

Sundström, S. Pudas// Intelligence. – 2017. – Vol.61. – P. 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2017.01.007>

33. Santos-Palacios S. A cross-sectional study of the association between circulating TSH level and lipid profile in a large Spanish population/ S. Santos-Palacios, A. Brugos-Larumbe, F. Guillén-Grima, J.C. Galofré //Clin Endocrinol (Oxf). – 2013. – Vol.79(6). – P. 874-881 <https://doi.org/10.1111/cen.12216>

34. Schottker B. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / B. Schottker, D. Ball, C. Gellert, H. Brenner // Ageing Res Rev. – 2013. – Vol.12(2). – P.708-718. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.02.004>

35. Scragg R. Serum 25-hydroxyvitamin D,

ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / R. Scragg, M. Sowers, C. Bell //Am J Hyperten. – 2007. – Vol. 20(7). – P. 713-719 <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.01.017>

36. Sela H. Biomonitoring of hair samples by laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICP-MS) /H. Sela, Z. Karpas, M. Zoriy, C. Pickhardt, J.S. Becker //Int. J. Mass Spectrom. – 2007. – Vol. 261(2-3). – P. 199-207 <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2006.09.018>

37. Shenkin A. Basics in clinical nutrition: Trace elements and vitamins in parenteral and enteral nutrition/ A. Shenkin // SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism. – 2008. – Vol. 3(6). – P. 293-297 <https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2008.07.011>

38. Stocker H. Secular Trends in BMI and Waist Circumference and the Prevalence of Overweight and Obesity in Austrian Candidates for Contraception from 2007 to 2016. / H. Stocker //International conference knowledge-based organization. – 2019. – Vol.25(2). – P. 361-367. <https://doi.org/10.2478/kbo-2019-0107>

39. Tan C. Screening of prostate cancer by analyzing trace elements in hair and chemometrics /C. Tan, H. Chen //Biol. Trace Elem. Res. – 2011. – Vol.144(1-3). – P.97-108 <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9038-5>

40. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // JAMA. – 2013. – Vol.310. – P. 2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.25

УДК: 616.43, 616-06

Н.Э. Альтшулер, Е.И. Алещенко, М.Б. Куцый, Н.М. Кругляков

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ СТРЕССОРОВ НА НЕЙРОЭНДОКРИННЫЙ ОТВЕТ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Взаимосвязь между иммунной системой и ЦНС при воздействии стрессоров приводит к стереотипным ответам, включающим в себя вегетативные, эндокринные и поведенческие компоненты. Но, несмотря на крайне важную роль нейроэндокринных факторов в реализации критических состояний, детально их значение, а также показания и меры воздействия на них до сих пор не изучены. Дальнейшее изучение и создание концепции об эндокринопатиях критических состояний в перспективе может стать основанием для оценки эндокринного статуса пациента с целью принятия решения о необходимости проведения заместительной терапии.

Ключевые слова: критическое состояние, эндокринопатия, реактивность, тиреоидные гормоны, ТТГ, кортизол, АКТГ.

The relationship between the immune system and the central nervous system when exposed to stressors leads to stereotyped responses that include autonomic, endocrine and behavioral components. But, despite the extremely important role of neuroendocrine factors in the implementation of critical conditions, their significance, as well as indications and measures of influence on them, have not yet been studied in detail. Further study and the concept of endocrinopathies of critical conditions in the future will be the basis for assessing the endocrine status in order to resolve the issue of the need for substitution therapy.

Keywords: critical condition, endocrinopathy, reactivity, thyroid hormones, TSH, cortisole, ACTH.

Введение. Критическое состояние – это комплекс патофизиологических изменений в организме, требующих замещения функций жизненно важных

органов и систем для предотвращения неминуемой смерти. К тяжелым физическим стрессорам, вызывающим критическое состояние, относят множественную травму, церебральные инсульты, инфаркт миокарда, острую дыхательную недостаточность, сепсис, различные виды шока [15].

Совокупность сложных приспособительных реакций организма человека, направленных на устранение или максимальное ограничение действия различных факторов внешней или внутренней среды организма, представлена в виде гомеостатического алгоритма, который можно рассмотреть как поэтапное развитие физиологической и патологической реактивности [2]. Физиологическая реактивность организма обуславливает его тонкий дифференцированный ответ на действие факторов внешней среды, то есть определяет количественные и ка-

чественные особенности ответной реакции [2]. При этом под патологической реактивностью понимают особую форму реактивности, характеризующуюся относительно устойчивой, извращенной формой реагирования организма на соответствующей раздражитель. Это находит свое выражение в новых ответных реакциях, не имеющих места в условиях физиологической реактивности, в их необычной интенсивности и длительности [5]. Патологическая реактивность может быть спасательной операцией для организма, либо губительным механизмом, или является и тем, и другим одновременно.

Важнейшую роль в формировании развития физиологической, а впоследствии и патологической реактивности организма, при критических состояниях играют нейроэндокринная и нейроиммунная системы.

В понятие нейроэндокринной си-

АО «Европейский медицинский центр», Москва: **АЛЬТШУЛЕР Натаван Эльшад** – к.м.н., врач-эндокринолог, врач анестезиолог-реаниматолог, natavan.altshuler@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>, **АЛЕЩЕНКО Елена Игоревна** – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением, <https://orcid.org/0000-0003-0193-5732>, **КУЦЫЙ Михаил Борисович** – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, руковод. Операционного центра, <https://orcid.org/0000-0003-0096-905X>. **КРУГЛЯКОВ Николай Михайлович** – врач анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением, Государственный НИЦ Российской Федерации-Федеральный медицинский биофизич. центр им. А.И. Бурназяна, <https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>.

