

УДК 616.441-002-07(048.8)

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ИММУНОЭНДОКРИННЫХ И КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ. ЧАСТЬ 3

Г. П. Иванова, Л. Н. Горобец

*ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России*

Важным этапом в сфере научного познания стали представления о том, что адекватный иммунный ответ обеспечивается определенным гормональным гомеостазом, изменения которого приводят, соответственно, к изменению иммунологической реактивности [11, 17, 54, 56].

Нейроэндокринная система – регулятор иммуновоспалительных реакций. Центральной нервной системой (ЦНС) регуляция функций иммунной системы реализуется посредством множества нейронных систем, которые осуществляют нейроэндокринопродукцию [1, 24, 62]. До недавнего времени основную роль во взаимодействии нейроэндокринной и иммунной систем отводили катехоламинам, ацетилхолину и глюкокортикоидным гормонам [10, 29, 30]. Однако на современном этапе имеются сообщения об обнаружении на иммунокомпетентных клетках рецепторов ко многим известным нейропептидам, таким, как АКТГ, соматотропин, аргинин-вазопрессин, пролактин (ПРЛ), гормон роста (СТГ), окситоцин, тиреотропин, вещество P, вазоактивный интестинальный пептид и другие, что доказывает их участие в реализации эфферентного звена нейроиммунного взаимодействия [15, 49].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГН) ось является основной вертикалью нейроиммуноэндокринной регуляции биологических процессов.

Усилиями нескольких научных коллективов изучалось влияние иммунного стресса на состояние ГН – системы крыс в условиях острого и хронического стресса [45–47]. Результаты проведенных исследований при моделировании острого стресса свидетельствовали об активации всех звеньев нейроэндокринной оси, то есть о повышенной секреции кортиколиберина (КЛ) в нейронах ПВЯ (паравентрикулярное ядро) и, соответственно, о высоком уровне секреции АКТГ в гипофизе и глюкокортикоидов (ГК) в коре надпочечников. Что касается хронического стресса, был получен парадоксальный эффект: секреция КЛ в ПВЯ резко угнеталась, в то

время, как секреция АКТГ в гипофизе и ГК в коре надпочечников сохранялись на том же уровне, что и при остром стрессе. Подобная закономерность наблюдается и при ряде хронических воспалительных аутоиммунных заболеваний, таких, как артрит, системная красная волчанка и аллергический энцефаломиелит [35]. Существует мнение, что подавление синтеза КЛ в этих случаях может быть связано как с длительным ингибирующим действием ГК, уровни которых повышены, так и с дисбалансом нейротрансмиттеров в гипоталамусе. В целом, иммунодепрессивное действие ГК защищает организм от гиперфункции иммунной системы, ведущей к аутоиммунным заболеваниям [22].

В ряде публикаций исследователи указывают, что такие нейропептиды ГН системы, как: кортикотропин, АКТГ, меланоцитостимулирующий гормон,  $\beta$ -эндорфин оказывают воздействие на лимфоциты посредством ГК, а также индуцируют нервные импульсы, направленные на лимфоидные органы. В то же время, ПРЛ и СТГ стимулируют рост, дифференцировку и функционирование иммуноцитов, поддерживая иммунную состоятельность. Принято считать, что указанные гормоны позволяют иммуноцитам отвечать на антигенный стимул и продукцию цитокинов [24, 66].

Получены данные, что отдельные пептидные гормоны гипофиза (АКТГ, СТГ, ПРЛ) могут синтезироваться не только в клетках гипофиза, но и в иммунокомпетентных клетках, участвуя в их эндокринной, ауто- и паракринной регуляции [6, 28, 56]. В последние годы эти гормоны рассматриваются как медиаторы развития защитных реакций организма при действии повреждающих агентов различной природы [66].

Современные знания об иммунорегуляторной функции гормонов были также расширены результатами исследовательских работ, подтверждающих, что среди множества агентов гормональной природы, способных угнетать иммунный ответ *in vivo*, основная роль принадлежит ГК, андрогенам, проге-

стерону и АКТГ. Противоположным, стимулирующим эффектом, обладают: гормон роста (СТГ), пролактин, эстрогены, тироксин, трийодтиронин и инсулин [38, 43, 44, 58].

В условиях стрессорного воздействия, наряду с усилением секреции глюкокортикоидных гормонов, в крови повышается не только концентрация цитокина-интерлейкина-1 (ИЛ-1), который служит одним из ключевых регуляторов защитных функций организма, но и уровень ПРЛ, которому приписывают не только иммунопротективный эффект, как «второму звену» стрессового ответа при дестабилизирующих воздействиях [14, 19, 38, 51], но и способность предотвращения негативного действия других стресс-реализующих факторов на защитные функции организма [51], восстановление анаболических процессов после стрессовой реакции [32], способность достоверно и долговременно повышать устойчивость к эмоциональному стрессу [12].

