1978. V. 147. № 6. P. 1568–1583.
- Rundle S.E., Funder J.W.* Ontogeny of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin in the rat // *Neuroendocrinology*. 1988. V. 47. P. 374–378.
- Sacedón R., Vicente A., Varas A. et al.* Role of glucocorticoids in early T-cell differentiation // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 917. P. 732–740.
- Safieh-Garabedian B., Kanaan S.A., Jabbur S.J. et al.* Cytokine-mediated or direct effects of thymulin on the nervous system as assessed by pain-related behavior // *Neuroimmunomodulation*. 1999. V. 6. P. 39–44.
- Sakabe K., Seiki K., Sakai N. et al.* Establishment of “crosstalk” between the thymus and brain at an early stage of fetal life in the rat // *Med. Sci. Res.* 1996. V. 24. P. 439–442.
- Savino W.* Neuroendocrine control of T-cell development in mammals: role of growth hormone in modulating thymocyte migration // *Exp. Physiol.* 2007. V. 92. № 5. P. 813–817.
- Shimizu K., Muranaka Y., Fujimura R. et al.* Normalization of reproductive function in germfree mice following bacterial contamination // *Exp. Anim.* 1998. V. 47. № 3. P. 151–158.
- Shinoda M., Tamura H., Maejima K. et al.* Reproductive ability of germfree ICR female mice // *Ibid.* 1980. V. 29. № 1. P. 55–59.
- Slotkin T.A., Zhang J., McCook E.C. et al.* Glucocorticoid administration alters nuclear transcription factors in fetal rat brain: implications for the use of antenatal steroids // *Brain Res. Devel. Brain Res.* 1998. V. 111. P. 11–24.
- Sobrian S.K., Vaughn V.T., Ashe W.K. et al.* Gestational exposure to loud noise alters the development and postnatal responsiveness of humoral and cellular components of the immune system in offspring // *Environ. Res.* 1997. V. 73. № 1–2. P. 227–241.
- Staples J.E., Gasiewicz T.A., Fiore N.C. et al.* Estrogen receptor alpha is necessary in thymic development and estradiol-induced thymic alterations // *J. Immunol.* 1999. V. 163. P. 4168–4174.
- Sternberg E.M.* Neural-immune interactions in health and disease // *J. Clin. Invest.* 1997. V. 100. № 11. P. 2641–2647.
- Tilders F.J., De Rijk R.H., Van Dam A.M. et al.* Activation of the hypo-thalamus-pituitary-adrenal axis by bacterial

- endotoxins: routes and intermediate signals // *Psychoneuroendocrinology*. 1994. V. 19. P. 209–232.
- Ugrumov M.V., Trembleau A., Roche D. et al. Monoamine influence on neuropeptide gene expression during ontogenesis // *Acta Biol. Hung.* 1994. V. 45. № 2–4. P. 441–450.
- Urakubo A., Jarskog L.F., Lieberman J.A. et al. Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid, and fetal brain // *Schizophr. Res.* 2001. V. 47. P. 27–36.
- Villa-Verde D.M.S., Defresne M.P., Vannier-dos-Santos M.A. et al. Identification of nuclear triiodothyronine receptors in the thymic epithelium // *Endocrinology*. 1992. V. 131. P. 1313–1320.
- Viltart O., Vanbesien-Mailliot C.C. Impact of prenatal stress on neuroendocrine programming // *Sci. World J.* 2007. V. 1. № 7. P. 1493–1537.
- Wang S., Yan J.Y., Lo Y.K. et al. Dopaminergic and serotonergic deficiencies in young adult rats prenatally exposed to the bacterial lipopolysaccharide // *Brain Res.* 2009. V. 1265. P. 196–204.
- Welberg L.A., Seckl J.R. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain // *J. Neuroendocrinol.* 2001. V. 13. P. 113–128.
- Yirmiya R., Shavit Y., Ben-Eliyahu S. et al. Natural killer cell activity in vasopressin-deficient rats (Brattleboro strain) // *Brain Res.* 1989. V. 479. P. 16–22.
- Yu H.M., Yuan T.M., Gu W.Z. et al. Expression of glial fibrillary acidic protein in developing rat brain after intrauterine infection // *Neuropathology*. 2004. V. 24. P. 136–143.
- Zakharova L., Ermilova I.Y., Melnikova V. et al. Hypothalamic control of the cell-mediated immunity and of the luteinizing hormone-releasing hormone level in thymus and peripheral blood of rat fetuses // *Neuroimmunomodulation*. 2005. V. 12. P. 85–91.
- Zhu Y., Carvey P.M., Ling Z. Altered glutathione homeostasis in animals prenatally exposed to lipopolysaccharide // *Neurochem. Int.* 2007. V. 50. P. 671–680.

## Cross-regulation in Development of Neuroendocrine and Immune Systems

L. A. Zakharova

*Koltsov Institute of Developmental Biology, ul. Vavilova 26, Moscow, 119334 Russia*  
*e-mail: zakharova-l@mail.ru*

**Abstract**—Cross-regulatory effects of immune and neuroendocrine systems on their appearance and functioning occur during a whole life period. At different stages of ontogenesis, the functions of these systems are diverse. In perinatal ontogenesis hormones, neuropeptides and neurotransmitters control the processes of growth and differentiation of various embryo tissues, particularly lymphoid. In the postnatal period, their functions are mostly in homeostasis maintaining of the immune system in response to changes of the environment. Conversely, transmitters of the immune system, such as cytokines, whose synthesis is increased in inflammation, and thymic peptides, program the development of the neuroendocrine system of the embryo. The perinatal period is crucial for final appearance of these systems. Changes in one of the interacting systems, caused by negative environmental factors at this stage, usually provoke changes in other developing systems for a long period. Plasticity of physiological systems in perinatal development allows the organism to adapt to changed conditions. However, these changes can limit physiological functions in interacting systems and induce the appearance of various pathologies in postnatal life.

**Keywords:** ontogenesis, perinatal programming, epigenetic regulation, neuroendocrine and immune systems, hormones, neurotransmitters, inflammation cytokines, thymic peptides