

А. А. ГАЛОЯН

ОРГАНОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ НЕЙРОГОРМОНОВ

Результаты многочисленных исследований показывают, что ряд гипоталамических нейрогормонов и физиологически активных соединений имеет органотропную активность. Развивается положение о том, что и рилизинг гормоны могут иметь прямое влияние на эндокринные железы и на внутренние органы. Рассматриваются биохимические механизмы органотропной активности нейрогормонов.

Открытие гормонообразовательных свойств сначала макроцеллюлярных, а затем и мелкоклеточных ядер гипоталамуса сыграло важную роль в возникновении новой науки — нейроэндокринологии. Расшифровка за последние годы химической структуры нейрофизина и ряда пептидных нейрогормонов гипоталамуса (вазопресин, окситоцин, тиреорилизинг гормон (ТРГ), лютеинизирующий рилизинг гормон (ЛРГ), соматостатин, вещество Р и др. сыграла весьма важную роль в развитии нейроэндокринологии. Уже сейчас эти нейрогормоны стали средством для лечения ряда тяжелых заболеваний, а нейрохимия, нейрофармакология, нейрофизиология и эндокринология в целом существенно обогатились новым содержанием.

По современным представлениям, нейрогормоны, вырабатываемые гипоталамическими клетками специальной воротной системой, поступают в аденогипофиз и стимулируют выделение тропных гормонов гипофиза в общую циркуляцию. Эта группа гормонов, обнаруженная и всесторонне изученная, главным образом, американскими учеными Гийменом и Шелли, относится к рилизинг гормонам [16, 22], которыми осуществляется трансаденогипофизарный путь регуляции эндокринных функций гипоталамическими гормонами.

Результаты наших 15-летних исследований позволили заключить, что в нейросекреторных ядрах гипоталамуса образуются гормоны (кроме вазопресина и окситоцина), которые выделяются из мозга прямо в общую циркуляцию через нейрогипофиз (параденогипофизарный путь), или парагипофизарным путем оказывают регулирующее влияние на сердечную деятельность и коронарное кровообращение [2, 3, 6]. Всестороннее исследование этой группы химических факторов, а также рилизинг гормонов привели нас к выводу о том, что, кроме вазопресина и окситоцина, существуют и другие гипоталамические гормоны органотропного значения и что в определенных случаях и рилизинг гормоны могут оказать прямое регулирующее влияние на образование гормонов в перифе-

ферических эндокринных железах и обладать органотропным действием [1, 5, 10, 11, 12].

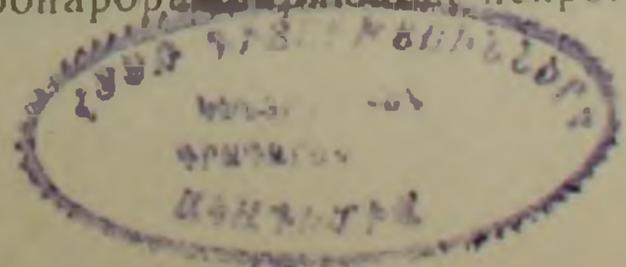
В 1961 году из гипоталамо-нейрогипофизарной системы различных животных нами изолировалось два активных начала, сильно расширяющих сердечные сосуды, условно обозначенные нами веществами «К» и «С». В последующем нами были получены данные, овидетельствующие об их гормональном характере [4, 7, 19] и весьма эффективном влиянии при различных патологиях сердца человека и животных [17, 18].

В настоящее время охарактеризован ряд их биологических, физико-химических и клинических свойств [12—14]. Накопленные нами данные ясно показали, что активные в отношении сердечной деятельности нейрогомоны могут действовать помимо гипофиза, не являются рилизинг-гормонами мозга и выделяются в общую циркуляцию в норме и особенно интенсивно при раздражении холинореактивных субстанций мозга [9, 19].

Открытие и изучение прямого органотропного действия новых нейрогомонов мозга на сердце позволило нам в 1965 г. сформулировать одно из важных направлений нейроэндокринологии: рассматривать нейросекреторные гормоны не только регуляторами функции аденогипофиза, но и функции других эндокринных желез и внутренних органов [3]. В дальнейших наших исследованиях мы стремились найти экспериментальные доказательства наличия путей прямой нейрогомональной регуляции функции периферических эндокринных желез и висцеральных органов нейрогомонами гипоталамуса. В нашей монографии в 1965 г. было написано: «нейросекреция, как необходимое условие гормонообразования важна тем, что химические агенты, образуемые нейросекреторными клетками, нервным и гуморальным путем, достигая аденогипофиза или попадая в общую циркуляцию, оказывают стимулирующее действие как на гормонопоез аденогипофиза, так и на функции ряда органов».