В поддержании регуляции секреции ПРЛ принимают участие более 20 факторов различной природы и физиологического действия, что косвенно подтверждает роль ПРЛ в осуществлении важнейших биологических эффектов в организме человека и животных [62]. Гипоталамо-гипофизарная система оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ через нейроэндокринные, аутокринные и паракринные механизмы [78]. Важную роль в регуляции секреции ПРЛ играют моноамины, среди которых единственным значимым пролактинингибирующим фактором является дофамин – нейротрансмиттер, продуцируемый дофаминергическими нейронами срединного возвышения гипоталамуса [27, 28]. Наряду с дофаминергической регуляцией, существуют факторы, оказывающие в физиологических условиях стимулирующее воздействие на секрецию ПРЛ за счет наличия на лактотрофных клетках высокоаффинных рецепторов к этим агентам, в частности, тиреотропин-релизинг-гормон, вазоинтестинальный пептид, окситоцин, галанин, эстрогены и серотонин [72].

С развитием молекулярно-биологических и иммунохимических методов исследования принципиально важными явились работы, подтверждающие не только способность клеток иммунной системы синтезировать ПРЛ, но и анализирующую роль рецепторов ПРЛ на мембранах иммунокомпетентных клеток [71, 78]. Так, было доказано, что внегипофизарный ПРЛ может действовать как цитокин и его паракринное и аутокринное действие не менее важно для обеспечения жизнедеятельности организма, чем хорошо изученные эндокринные эффекты [62, 78].

Однако пути и способы регуляции синтеза экстрагипофизарного ПРЛ неизвестны, так как его уровень не регулируется механизмом обратной связи, не контролируется Pit-1 геном и не блокируется введением бромкриптина [28, 60, 62].

L.Matera [60] пришел к заключению, что действие ПРЛ на иммунокомпетентные клетки опосредуется

через его рецепторы, которые располагаются на мембранах клеток иммунной системы. На основании экспериментальных данных была показана экспрессия рецептора ПРЛ макрофагами, Т- и В-лимфоцитами [33]. Другая группа исследователей установила наличие ПРЛ на лимфоцитах лимфатических узлов, CD4+ и CD8+ клетках, а также доказала, что дополнительная стимуляция этих клеток митогенами приводила к дальнейшей индукции экспрессии рецептора [42].

В последние годы проведено большое число исследований, посвященных изучению функционального взаимодействия различных цитокинов и ПРЛ.

Так, введение ИЛ-1 внутрь желудочков мозга крыс приводило либо к повышению, либо к понижению уровня ПРЛ в крови животных, а в некоторых случаях не вызывало изменений концентрации гормона [23]. В работе G.Schettini и соавт. [75] было показано, что ИЛ-1 модулирует секрецию ПРЛ, действуя непосредственно на культуру гипофизарных клеток посредством взаимодействия с аденилатциклазной системой и кальциевыми потоками. А.Кumar и соавт. [57] придерживаются мнения, что ПРЛ усиливает синтез ИЛ-1 макрофагами. По мнению авторов, этот факт может свидетельствовать о наличии двусторонних связей между этими лигандами.

Результаты экспериментальных работ выявили синергическое взаимодействие ПРЛ и ИЛ-2. Кроме того, существует представление, что полный митогенный эффект пролактина на эти клетки требует стимуляции продукции ИЛ-2 [44]. Исследование на Т-лимфоцитах показало необходимость присутствия ПРЛ для эффективной ИЛ-2-стимулированной пролиферации [33, 63].

В экспериментах *in vitro* доказано, что ПРЛ повышает продукцию фактора некроза опухоли – а (ФНО-а) нейтрофильными гранулоцитами [61]. С другой стороны, существуют данные, показывающие негативное влияние на продукцию ПРЛ ФНО-а, который паракринным путем подавляет выделение гормона децидуальными клетками [53].

В культуре астроцитов было исследовано действие ПРЛ на продукцию цитокинов – ИЛ-1, ФНО-а и интерферона-а (ИНФ-а). Согласно мнению исследователей, указанный гормон стимулировал продукцию всех трех цитокинов [37].

Кроме того, согласно экспериментальным данным, цитокин ИЛ-6 стимулирует продукцию ПРЛ, а ИНФ-у и эндотелин-3 ингибируют его [41].