стемы входят множественные связи между эндокринной и центральной нервной системами (ЦНС), их взаимоотношения при контроле гомеостаза, а также при формировании ответа на воздействия стрессоров окружающей среды [5].

При этом стимуляция иммунной системы посредством чужеродных патогенов приводит к комплексному нейроиммуноэндокринному взаимодействию во избежание развития критического состояния. Оно формируется посредством интеграции притока информации от блуждающего нерва, периферических цитокиновых взаимодействий с рецепторами в области органов, окружающих желудочки мозга, сосудов мозга и локального образования цитокинов в пределах ЦНС. Это приводит к комплексному нейроиммуноэндокринному ответу при развитии критического состояния [12].

Ведущие системы мозга, участвующие в контроле гомеостаза. *Гипоталамус* является ключевым интегративным центром гомеостатической регуляции нейроиммуноэндокринного ответа. Гипоталамус способен анализировать информацию, получаемую от коры, гиппокампа, таламуса, базальных ганглий, ретикулярной формации, ядер продолговатого и спинного мозга, оценивать состав ликвора, крови и формировать координированные ответы путем изменения эфферентной иннервации ключевых регуляторных точек, к которым относятся аденогипофиз и нейрогипофиз, кора головного мозга, премоторные и моторные нейроны ствола головного мозга и спинного мозга, а также автономные преганглионарные нейроны [12].

Гипоталамус – небольшая область мозга, являющаяся частью нейронного континуума, простирающегося от среднего мозга до базальных областей конечного мозга и тесно связанных с филогенетически древней обонятельной системой [11].

Взаимодействие гипоталамуса с огромным количеством различных отделов нервной системы через афферентные и эфферентные связи необходимо для того, чтобы координировать все вегетативные процессы в организме [3, 19]. В свою очередь, вегетативная нервная система (ВНС), действуя в содружестве с эндокринной системой и различными ядрами ствола мозга, регулирует жизненно важные функции, необходимые для поддержания постоянства внутренней среды организма в узких границах [3]. Под влиянием ВНС в том числе находится

тимус – *центральный орган лимфоцитопоза и иммуногенеза*. Исключением являются селезенка, надпочечники, гладкая мускулатура сосудов кожи, потовые железы, так как они находятся под влиянием только симпатической нервной системой, что определяет их роль в незамедлительной стресс-реакции [3].

Лимбическая система. Главным биологическим предназначением *лимбической системы* является формирование поведения, увеличивающего шансы на выживание организма [3].

Одними из основных структур лимбической системы являются гиппокамп и миндалевидные тела. Миндалевидные тела обеспечивают важные поведенческие функции, такие как тревога и страх. Гиппокамп играет важную роль в формировании обучения и памяти и позволяет сравнить настоящий стресс с прошлым опытом, обеспечивая максимально адекватную реакцию в условиях стресса. Влияние гиппокампа и миндалевидных тел на гипоталамус и ВНС осуществляется через свод, который является главным эфферентным пучком гиппокампа. Наличие высокой плотности глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе дает ему возможность подавлять синтез кортикотропин-релизинг-гормона. В то же время одно из биологических предназначений миндалевидных тел – активировать гипоталамо-гипофизарную систему [3].

Катехоламинергические нейроны. К одной из важных систем ствола мозга, участвующих в регуляции управления сознанием, относят катехоламинергические нейроны: дофаминергические, норадренергические и адренергические системы [9, 17].

Нейроны, содержащие норадреналин, сконцентрированы в стволе головного мозга. Основным местом их расположения является голубое пятно, включающее в себя также ядро одиночного тракта, дорсальное моторное ядро блуждающего нерва. Аксоны клеток голубого пятна направлены в сторону коры больших полушарий, гиппокампа, миндалевидных тел, таламуса и гипоталамуса [9].

Часть нейронов дофаминергической системы локализованы в гипоталамических ядрах, аксоны которых заканчиваются в срединном возвышении [37]. Аксоны другой части нейронов расположены в околожелудочковом пространстве в области третьего и четвертого желудочков и проецируются на ствол мозга и промежуточный мозг [9, 21].

Эфферентные пути адренергических нейронов находятся в продолговатом мозге и идут к дорсальному ядру блуждающего нерва, ядру одиночного пути, голубому пути, перивентрикулярному серому веществу варолиева моста и среднего мозга, гипоталамусу и паравентрикулярным ядрам [29].

Таким образом, вся система гомеостаза зависит от тесного взаимодействия лимбической системы, распознающей и анализирующей опасность с гипоталамической, норадренергической системами, напрямую модулирующими метаболические, иммунные и гемодинамические реакции.