Имелось в виду наличие ряда физиологически активных соединений в гипоталамо-нейрогипофизарной системе, кроме вазопресина и окситоцина органотропного назначения.

Мы допустили возможность наличия обратных нейрогуморальных связей как между сердцем и гипоталамусом, так и гипоталамусом и поджелудочной железой. Оба эти механизма обуславливают нейрогуморальную регуляцию сердечной деятельности и коронарного кровообращения. Гипоталамические коронарорасширяющие нейрогомоны (К и С) из мозга поступают в общую циркуляцию и через кровь достигают сердца. Химические факторы сердца при сужении коронарных сосудов через хеморецепторы Sinus caroticus стимулируют высвобождение нейрогомонов К и С из мозга в общую циркуляцию. Вторая обратная связь складывается между поджелудочной железой и гипоталамусом. Нами в 1971 г. было обнаружено явление биосинтеза в инсулярном аппарате веществ, отличных от инсулина и глюкагона, принимавших участие в нейрогуморальной регуляции выброса коронарорасширяющих нейрого-



монов из мозга в кровь [8]. Мы полагали, что при интенсивном поступлении поджелудочных факторов в общую циркуляцию из мозга в кровь усиливается не только поступление коронарорасширяющих нейрогормонов, но и других гипоталамических факторов, ингибирующих дальнейшее выделение в кровь поджелудочных факторов.

В 1972 г. на симпозиуме в Ереване, посвященном проблемам гипоталамической нейроэндокринной регуляции [1], а также при обсуждении этих данных в лаборатории Guillemin в Институте Солка в 1973 г. (США) мною была высказана мысль о наличии гуморального фактора, идущего из гипоталамуса и оказывающего обратное ингибирующее действие на инкреторный панкреас. Тогда мы допустили возможность, что один из рилизинг или ингибирующих факторов, вероятно, может оказать влияние на инкреторный панкреас. Учитывая то, что и инсулин, и обнаруженный нами поджелудочный фактор образуются клетками поджелудочной железы, можно было предположить, что под влиянием гипотетического фактора должно было бы ингибироваться также выделение инсулина.

В 1973 г. автором этих строк получены доказательства наличия некоторого взаимоотношения между действием инсулина и соматостатина открытого и любезно предоставленного нам Р. Гийменом, а также между действием соматостатина и коронарорасширяющих гормонов. Опыты проводились на кошках. Соматостатин вводился в яремную вену в дозе 0,1—1 мкг на животное. Измерялось количество крови, оттекающей из венозных сосудов сердца за единицу времени. Соматостатин сам не вызывает никаких изменений в коронарном оттоке и в кровяном давлении. Если на фоне введенного соматостатина раздражать блуждающий нерв под диафрагмой, то обычный коронарорасширяющий эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва, полностью исчезает. Если же вводить соматостатин внутрицистерально (в тех же дозах), то коронарорасширяющий эффект раздражения блуждающего нерва наступает намного позже (через 1,5—2 часа) [10]. Результаты наших исследований подтверждают мысль о том, что гипоталамические факторы, в частности соматостатин, по-видимому, поступая в малых количествах в общую циркуляцию, принимают участие в регуляции функции периферических эндокринных желез и висцеральных органов, и, в частности, в деятельности сердца.

Таким образом, соматостатин является, на наш взгляд, ингибирующим фактором выделения известных гормонов поджелудочной железы (в том числе освобождающих гипоталамические коронарорасширяющие нейрогормоны факторов), регулятором функции эндокринного панкреаса. Соматостатин сам не обладает такими свойствами. Эти данные являются новыми доказательствами нашей концепции об органотропной активности гипоталамических факторов. Они открывают большие перспективы изучения рилизинг гормонов и других гипоталамических факторов в отношении регуляции биохимических процессов висцеральных органов. Недавно появилась работа американских исследователей под-

тверждающая наши основные выводы о влиянии соматостатина на инкреторный панкреас [20, 21].