В большом цикле работ описана взаимосвязь между уровнем ПРЛ и активностью таких аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, диабет 1 типа, Аддисонова болезнь, аутоиммунный тиреоидит, рассеянный склероз, системная красная волчанка и т.д. [9, 16, 32, 34, 35, 52, 55, 64].

В осуществлении механизмов иммунной регуляции также активную позицию занимает гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная (ГТТ) система.

В соответствии с данными ранних исследований, отраженных в некоторых обзорных работах, показано, что гормоны щитовидной железы: Т4 и Т3 обладают стимулирующим влиянием на гуморальный иммунный ответ [59]. Это действие реализуется через цитоплазматические и ядерные рецепторы, наличие которых выявлено в иммунокомпетентных клетках [73]. В условиях стресса с падением адренореактивности тиреоидные гормоны оказывают антистрессорное действие, а их дефицит может способствовать повышению стресс-чувствительности [21].

У женщин репродуктивного возраста с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) был осуществлен сравнительный анализ ряда тропных функций гипофиза: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ПРЛ и уровней секреции дегидроэпиандростеронсульфата (DHEA-S), тестостерона, эстрадиола с учетом функциональной активности щитовидной железы.

Проведенная сравнительная оценка спонтанной секреции гонадотропинов между женщинами с АИТ в фазе эутиреоза и контрольной группой здоровых лиц не установила значимых различий в уровнях спонтанной секреции ЛГ и индивидуальными базальными концентрациями ФСГ. Тем не менее, средние значения содержания ФСГ в сыворотке крови эутиреоидных больных были достоверно выше средних показателей в группе контроля, ограничиваясь рамками диагностического диапазона [7].

Подчеркивается важность влияния гормонов репродуктивной системы на иммунологические функции организма через специфические рецепторы, существование которых в лимфоидных клетках подтверждено прямыми радиохимическими методами [13]. Доказано, что половые стероиды обладают не только системным воздействием на иммунологическую реактивность, но и оказывают значительное влияние на состояние местного иммунитета. Так, снижением содержания прогестерона или изменением его метаболизма в определенной степени объясняется нарушение адекватного уравновешивания клеточного и гуморального иммунитета [38]. Т.Ф.Татарчук и соавт. [20] представили данные, свидетельствующие о том, что эстрадиол в физиологических концентрациях стимулирует митоз в популяциях иммунокомпетентных клеток, снижает активность лимфоцитов-киллеров, потенцирует фагоцитарную активность макрофагов, угнетает миграцию кроветворных клеток из костного мозга. В качестве подтверждения этого можно привести данные И.Л.Сариловой [18], показавшей, что фармакологические дозы эстрогенов и андрогенов вызывают снижение массы тимуса, активности иммунокомпетентных клеток; подавляют проявление гуморальных и клеточных иммунных реакций.

Комплексные исследования выявили более выраженное воздействие на иммунитет женских половых гормонов, чем мужских [25, 38, 48]. В этой

связи следует отметить увеличивающийся объем данных о влиянии гонадной функции на численное различие по гендерному признаку в распространенности аутоиммунных болезней. Так, например, количественное соотношение полов для тиреоидита Хашимото (АИТ) составляет 40:1 в пользу женщин [38].

Исследование базальных концентраций эстрадиола у обследованного контингента с АИТ показало, что они варьировали в пределах границ референтных значений, однако их средние уровни содержания в сыворотке крови находились у верхней границы нормативного диапазона и превышали средние нормативные показатели в контрольной группе как при эутиреозе, так и гипотиреозе. У женщин с сохранной функцией щитовидной железы отмечены более высокие значения эстрадиола, чем у пациенток с гипотиреозом. Такой характер секреции эстрадиола может отражать дисрегуляторные процессы в организме женщин с АИТ, а также готовность половых стероидных гормонов к воздействию на органы и ткани иммунной системы рецепторно-опосредованным путем за счет преимущественной локализации их рецепторов в иммунной системе [7, 77].

Анализ общего тестостерона крови у больных с АИТ зафиксировал более низкие уровни средних значений гормона, чем в контрольной группе здоровых лиц. При сравнении уровней андрогенов у больных АИТ в зависимости от функционального состояния железы было установлено, что, несмотря на соответствие показателям нормы, снижение уровня тестостерона наиболее отчетливо проявляется среди пациенток с эутиреозом, чем гипотиреозом [7].

Под воздействием тестостерона происходит существенное снижение миграции В-клеток из костного мозга в селезенку, с чем связывают иммунодепрессивные эффекты этого гормона [18].