«Окна» гематоэнцефалического барьера. Органы, окружающие желудочки головного мозга, служат важным связующим звеном между периферическими метаболическими сигналами и группами клеток головного мозга, регулирующими координированные эндокринные, вегетативные и поведенческие реакции. Это специализированные структуры, расположенные по средней линии головного мозга вдоль III и IV желудочков [12, 27, 35]. В их состав входит сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный орган, срединное возвышение, нейрогипофиз, субкомиссуральный орган и самое заднее поле. Данные структуры мозга лишены гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и являются «окнами для системы циркуляции крови», позволяющими таким молекулам, как белки, пептидные гормоны, цитокины, липополисахариды, относительно свободно проникать в ткань мозга. Таким образом, нейроны и глиальные клетки (микроглия и астроциты), расположенные в органе, окружающем желудочки мозга, имеют доступ к макромолекулам. Некоторые из органов, окружающих желудочки мозга, имеют нейрональные контакты с группами ядер гипоталамуса, регулирующие гомеостаз [12].

Взаимосвязь между иммунореактивностью и органами, окружающими желудочки мозга, осуществляется за счет экспрессии на их поверхности компонентов врожденной и адаптивной иммунных систем, таких как толл-подобные рецепторы и рецепторы цитокинов, включая рецепторы интерлейкина (IL) 1 β , IL6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α [22, 25, 32].

Гипоталамо-гипофизарная система – гуморальный компонент комплексной нервной и эндокринной систем, реагирующий на воздействие внутренних и внешних стрессоров. Активизация центрального симпати-

ческого тракта начинается в миндалевидных телах, являющихся зонами тревоги и стресса, а также в многочисленных ядрах гипоталамуса и ретикулярной формации. Этот путь, проходя средний мозг, дно IV желудочка, спускается в боковые рога спинного мозга – в первые нейроны симпатической нервной системы [3]. Усиление симпатической активности приводит к состоянию физического напряжения и готовности к стрессу. Воздействие физических стрессоров начинается с активизации мозгового слоя надпочечников, выделяющего норадреналин и адреналин, которые оказывают симпатическое влияние на периферическое сосудистое русло [3].

Секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом находится под контролем кортикотропин-релизинг-гормона и в меньшей степени зависит от антидиуретического гормона. АКТГ стимулирует секрецию кортизола и других надпочечниковых стероидов, включая альдостерон. Кортизол имеет несколько важных физиологических влияний на метаболизм, сердечно-сосудистую функцию и иммунную систему [16]. Метаболические эффекты кортизола включают увеличение содержания глюкозы в крови вследствие активации ключевых звеньев глюконеогенеза в печени и ингибирования потребления глюкозы периферическими тканями. В гладких мышцах сосудов кортизол повышает чувствительность к вазопрессорным агентам, таким как катехоламины и ангиотензин II. Эти эффекты частично опосредуются через повышенную транскрипцию и экспрессию соответствующих рецепторов эндотелия [12].

Цитокины и афферентные пути блуждающего нерва активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, в результате чего повышение секреции глюкокортикоидов подавляет активность иммунной системы.

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система. Биологический эффект тиреоидных гормонов (ТГ) зависит от согласованной функции и взаимодействия всех компонентов системы *гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа – ткань-мишень* [1].

Тиролиберин, секретируемый нейронами гипоталамуса, через портальную систему гипофиза способствует синтезу и высвобождению тиреотропного гормона (ТТГ) в кровоток. Секреция как ТТГ, так и тиреолиберина регулируется механизмом отрицательной обратной связи со стороны тироксина

(Т4) и трийодтиронина (Т3). Секреция ТТГ также корректируется другими гормонами, в том числе глюкокортикоидами, соматотропными гормонами и подавляется цитокинами в гипофизе и гипоталамусе [3].

Эффекты тиреоидных гормонов на ткань-мишень являются следствием активации негеномных участков, таких как мембраны, цитоплазма и митохондрии. Но основное действие ТГ проявляется на геномном уровне. Тиреоидные гормоны контролируют образование тепла, скорость поглощения кислорода, участвуют в поддержании нормальной функции дыхательного центра, оказывают инотропный и хронотропный эффекты на сердце, увеличивают образование эритропоэтина, стимулируют моторику желудочно-кишечного тракта, стимулируют синтез многих структурных белков организме [1]. ТГ также подавляют экспрессию и ингибирование транслокации в митохондрии нейрональной синтазы оксида азота -NOS (nNOS) [8].

Реактивность организма на физические стрессоры. Изучение механизмов, лежащих в основе влияния физических стрессоров на нейроиммуноэндокринный ответ, привело к открытию холинергического противовоспалительного пути с участием блуждающего нерва [44].

Хеморецепторы терминальной части блуждающего нерва чувствительны к изменению давления во внутренних органах и локальным изменениям химического состава среды, а именно колебанию концентрации интерлейкинов, простагландинов, ФНО- α . В ответ на повышенный уровень медиаторов воспаления в иннервируемых блуждающим нервом органах запускается так называемый «воспалительный рефлекс» [10]. Данный рефлекс основан на передаче информации в центральную нервную систему, а именно в ядро одиночного пути и затем в дорсальное моторное ядро. Все эти ядра получают информацию о состоянии иммунной системы через хеморецепторную триггерную зону самого заднего поля четвертого желудочка [10, 42].