Также был осуществлен анализ содержания свободной фракции тироксина у больных АИТ с учетом функциональной активности щитовидной железы. Согласно результатам исследования, достоверных отличий уровней гормона между женщинами репродуктивного возраста с сохраненной функцией железы и контрольной группой лиц выявлено не было. Концентрации антител (Тg Ab и ТРО Ab) при АИТ в группе эутиреоидных и гипотиреоидных больных с АИТ существенно превышали диагностические пороги и были одинаково высокими, отражая активность процессов органоспецифической аутоагрессии [7].

По результатам исследования базальных уровней DHEA-S у больных с АИТ, независимо от функционального состояния железы, отмечалось достоверное снижение сывороточных концентраций DHEA-S по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, не выходящих за рамки референтных значений. Более низкие показатели DHEA-S регистрировались у пациенток с гипотиреоидным состоянием железы, чем у больных с сохраненной функцией. У

35,7% эутиреоидных больных и у 66,7% гипотиреоидных больных индивидуальные значения DHEA-S были меньше нижней границы референтных значений исследуемого показателя. Согласно мнению указанных авторов, дегидроэпиандростерон сульфат (DHEA-S) относится к нейроиммуномодуляторам надпочечникового происхождения [7].

Снижение плазменных концентраций этого гормона может свидетельствовать как об истощении анаболических возможностей организма, так и о значительном напряжении адаптационной системы [70].

Результаты исследования нейрогормональных показателей у больных с АИТ выявили наличие транзиторной гиперпролактинемии (ГПРЛ) как у пациентов с эутиреозом, так и гипотиреозом [7, 9]. Наиболее высокие уровни ГПРЛ наблюдались у гипотиреоидных больных с АИТ, что отражало влияние недостатка тиреоидных гормонов на секрецию ПРЛ [7].

Анализ литературных данных, касающийся ПРЛ, показал, что существенное влияние на ритм секреции ПРЛ оказывают стрессорные факторы, кормление ребенка грудью, гипогликемия, колебания уровня гормонов периферических эндокринных желез при ряде эндокринопатий [9], приеме некоторых психотропных препаратов [4], в условиях однократной суточной депривации сна [2], при ряде психопатологических состояний [36, 65], а также при предменструальных дисфорических расстройствах [68].

Спектр биологического действия ПРЛ чрезвычайно широк и выходит далеко за рамки регуляции лактации и репродуктивной функции.

Современные исследования в области психиатрии, опираясь на известные факты взаимодействия ПРЛ с дофамин- и ГАМК-ергическими системами в ЦНС, участвующими в реализации целого ряда психических и поведенческих эффектов, в основном сосредоточены на выяснении влияния ПРЛ на характер проявления аффективных расстройств [31, 69]. Согласно цитируемым авторам, изменение синтеза и секреции ПРЛ следует, прежде всего, ожидать при таких психических заболеваниях, как шизофрения [5], аффективные и тревожные расстройства, в развитии которых могут быть заинтересованы дофаминовые структуры [3, 26, 40].

Широко обсуждается связь гиперпролактинемии с депрессией. Так, D.A.Oren и соавт. [65] отмечают снижение суточной секреции лактогенного гормона у больных с сезонными аффективными расстройствами в фазе депрессии. По мнению авторов, у больных с невротической депрессией регистрировалось наиболее выраженное уменьшение содержания ПРЛ по сравнению с эндогенной депрессией. Другие исследователи при изучении гормональных взаимосвязей у больных с депрессией обнаружили существенное снижение уровней ПРЛ и СТГ, а у 75% обследованных – изменение соотношения СТГ/ПРЛ. По данным отдельных исследователей установлена обратная зависимость между уровнем ПРЛ и степенью выраженности психических рас-

стройств [39]. Данное заключение подтверждается многочисленными публикациями о влиянии антипсихотических препаратов на уровень ПРЛ, большинство которых вызывают гиперпролактинемия у больных с изначально нормальными показателями значений ПРЛ [4].

L.Torner и соавт. [76], исходя из полученных результатов экспериментального исследования на крысах путем введения ПРЛ в латеральные желудочки мозга, пришли к заключению, что ПРЛ оказывает анксиолитический дозозависимый эффект. Полученные данные позволили авторам охарактеризовать ПРЛ как новый регулятор эмоциональности и активности гипоталамо-гипофизарной оси. Имеются указания на то, что у больных с паническими атаками как типичной, так и атипичной формы, достаточно часто отмечается увеличение уровня ПРЛ, что обусловлено нарушением соотношения активности серотонинергической и дофаминергической систем [3].