Эфферентная активность блуждающего нерва проявляется высвобождением ацетилхолина в непосредственной близости от макрофагов в ретикулоэндотелиальной системе, что приводит к ингибированию высвобождения цитокинов [39]. В свою очередь симпатическое звено вегетативной нервной системы иннервирует селезенку и активирует Т-лимфоциты, что приводит к снижению выделения макрофагами

провоспалительных цитокинов ФНО- α и IL, при этом синтез противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, не изменяется. Так как блуждающий нерв иннервирует тимус и другие лимфоидные органы, то в случае развития системного воспаления Т-лимфоциты и макрофаги мигрируют из тимуса в селезенку, где взаимодействуют с симпатическими нервными окончаниями, стимулируя выброс норадреналина [10]. Норадреналин связывается с β 2-адренергическими рецепторами (β 2AR) Т-клеток (Т-хелперов), которые запускают высвобождение ацетилхолина, ингибирующего секрецию воспалительных цитокинов макрофагами посредством передачи сигналов через α 7-ацетилхолиновые рецепторы (α 7nAChR) [49].

Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы холинергическим противовоспалительным путем. Афферентные волокна блуждающего нерва оканчиваются в дорсальном моторном ядре. Далее через гигантоклеточные ретикулярные ядра информация о нарушении баланса между про- и противовоспалительными цитокинами распространяется в голубое пятно моста, ядра шва, миндалевидные тела, паравентрикулярные ядра гипоталамуса, гиппокамп и префронтальную кору. Следствием активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси является повышение концентрации кортикостероидов в плазме крови [10, 33]. В свою очередь глюкокортикоиды оказывают мощный противовоспалительный эффект, снижая транскрипцию множественных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, IL-1 и IL-6. Этот эффект достигается подавлением транскрипционной активности ядерного фактора «каппа-би». Ядерный фактор «каппа-би» является универсальным фактором транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [14].

Глюкокортикоиды также вызывают уменьшение количества и изменение функции различных иммунных клеток, таких как Т- и В-лимфоциты, моноциты, нейтрофилы и эозинофилы в местах воспаления. Еще одним их эффектом является усиление процесса ингибирования миграции макрофагов, что вносит весомый вклад в регуляцию иммунного ответа на физические стрессоры [18]. Глюкокортикоиды также снижают активность индуцибельной синтазы оксида азота, обладающей нейрцитотоксичностью [7, 30].

В то же время кортикотропин-рилизинг-гормон ингибирует стимулированную эндотоксинами выработку IL-1 и IL-6 моноцитами, а АКТГ подавляет выработку интерферона бета-1b лимфоцитами человека [46]. Тот факт, что маркеры воспаления могут активизировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, предполагает воздействие петли отрицательного обратного контроля для регуляции интенсивности воспаления. Но одновременно с этим данная реакция по типу обратной связи может иметь патофизиологические последствия, поскольку хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы провоспалительными цитокинами может привести к иммуносупрессии. В данном случае это яркое проявление воздействия патологической реактивности на организм с негативными последствиями [12, 36, 43].

Вместе с тем при критических состояниях наблюдается высокий уровень кортизола на фоне подавленного уровня АКТГ. Этот факт объясняется стимулирующим влиянием цитокинов на надпочечники. Гиперпродукция кортизола надпочечниками в свою очередь путём обратной отрицательной связи подавляет синтез и секрецию АКТГ. Однако прямых доказательств причин выявления высокого уровня кортизола на фоне снижения уровня АКТГ в настоящее время нет. Кроме того в некоторых случаях имеет место глюкокортикоидная резистентность, которая определяется как снижение или отсутствие чувствительности глюкокортикоидных рецепторов -α к кортизолу, несмотря на нормальное или повышенное содержание кортизола в крови [1, 28].

Активация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при воздействии физических стрессоров. Физические стрессоры являются факторами, определяющим секрецию ТТГ, вне зависимости от уровня тиреоидных гормонов [38]. Так, при синдроме эутиреоидной патологии низкое содержание Т3 и Т4 не вызывает компенсаторного повышения секреции ТТГ. Вероятно, это обусловлено негативным влиянием периферических и локальных цитокинов на гипоталамус, гипофиз, и как следствие снижение синтеза и секреции тиреотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе, и ТТГ в гипофизе [24, 47].

В условиях стресса проявляется угнетающее воздействие также глюкокортикоидов на секреторную активность ТТГ в гипофизе. Это влияние осуществ-

ляется через экспрессию глюкокортикоидных рецепторов на поверхности гипофизотропных тиреотропин-секретирующих нейронов [20, 24].

Факторы, способствующие развитию патологической реактивности. Взаимосвязь между иммунной системой и ЦНС при воздействии физических стрессоров с целью возвращения гомеостаза в прежнее состояние приводит к стереотипным ответам, включающим в себя вегетативные, эндокринные и поведенческие компоненты. Длительное воздействие цитокинов на ЦНС, гипоксия тканей мозга, активизация индуцибельной синтазы оксида азота вносят значимый вклад в развитие патологической реактивности организма [13].

Цитокины и ЦНС. Размеры различных цитокинов на периферии не позволяют им попасть в мозг путем пассивной диффузии. Описаны три основных механизма проникновения цитокинов в мозг. Первый путь осуществляется через участки, лишенные ГЭБ: самое заднее поле, шишковидное тело, нейроголифиз, сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный и субкомиссуральный органы.

При втором пути цитокины проходят через ГЭБ при помощи специфических носителей, в области сосудов, расположенных близко к ядрам гипоталамуса и голубому пятну. Липополисахариды также могут поступать в третей желудочек из спинномозговой жидкости, проникая через эпендиму и действуя в проекции мелкоклеточных ядер гипоталамуса.

Третий путь проникновения цитокинов осуществляется посредством рецепторно-опосредованного эндоцитоза. Далее цитокины проникают в более глубокие области мозга, в основном в ядра гипоталамуса, гиппокампа, миндалевидные тела и вегетативные ядра ствола мозга и являются одними из активаторов стресс-реакции [13].

Цитокины могут передавать сигналы в ЦНС посредством стимуляции блуждающего нерва и активации областей ствола мозга [48]. Циркулирующие провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, ФНО-α являются основными активаторами микроглиальных клеток и астроцитов. Цитокины повреждают нейроны ЦНС, активируя микроглиальные клетки и астроциты [26]. Напрямую активируемые периферическими цитокинами микроглиальные клетки и астроциты, синтезируют собственные провоспалительные цитокины, тем самым вызывая порочный круг [45]. Стоит отметить, что взаимо-

действие между микроглией и астроцитами имеет первостепенное значение в регулировании воспалительного процесса в ЦНС и коммуникацией с нейронами [31].

Индукцибельная синтаза оксида азота. Экспрессия IL-1 в головном мозге стимулирует синтез оксида азота (NO) через индуцибельную изоформу синтазы NO [7]. Оксид азота блокирует дыхательную цепь митохондрий в нейронах, что может вызвать их преждевременную гибель. Нейротоксическое воздействие NO на микроглиальные клетки, подавляет активность нейроэндокринного ответа. Оксид азота вызывает также апоптоз нейронов в гипоталамических и вегетативных ядрах, что подавляет адекватную стресс-реакцию при критических состояниях в виде снижения кортикотропин-рилизинг гормона, адренкортикотропного гормона, вазопрессина.

Кроме того, в небольших концентрациях NO угнетает высвобождение катехоламинов из надпочечников и симпатических нервных окончаний, приводя к ограничению стресс-реакции [41].

Гипоксия. Повреждение ядер ЦНС при стрессе носит многофакторную природу и не ограничивается лишь влиянием цитокинов и оксида азота. Существенную роль в патогенезе развития патологической реактивности играет ишемическое повреждение мозга, приводящее к нарушению синтеза нейромедиаторов – катехоламинов и ацетилхолина [3, 4, 27]. При этом одной из наиболее уязвимых зон головного мозга является древняя кора – лимбическая система, ведущая роль в которой принадлежит гиппокампу. Следовательно, повреждение пирамидных клеток гиппокампа приводит к нарушению формирования стратегии стресс-реакции [6, 23].

Заключение. На всех этапах управления постоянством внутренней среды существует согласованное продуктивное взаимодействие нейронов лимбической, гипоталамической и норадренергической систем. В частности, лимбическая система способна к распознаванию опасности, анализу, сравнению с прошлым опытом и выбору путей преодоления критического состояния. При этом гипоталамическая и норадренергическая системы напрямую модулируют метаболические, иммунные и гемодинамические реакции.

Физиологическая, а при воздействии физических стрессоров и патологическая, реактивность организма направлена к исходной точке равнове-

сия. Патологическая реактивность при воздействии физических стрессоров может оказывать как обратимое, так и разрушительное действие на организм. Ответ организма на стресс формируется на основании поступающей информации от блуждающего нерва, периферических цитокинов, взаимодействующих с рецепторами органов, окружающих желудочки мозга, сосудов мозга и локального образования цитокинов в ЦНС. Гематоэнцефалическому барьеру отводится важная роль в контроле воспалительного процесса в нейронах и глиальных клетках. Существует множество доказательств того, что при сепсисе происходит разрушение ГЭБ, при этом облегчается проникновение в мозг провоспалительных медиаторов и других нейротоксичных молекул (например, мочевины). Разрушение ГЭБ происходит под влиянием длительного воздействия IL-1, TNF и NO [34, 40]. Цитокины, являющиеся одними из главных пусковых механизмов стресс-реакции, стимулируют продукцию индуцибельной синтазы NO. Как следствие, повреждение ядер лимбической, гипоталамической и норадренергической систем приводит к нарушению нейроэндокринного ответа при критических состояниях. Дальнейшее повреждение ДНК-нейронов в гиппокампе, гипоталамусе, ядрах вегетативной нервной системы приводит к истощению защитной стресс-реакции, что в свою очередь приводит к критическому состоянию организма.

Несмотря на крайне важную роль нейроэндокринных факторов в реализации критических состояний, детально их значение, а также показания и меры воздействия на них до сих пор не изучены.

Дальнейшее изучение воздействия физических стрессоров на нейроэндокринную систему может иметь практическое применение для создания алгоритмов диагностики и лечения эндокринопатий критических состояний. Концепция об эндокринопатиях критических состояний в перспективе может стать основанием для оценки эндокринного статуса пациента с целью принятия решения о необходимости проведения заместительной терапии.