Приводятся данные, что в эутиреоидную фазу АИТ на фоне ГПРЛ у больных формируются психические расстройства, соответствующие как астеническому кругу, так и депрессивным нарушениям, протекающим с аффектом тревоги. При этом авторы отметили устойчивую взаимопотенцирующую связь уровня ГПРЛ со степенью выраженности тревожного состояния у больных с АИТ [9].

При исследовании женщин с высоким уровнем гиперпролактинемии была установлена положительная корреляционная связь ПРЛ с показателями значений депрессии, тревоги и враждебности. Данный факт пытаются объяснить возможным влиянием дефицита эстрогенов, часто регистрируемого в условиях гиперпролактинемии, имеющего также сопряженность с аффективными, когнитивными и другими психопатологическими расстройствами [8, 67].

В литературе последних лет активно обсуждается вопрос об участии ПРЛ в формировании психосексуальной ориентации у мужчин за счет торможения выработки половых стероидов. По убеждению M.A.Siimes и соавт. [74], стрессорная гиперпролактинемия у юношей в подростковом возрасте может спровоцировать развитие гомосексуализма у взрослых мужчин.

Таким образом, схематически представленные литературные данные позволяют очертить наиболее характерные результаты действия гормонов на функции иммунной системы в целом и при аутоиммунном тиреоидите, в частности. Однако они не вскрывают всех механизмов наблюдаемых эффектов, а лишь констатируют некую результирующую сложных перестроек, обуславливающих формирование определенных сдвигов активности иммунной системы. Согласно мнению указанных авторов, следует учитывать важность интенсивности изменения уровня эндокринных факторов для проявления соответствующего ответа со стороны иммунной системы и формирования психопатологических расстройств [1, 9, 15, 16].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дисрегуляторной патологии // Пат. физиол. 2001. № 4. С. 3–10.
2. Бутаян А.Ф., Левин Я.Н., Мещерякова С.А. и соавт. Особенности функционирования гипоталамо-гонадной системы человека в условиях однократной депривации сна // Проблемы эндокринологии. 1986. Т. 32, № 5. С. 45–48.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М., 1998. С. 20–22, 96–107.
4. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные побочные эффекты современной антипсихотической терапии // Современные проблемы психиатрической эндокринологии. М., 2004. С. 22–45.
5. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т. 15, № 1. С. 89–99.
6. Гриневич В.В., Волкова О.В., Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в системе: гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников при воспалении // Успехи современного естествознания. 2003. № 5. С. 57–62.
7. Данилова Л.И. Особенности некоторых нейроэндокринных показателей при аутоиммунном тиреоидите у женщин репродуктивного и менопаузального возраста // Здравоохранение. 1999. № 2. С. 22–25.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М., Тверь, 2004. С. 70–74.
9. Иванова Г.П., Горобец Л.Н. Психологические особенности и спектр психопатологических расстройств у больных аутоиммунным тиреоидитом с гиперпролактинемией // Российский психиатрический журнал. 2010. № 1. С. 25–35.
10. Кеворков Н.Н. Гормональная регуляция иммунного ответа: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Пермь, 1995. 52 с.
11. Корнева Е.А., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и соавт. Иммуномодулирующие эффекты интерлейкина 1 и глюкокортикоидных гормонов как взаимодействующих звеньев в нейроиммунорегуляторной цепи // Int. J. Immunorehabilitation. 1998. Т. 10. С. 38–48.
12. Мещерякова О.А. Устойчивость к эмоциональному стрессу в корреляции с индивидуальным типом поведения: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1986. 157 с.
13. Мирзаханова М.И. Состояние гипофизарно-яичниковой системы и тиреоидного статуса у женщин с ревматоидным артритом в зависимости от степени активности процесса // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. 2005. № 1. С. 33–36.
14. Немирович-Данченко Е.А. Иммуномодулирующие эффекты действия пролактина у животных при стрессе: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003. 209 с.
15. Парахонский А.П. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в регуляции гомеостаза // Современные наукоемкие технологии. 2007. № 8. С. 57–63.
16. Полякова И.Н., Филова Г.А., Чачиашвили М.В., Давыдов А.Л. Иммунологические аспекты эндокринных заболеваний: Учебное пособие. М., 2006. 42 с.
17. Сарилова И.Л., Сергеева В.Е. Влияние тестостерона на иммунную систему // Сб. трудов XXXVIII науч. студ. конф. «Наука, знание, творчество». Чебоксары: Изд-во Чуваш. Ун-та, 2004. С. 177–179.
18. Сарилова И.Л. Морфофункциональная характеристика структур тимуса при экспериментальной тастэктомии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Саранск, 2009. 27 с.
19. Субхангулов З.М., Давлетшин Р.А., Давлетшина Г.К., Сафина А.З. Пролактин и его взаимоотношение с цитокинами при аутоиммунном тиреоидите // Иммунология и клиническая иммунология. 2007. Т. 28, № 5. С. 300–303.
20. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Половые стероидные гормоны и иммунная система // Эндокринная гинекология (клинические очерки). Киев, 2003. С. 181–200.
21. Ткачева И.А. Состояние щитовидной железы у больных с патологией молочной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1997. 24 с.