Литература

1. Балаболкин М.И. Фундаментальная и клиническая тиреодология: руководство: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнинская. – М.: Медицина, 2007. – 814 с. – ISBN: 5-225-03893-X.
2. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kremninskaya V.M. Fundamental and clinical thyroidology: manual: textbook for the system of postgraduate professional education of doctors. Moscow: Medicine. 2007. – 814 p. - ISBN: 5-225-03893-X.
3. Большая Российская энциклопедия. В 30 т. / научн. ред. Ю.С. Осипов [и др.] – М.: Большая Российская энциклопедия. – Т. 28: Пустырник – Румчерод / отв. ред. С. Л. Кравец. – 2015. – 766 с. – ISBN: 978-5-85270-365-1.
4. The Great Russian Encyclopedia / US Osipov. Moscow: The Great Russian Encyclopedia. 2015. – 766 p. - ISBN: 978-5-85270-365-1.
5. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника / П. Дуус; под ред. М. Бер, М. Фроштер; ред. О.С. Левин. – М.: Практическая медицина, 2018. – 608 с. – ISBN: 978-5-98811-306-5.
6. Duus P. Topical diagnosis in neurology. Anatomy. Physiology. Clinic / ed. OS Levin. Moscow: Practical medicine. 2018; 608 p. ISBN: 978-5-98811-306-5.
7. Леонтьев М.А. Значение нейрогуморальной регуляции в исходе синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе / М.А. Леонтьев, А.В. Водова, С.В. Кравчук // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 80-86. – DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-80-86.
8. Leontiev M.A., Vodova A.V., Kravchuk S.V. The significance of neurohumoral regulation in the outcome of multiple organ failure syndrome in sepsis. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. 2020; 17(5):80-86. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-80-86.
9. Молотков О.В. Патофизиология в вопросах и ответах: учеб. пособие / О.В. Молотков, С.В. Ефременков, В.В. Решедько. – Смоленск: САУ, 1999. – 623 с. – ISBN 5-7977-0002-6.
10. Molotkov O.V., Efrementkov S.V., Reshed'ko V.V. Pathophysiology in questions and answers: a textbook. Smolensk: SAU. 1999. ISBN: 5-7977-0002-6.
11. Патологическая физиология / под ред. А. Д. Адо, М. А. Адо, В.И. Пыцкого [и др.]. – М.: Триада-Х, 2000. – 573 с. – ISBN: 5-8249-0023-X.
12. Pathological physiology / ed. AD Ado, MA Ado, VI Pytsky et al. Moscow: Triad-X. 2000. ISBN: 5-8249-0023-X.
13. Сайфутдинов Р.Г. Роль оксида азота при заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) / Р.Г. Сайфутдинов // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 48а-53. – ISSN: 2071-0240.
14. Sayfutdinov RG. The role of nitric oxide in diseases of internal organs (literature review). Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2009; 2(3):48a-53. ISSN: 2071-0240.
15. Смирнов А.Н. Эндокринная регуляция: учеб. пособие / А.Н. Смирнов; под ред. В.А. Ткачука. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 368 с. – ISBN: 978-5-9704-1012-7.
16. Smirnov AN. Endocrine regulation: a textbook / edited by akad. RAS and RAMS VA Tkachuk. M.: GEOTAR-Media; 2009. ISBN: 978-5-9704-1012-7.
17. Сухорукова Е.Г. Катехоламинергические нейроны головного мозга млекопитающих и нейромеланин / Е.Г. Сухорукова, О.С. Алексеева, Д.Э. Коржевский // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2014. – Т. 50, № 5. – С. 336-342. – ISSN: 0044-4529.
18. Sukhorukova E.G., Alekseeva O.S., Korzhevsky D.E. Catecholaminergic neurons of the mammalian brain and neuromelanin. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2014; 50(5):336-342. ISSN: 0044-4529.
19. Тучина О.П. Нейро-иммунные взаимодействия в холинергическом противовоспалительном пути / О.П. Тучина // Гены и Клетки. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 23-28. – ISSN: 2313-1829.
20. Tuchina O.P. Neuro-immune interactions in the cholinergic anti-inflammatory pathway. Genes and Cells. 2020; 15(1):23-28. ISSN: 2313-1829.
21. Физиология человека с основами патофизиологии: в 2 т. / под ред. Р. Ф. Шмидта, Ф. Ланга, М. Хекманна; пер. с нем. под ред. М. А. Каменской. – М.: Лаборатория знаний, 2019. – Т. 2. – 497 с. – ISBN: 978-5-906828-31-6.
22. Human physiology with the basics of pathophysiology / ed. by RF Schmidt, F Lang, M Heckmann; trans. from it. edited by MA Kamenskaya. Moscow: Laboratory of Knowledge. 2019; 2: 497. ISBN: 978-5-906828-31-6.
23. Эндокринология по Вильямсу. Нейро-эндокринология / Ш. Мелмед, К. С. Полонски, П.Р. Ларсен [и др.]; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 472 с. – ISBN: 978-5-91713-033-0.
24. Endocrinology according to Williams. Neuroendocrinology / Sh Melmed, KS Polonsky, PR Larsen [et al]; ed. by II Dedova, GA Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media. 2019. ISBN: 978-5-91713-033-0.
25. Akrout, N. Mechanisms of brain signaling during sepsis / N. Akrout, T. Sharshar, D. Annane // Curr Neuropharmacol. – 2009. – Vol. 7 (4). – P. 296-301. – DOI: 10.2174/157015909790031175.
26. Bellingier, D.L. Autonomic regulation of cellular immune function / D.L. Bellingier, D. Lorton // Auton. Neurosci. Basic Clin. – 2014. – Vol. 182. – P. 15-41. – DOI: 10.1016/j.autneu.2014.01.006.
27. Boonen, E. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications / E. Boonen, G.V. den Berghe // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 99, No 5. – P. 1569-1582. – DOI: 10.1210/jc.2013-4115.
28. Briegel, J.A. comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery / J. Briegel, G. Scheelling, M. Haller [et al.] // Intensive Care Med. – 1996. – Vol. 22. – P. 894-899. – DOI: 10.1007/BF02044113.
29. Brightwell, J.J. Noradrenergic neurons in the locus coeruleus contribute to neuropathic pain / J.J. Brightwell, B.K. Taylor // Neuroscience. – 2009. – Vol. 160, No 1. – P. 174-85. – DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.02.023.
30. Chatham, W.W. Glucocorticoid effects on the immune system [Electronic resource] / W.W. Chatham. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-effects-on-the-immune-system/print> (date of request: 26.09.2021).
31. Choi, I.Y. Novel role of adrenergic neurons in the brain stem in mediating the hypothalamic-pituitary axis hyperactivity caused by prenatal alcohol exposure / I.Y. Choi, S. Lee, C. Rivier // Neuroscience. – 2008. – Vol. 155, No 3. – P. 888-901. – DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.04.081.
32. Cintra, A. Evidence for thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid receptor-immunoreactive neurons in various preoptic and hypothalamic nuclei of the male rat / A. Cintra, K. Fuxe, A.C. Wikstrom [et al.] // Brain Res. – 1990. – Vol. 506. – P. 139-144. – DOI: 10.1016/0006-8993(90)91210-8.
33. Ciofi, P. Plasticity in expression of immunoreactivity for neuropeptide Y, enkephalins and neurotensin in the hypothalamic tubero-infundibular dopaminergic system during lactation in mice / P. Ciofi, W.R. Crowley, A. Pillez [et al.] // J Neuroendocrinol. – 1993. – Vol. 5, № 6. – P. 599-602. – DOI: 10.1111/j.1365-2826.1993.tb00528.x
34. Dantzer, R. Cytokine-induced sickness behavior: a neuro-immune response to activation of innate immunity / R. Dantzer // Eur J Pharmacol.

- 2004. – Vol. 11. – P. 399-411. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.07.040.
23. Day, H.E. W. Distinct neurochemical populations in the rat central nucleus of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: evidence for their selective activation by interleukin-1b / H. E.W. Day, E.J. Curran, Jr. S.J. Watson [et al.] // *J Comp Neurol.* – 1999. – Vol. 413. – P. 113-128.
24. Dubuis, J.M. Human recombinant interleukin-1 beta decreases plasma thyroid hormone and thyroid stimulating hormone levels in rats / J.M. Dubuis, J.M. Dayer, C.A. Siegrist-Kaiser [et al.] // *Endocrinology.* – 1988. – Vol. 123. – P. 2175-2181.
25. Engblom, D. Prostaglandins as inflammatory messengers across the blood brain barrier / D. Engblom, M. Ek, S. Saha [et al.] // *J Mol Med.* – 2002. – Vol. 80. – P. 5-15. – DOI: 10.1007/s00109-001-0289-z.
26. Galiano, M. Interleukin-6 (IL6) and cellular response to facial nerve injury : effects on lymphocyte recruitment, early microglial activation and axonal outgrowth in IL6-deficient mice / M. Galiano, Z. Q. Liu, R. Kalla [et al.] // *Eur J Neurosci.* – 2001. – Vol. 14. – P. 327-341.
27. Ganong, W.F. Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function / W.F. Ganong // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 422-427. – DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03259.x.
28. Gustafsson, J.A. Biochemistry, molecular biology, and physiology of the glucocorticoid receptor / J.A. Gustafsson, J. Carlstedt-Duke, L. Poellinger // *Endocr Rev.* – 1987. – Vol. 8, No 2. – P. 185-234. – DOI: 10.1210/edrv-8-2-185.
29. Hökfelt, T. Immunohistochemical evidence for the existence of adrenaline neurons in the rat brain / T. Hökfelt, K. Fuxe, M. Goldstein [et al.] // *Brain Res.* – 1974. – Vol. 66. – P. 235-261. – DOI: 10.1016/0006-8993(74)90143-7.
30. Knowles, R.G. Anti-inflammatory glucocorticoids inhibit the induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the lung, liver and aorta of the rat / R.G. Knowles, M. Salter, S.L. Brooks [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1990. – Vol. 172 (3). – P. 1042-1048. – DOI: 10.1016/0006-291x(90)91551-3.
31. Koulakoff, A. Neurons and brain macrophages regulate connexin expression in cultured astrocytes / A. Koulakoff, W. Mème, C.F. Calvo [et al.] // *Cell Commun Adhes.* – 2003. – Vol. 10. – P. 407-411.
32. Li, S. Intracerebroventricular interleukin 6, macrophage inflammatory protein 1b, and IL-18: pyrogenic and PGE(2)-mediated? / S. Li, S. Goorha, L.R. Ballou [et al.] // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 992. – P. 76-84. – DOI: 10.1016/j.brainres.2003.08.033.
33. Lu, J. Systemic inflammatory response following acute traumatic brain injury / J. Lu, S.J. Goh, P.Y. Tng [et al.] // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2009. – Vol. 14. – P. 3795-813. – DOI: 10.2741/3489.
34. Mayhan, W.G. Effect of lipopolysaccharide on the permeability and reactivity of the cerebral microcirculation: role of inducible nitric oxide synthase / W. G. Mayhan // *Brain Res.* – 1998. – Vol. 792. – P. 353-357. – DOI: 10.1016/j.brainres.2004.05.102.
35. McCann, S.M. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection / S.M. McCann, M. Kimura, S. Karanth [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2000. – Vol. 917. – P. 4-18. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05368.x.
36. McKenna, N.J. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology / N.J. McKenna, R.B. Lanz, B.W. O'Malley // *Endocr Rev.* – 1999. – Vol. 20, No 3. – P. 321-344. – DOI: 10.1210/edrv.20.3.0366.
37. Moore, R.Y. Noradrenaline-containing neuron systems. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Classical Transmitters in the CNS / R. Y. Moore, J. P. Card; eds A Björklund, T Hökfelt. – Elsevier : Amsterdam. – 1984. – Vol. 2, P. I. – P. 123-156.
38. Morley, J.E. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion / J.E. Morley // *Endocr Rev.* – 1981. – Vol. 2. – P. 396-436. – DOI: 10.1210/edrv-2-4-396.
39. Murray, K. The cholinergic anti-inflammatory pathway revisited / K. Murray, C. Reardon // *Neurogastroenterol Motil.* – 2018. – Vol. 30, No 3. – DOI: 10.1111/nmo.13288.
40. Papadopoulos, M.C. Faecal peritonitis causes edema and neuronal injury in pig cerebral cortex / M.C. Papadopoulos, F.J. Lamb, R.F. Moss [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 1999. – Vol. 96. – P. 461-466. – DOI: 10.1042/CS19980327.
41. Paterson, D. Nitric oxide and the autonomic regulation of cardiac excitability. The G.L. Brown Prize Lecture / D. Paterson // *Exp Physiol.* – 2001. – Vol. 86, No 1. – P. 1-12. – DOI: 10.1113/eph8602169.
42. Qian, Y.S. Effect of $\alpha 7nAChR$ mediated cholinergic anti-inflammatory pathway on inhibition of atrial fibrillation by low-level vagus nerve stimulation / Y.S. Qian, Q.Y. Zhao, S.J. Zhang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2018. – Vol. 98, No 11. – P. 855-859. – DOI: 10.3760/cma.j.isn.0376-2491.2018.11.013.
43. Reichlin, S. Neuroendocrinology of infection and the innate immune system / S. Reichlin // *Recent Prog Horm Res.* – 1999. – Vol. 54. – P. 133-181.
44. Reyes-Lagos, J.J. Neuroautonomic activity evidences parturition as a complex and integrated neuro-immune-endocrine process / J.J. Reyes-Lagos, C.I. Ledesma-Ramírez, A.C. Pliego-Carrillo [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2018. – Vol. 1437, No 1. – P. 22-30. – DOI: 10.1111/nyas.13860.
45. Sheng, J.G. Enlarged and phagocytic, but not primed, interleukin-1 alpha-immunoreactive microglia increase with age in normal human brain / J.G. Sheng, R.E. Mrak, W.S. Griffin // *Acta Neuropathol.* – 1998. – Vol. 95. – P. 229-234. – DOI: 10.1007/s004010050792.
46. Sita, L.V. Connectivity pattern suggests that incerto-hypothalamic area belongs to the medial hypothalamic system / L.V. Sita, C.F. Elias, J.C. Bittencourt // *Neuroscience.* – 2007. – Vol. 148, No 4. – P. 949-969. – DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.07.010.
47. Spath-Schwalbe, E. Endocrine effects of recombinant interleukin 6 in man / E. Spath-Schwalbe, H. Schrezenmeier, S. Bornstein [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 1996. – Vol. 63. – P. 237-243. – DOI: 10.1159/000126963.
48. Watkins, A.D. Hierarchical cortical control of neuroimmunomodulatory pathways / A.D. Watkins // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 1994. – Vol. 20. – P. 423-431.
49. Yamada, M. The cholinergic anti-inflammatory pathway: an innovative treatment strategy for respiratory diseases and their comorbidities / M. Yamada, M. Ichinose // *Curr Opin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 40. – P. 18-25. – DOI: 10.1016/j.coph.2017.12.003.