22. Фомичева Е.Е., Пиванович-Штэрк И.Ю., Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г. Клеточно-молекулярные механизмы нарушения функций иммунной системы при стрессе: роль глюкокортикоидных гормонов, пролактина и интерлейкина-1 // Нейроиммунология. 2006. Т. 4, № 1–2. С. 4–9.
23. Abreu P., Llorente E., Hernandez M.M., Gonzalez M.C. IL-1/3 stimulates tyrosine hydroxylase activity in the median eminence // Neuroreport. 1994. Vol. 5, N 11. P. 1356–1358.
24. Ader R., Cohen N., Felden A. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system // Lancet. 1995. Vol. 345, N 8942. P. 99–103.
25. Anderson D.J. Immunologic aspects of menopause // J. Immunol. Tokyo. 2000. P. 353–356.
26. Apostolopoulos M., Judd F.K., Burrows G.D., Norman T.R. Prolactin response to d-fenfluramine in panic disorder // Psychoneuroendocrinology. 1993. Vol. 18, N 5–6. P. 337–342.
27. Ben-Jonathan N., Argobast L.A., Hyde J.F. Neuroendocrine regulation of prolactin release // Prog. Neurobiol. 1998. Vol. 33. P. 399–447.
28. Ben-Jonathan N., Hnasko R. Dopamin as a prolactin inhibitor // Endocr. Rev. 2001. Vol. 22, N 6. P.724–763.
29. Besedovsky H.O., Del Rey A., Sorkin E. et al. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones // Science. 1986. Vol. 233. P. 652–654.
30. Besedovsky H.O., Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interaction: facts and hypothesis // Endocr. Rev. 1996. Vol. 17. P. 64–102.
31. Bob P., Fedor-Freybergh P.G., Susta M. et al. Depression, prolactin and dissociated mind // Psychoneuroendocrinology. 2006. Vol. 31, N 10. P. 1220–1230.
32. Chuang E., Molitch M.E. Prolactin and autoimmune diseases in humans // Acta Biomed. 2007. Vol. 78, Suppl. 1. P. 255–261.
33. Clevenger C.V., Freier D.O., Kline J.B. Prolactin receptor signal transduction in cells of the immune system // J. Endocrinol. 1998. Vol. 157. P. 187–197.
34. Czuwara-Ladykowska J., Sicinska J., Olszewska M. et al. Prolactin synthesis by lymphocytes from patients with systemic sclerosis // Biomed. Pharmacother. 2006. Vol. 60, N 4. P. 152–155.
35. De Bellis A., Bizzarro A., Pivonello R., Lombardi G., Bellastella A. Prolactin and autoimmunity // Pituitary. 2005. Vol. 8, N 1. P. 25–30.
36. de-la-Fuente J.R.U., Rosenbaum A.H. Prolactin in psychiatry // Am. J. Psychiatry. 1981. Vol. 138, N 9. P. 1154–1160.
37. De Vito W.J., Avakian C., Stone S. et al. Prolactin induced expression of interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor alpha in cultured astrocytes // J. Cellular Biochemistry. 1995. Vol. 57, N 2. P. 290–298.
38. Druckmann X. Review: Female sex hormones, autoimmune diseases and immune response // Gynecol. Endocrinol. 2001. Vol. 15, Suppl. 6. P. 69–76.
39. Fava G.A., Lisansky J., Buckman M.T. et al. Prolactin, cortisol, and antidepressant treatment // Am. J. Psychiatry. 1988. Vol. 145, N 3. P. 358–360.
40. Fava G.A. Affective disorders and endocrine disease. New insights from psychosomatic studies // Psychosomatics. 1994. Vol. 35, N 4. P. 341–353.
41. Freeman M., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. Prolactin: Structure, function and regulation of secretion // Physiol. Rev. 2000. Vol. 80, N 4. P. 1523–1631.
42. Gala R.R., Shevach E.M. Evidence for the release of a prolactin-like substance by mouse lymphocytes and macrophages // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1994. Vol. 205, N 1. P. 12–19.
43. Goffin V., Bouchard B., Ormandy C.J. et al. Prolactin: a hormone at the crossroads of neuroimmunoenocrinology // Ann. NY Acad. Sci. 1998. Vol. 1. P. 498–509.
44. Gushchin G.V., Cheney C., Glaser R., Malarkey W.B. Temporal relationships and IL-2 dependency of prolactin-induced lymphocyte proliferation // J. Neuroimmunol. 1995. Vol. 60, N 1–2. P. 93–98.
45. Grinevich V., Ma X.M., Herman J.P. et al. Effect of repeated lipopolysaccharide administration on tissue cytokine expression and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in rats // J. Neuroendocrinol. 2001. Vol. 13. P. 711–723.
46. Grinevich V., Ma X.-M., Verbalis J., Aguilera G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and hypothalamic-neurohypophyseal responses to restraint or immune challenge in water deprived rats // Exper. Neurol. 2001. Vol. 171. P. 329–341.
47. Grinevich V., Harbuz M. et al. Hypothalamic pituitary adrenal axis and immune responses to endotoxin in rats with chronic adjuvant induced arthritis // Exp. Neurol. 2002. Vol. 178. P. 112–123.
48. Grossman Ch.J., Me Cruden A.B., Stimson W.H. Bilateral communication between the endocrine and immune systems. Springer-Verlag, 1994. P. 36–43.
49. Haas H.S., Schauenstein K. Neuroimmunomodulation via limbic structures – the neuroanatomy of psychoimmunology // Progress Neurobiol. 1997. Vol. 51. P. 195–222.
50. Harbuz M.S., Perveen-Gill Z., Lallies M.D. et al. The role of endogenous serotonin in adjuvant – induced arthritis in the rat // Br. J. Rheumatol. 1996. Vol. 35. P. 112–116.
51. Horseman N.D., Yu-Lee L.Y. Transcriptional regulation by the helix bundle peptide hormones: growth hormone, prolactin, and haematopoietic cytokines // Endocr. Rev. 2004. Vol. 15. P. 627–649.
52. Jara L.J., Navarro C., Medina G. et al. Immune-neuroendocrine interactions and autoimmune diseases // Clin. Dev. Immunol. 2006. Vol. 13, N 2–4. P. 109–123.
53. Jikihara H., Handerwerger S. TNF-alpha inhibits the synthesis and release of human decidual prolactin // Endocrinology. 1994. Vol. 134, N 2.