DOI 10.25789/YMJ.2022.77.26

УДК [612.44-055.1:612.616.31]
(470.1/.2)(045)

И.Н. Молодовская

ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН

За последние несколько десятилетий гормоны щитовидной железы были хорошо изучены на предмет их значимости для мужского репродуктивного здоровья. Гипертиреоз и гипотиреоз влияют на функции яичек и нейроэндокринную регуляцию репродуктивных функций, что может привести к снижению уровня тестостерона, ухудшению качества спермы и поставить под угрозу мужскую репродуктивную функцию. Понимание этих процессов актуально как никогда, учитывая непрерывное снижение количества и качества сперматозоидов, наблюдаемое у людей в течение последних десятилетий. В обзоре литературы представлены краткая концепция регуляции мужской репродуктивной функции гормонами щитовидной железы и возможный механизм, с помощью которого дисфункция щитовидной железы влияет на функции яичек.

Ключевые слова: гормоны щитовидной железы, гипотиреоз, гипертиреоз, стероидогенез, сперматогенез, бесплодие.

Over the past few decades, thyroid hormones have been studied thoroughly for their relevance to male reproductive health. Hyperthyroidism and hypothyroidism affect testicular function and neuroendocrine regulation of reproductive functions, which can lead to decreased testosterone levels and poor sperm quality and compromise male fertility. Understanding these processes is more relevant than ever in view of the continuing decline in sperm count and quality that has been observed in humans over the past decades. The literature review presents a brief

МОЛОДОВСКАЯ Ирина Николаевна – к.б.н., с.н.с. ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН, pushistiy-86@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3097-9427