P. 353–357.

54. Kakucska I., Qi Y., Clark B.D. et al. Endotoxin-induced corticotrophin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is mediated centrally by interleukin-1 // *Endocrinology*. 1993. Vol. 133, N 2. P. 815–821.

55. Kramer C.K., Tourinho T.F., de Castro W.P., da Costa Oliveira M. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies // *Arch. Med. Res.* 2005. Vol. 36, N 1. P. 54–58.

56. Kvetnoy I.M. Neuroimmunoendocrinology: where is the field for study? // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2002. Vol. 23, N 2. P. 119–120.

57. Kumar A., Singh S.M., Sodhi A. Effect of prolactin on nitric oxide and interleukin-1 production of murine peritoneal macrophages: role of Ca<sup>2+</sup> and protein kinase C (PKC) // *Int. J. Immunopharmacol.* 1997. Vol. 19, N 3. P. 129–133.

58. Lavalle C., Loyo E., Paniaqua R. et al. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with SLE // *J. Rheum.* 1987. Vol. 14. P. 268–272.

59. Lass P., Slawek J., Derejko M. et al. Neurological and psychiatric disorders in thyroid dysfunctions. The role of nuclear medicine: SPECT and PET imaging // *Minerva Endocrinol.* 2008. Vol. 33, N 2. P. 75–84.

60. Matera L. Action of pituitary and lymphocyte prolactin // *Neuroimmunomodulation*. 1997. Vol. 4. P. 171–180.

61. Meli R., Raso G.M., Gualillo O. et al. Prolactin modulation of nitric oxide and TNF-alpha production by peripheral neutrophils in rats // *Life Science*. 1997. Vol. 61, N 14. P. 1395–1403.

62. Mndez I., Cario C., Daz L. Prolactin in the immunological system: synthesis and biological effects // *Rev. Invest. Clin.* 2005. Vol. 57, N 3. P. 447–456.

63. Mukherjee P., Mastro A.M., Hymer W.C. Prolactin induction of interleukin-2 receptors on rat splenic lymphocytes // *Endocrinology*. 1990. Vol. 126. P. 343–350.

64. Orbach H., Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases // *Autoimmun. Rev.* 2007. Vol. 6, N 8. P. 537–542.

65. Oren D.A., Levendosky A.A., Kasper S. et al. Circadian profiles of cortisol, prolactin, and thyrotropin in seasonal affective disorder // *Biol. Psychiatry*. 1996. Vol. 39, N 3. P. 157–170.

66. Ortega E., Forner M.A., Barriga G. Effect of prolactin on the in vitro phagocytic capacity of macrophages // *Immunol. Microbiol. Infect.*

Dis. 1996. Vol. 19, N 2. P. 139–146.

67. Panay N., Studd J.W. The psychotherapeutic effects of estrogens // *Gynecol. Endocrinol.* 1998. Vol. 12. P. 353–365.

68. Parry B.L., Hauger R., Leveau B. et al. Circadian rhythms of prolactin and thyroid-stimulating hormone during the menstrual cycle and early versus late sleep deprivation in premenstrual dysphoria disorder // *Psychiatry Res.* 1996. Vol. 6, N 2. P. 147–160.

69. Rosenbaum A.H. Prolactin in psychiatry // *Am. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 138, N 9. P. 1154–1160.

70. Rook G.A. Glucocorticoids and immune function // *J. Baillieres. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 13, N 4. P. 567–581.

71. Roky R., Paut-Pagano L., Goffin V. et al. Distribution of prolactin receptors in the rat forebrain. Immunohistochemical study // *Neuroendocrinology*. 1996. Vol. 63, N 5. P. 422–429.

72. Sarcar D.K. Evidence for prolactin feedback action on hypothalamic oxytocin vasoactive intestinal peptide (VIP) and dopamine secretion // *Neuroendocrinology*. 1989. Vol. 49. P. 520–524.

73. Segal J., Ingbar S.D. Specific binding sites for triiodothyronine in the plasma membrane of rat thymocytes. Correlation with biochemical responses // *J. Clin. Invest.* 1982. Vol. 70, N 5. P. 919–926.

74. Siimes M.A., Ropponen P., Aalberg V. et al. Prolactinemia in adolescent males surviving malignancies in childhood: impaired dating activity // *J. Adolesc. Health*. 1993. Vol. 14, N 7. P. 543–547.

75. Schettini G., Lorio T., Meucci O. et al. Interleukin-1 modulation of prolactin secretion from rat anterior pituitary cells: involvement of adenylate cyclase activity and Ca mobilization // *Endocrinology*. 1990. Vol. 126, N 3. P. 1435–1441.

76. Torner L., Toschi N., Pohlinger A., Landgraf R. et al. Anxiolytic and anti-stress effects of brain prolactin: improved efficacy of antisense targeting of the prolactin receptor by molecular modeling // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21, N 9. P. 3207–3214.

77. White H.D., Crassi K.M., Givan A.L. et al. CD3+, CD8+, CTL-activity nothing the human female reproductive tract: influence of stage of the menstrual cycle and menopause // *J. Immunol.* 1997. Vol. 158. P. 3017–3027.

78. Zhang X., Danila D.C., Katai M. et al. Expression of prolactin-releasing peptide and its receptor messenger RNA in normal human pituitary and pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84, N 12. P. 4652–4655.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ИММУНОЭНДОКРИННЫХ И КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ. ЧАСТЬ 3

Г. П. Иванова, Л. Н. Горобец

В обзорной статье проведен анализ данных научных публикаций, касающийся исследования некоторых нейроэндокринных показателей у больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) в стадии эутиреоза. Показана биологическая роль гиперпролактинемии при стрессовых состояниях организма, в том числе аутоиммунной

природы. Выделены разнообразные проявления психической дезадаптации, опосредованно связанные с изменением уровня пролактина.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, нейроэндокринные показатели, психические нарушения.

## MODERN VIEWS ON CLINICAL-PSYCHOPATHOLOGICAL AND IMMUNO-ENDOCRINE INTERACTIONS IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS. PART 3

G. P. Ivanova, L. N. Gorobets

This review article contains an analysis of research data on a number of neuroendocrinological parameters in patients with autoimmune thyroiditis, in the euthyroid stage. It shows the biological role of hyperprolactinemia under stress, including stress of autoimmune origin. The authors

distinguish various manifestations of mental maladjustment, which are indirectly related to the changes in the prolactin level.

**Key words:** autoimmune thyroiditis, neuroendocrinological parameters, mental disturbances.

**Иванова Галина Павловна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение психиатрической эндокринологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: galina.p.ivanova@gmail.com

**Горобец Людмила Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психиатрической эндокринологии ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России