О том, что из мозга в общую циркуляцию могут выделяться многочисленные неидентифицированные соединения, действующие на биохимические системы различных висцеральных органов, нами было показано ранее [15]. В связи с полученными результатами представляло большой интерес изучение некоторых механизмов прямого действия соматостатина на эндокринный панкреас. Наши предварительные данные показывают, что соматостатин при прямом добавлении к гомогенатам поджелудочной железы, ингибирует кислые протеазы этой железы. Эти данные приводят к мысли, что соматостатин может действовать, по-видимому, не только на процесс выделения инсулина, глюкагона и других панкреатических факторов в общую циркуляцию, но и на ферменты, ответственные за образование этих веществ (путем ингибирования ферментов, ответственных за отщепление гормонов от предшественников белков). Этот вопрос требует детального изучения.

По нашим данным, соматостатин как после внутривенного введения животным, так и при прямом добавлении подавляет сопряженное фосфорилирование митохондрии мозга, сердца, печени и почек. Эти данные показывают, что одним из механизмов действия соматостатина на эндокринный панкреас и на сердечную деятельность является, по-видимому, ингибирование генерации энергии. В настоящее время нами делается попытка изучить механизмы влияния соматостатина на окислительное фосфорилирование митохондрии различных органов и клеток поджелудочной железы. Соматостатин оказывает весьма своеобразное влияние на кининовую систему крови. За последнее время нами получены предварительные данные, свидетельствующие о подавлении аммиакообразования в различных органах, активации глутаматдегидрогеназы под влиянием этого нейрогормона. Весьма характерно изменяется также активность фосфоорилазы, содержание лактата и пирувата сердца под влиянием соматостатина.

Все эти данные показывают, что соматостатин оказывает явно выраженное органотропное влияние. Вместе с тем возникает необходимость изучения первичных процессов влияния соматостатина. Полученные данные вынуждают серьезно пересмотреть ареал специфического действия гипоталамических рилизинг и ингибирующих факторов, всесторонне изучать их органотропное значение и механизм действия, обнаруживать оптимальные условия их выхода в общую циркуляцию. Для понимания органотропной направленности действия нейрогормонов нами изучаются механизмы ферментативного распада гипоталамических гормонов в различных частях мозга, гипофиза и висцеральных органов, а также метаболическое действие этих соединений на висцеральные органы [13—15].

За последние годы нами накоплен большой фактический материал, свидетельствующий об органотропном влиянии рилизинг гормонов (ТРГ, ЛРГ). Так, например, по нашим данным, как при внутривенном,

так и при прямом воздействии ТРГ усиливают окислительное фосфорилирование в митохондриях сердца, мозга и почек. Весьма своеобразно действуют на метаболизм различных органов ЛРГ, нейрого르몬ы «К» и «С», а также пролил-лейцил-глицинамид.

Результаты наших исследований позволяют думать, что при различных функциональных и патологических состояниях гипоталамические нейрого르몬ы поступают в общую циркуляцию и принимают участие в регуляции метаболизма ряда органов и периферических эндокринных желез.

Институт биохимии
АН АрмССР

Поступило 21.X 1974 г.

Ա. Ա. ԳԱԼՈՅԱՆ

ՀԻՊՈԹԱԼԱՄՈՒՍԱՅԻՆ ՆԵՅՐՈՀՈՐՄՈՆՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆՈՏՐՈՊ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

1961 թ. մեր կողմից ցույց տրվեց հիպոթալամուսի նոր հորմոնների առկայությունը, որոնք կանոնավորում են պսակաձև արյան շրջանառությունը և սրտի գործունեությունը: Այս տվյալները հիմք հանդիսացան զարգացնելու այն միտքը, որ հիպոթալամուսը ընդհանուր արյան շրջանառության մեջ արտադատում է նեյրոհորմոններ, որոնք ունեն օրգանոտրոպ ազդեցություն (բացի վազոպրեսինից և օքսիտոցինից):

Հետազայում պարզվեց, որ նույնիսկ ուիլիզինգ հորմոնները կարող են ունենալ օրգանոտրոպ ազդեցություն:

Ուսումնասիրվել է այդ նեյրոհորմոնների մետաբոլիկ ազդեցությունը օրգանների վրա (K, C, սոմատոստատին, TRH, LRH և այլն):

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Брискин А. И. Биологический журнал Армении, 26, 8, 1973.
2. Галоян А. А. ДАН АрмССР, 34, 109, 1962.
3. Галоян А. А. Некоторые проблемы биохимии гипоталамической регуляции. Ереван, 1965.
4. Галоян А. А. и др. ДАН АрмССР, 24, 82, 1967.
5. Галоян А. А. Вестник АН СССР, 12, 67, 1968.
6. Галоян А. А. ДАН АрмССР, 28, 5, 2846, 1969.
7. Галоян А. А., Саакян Ф. М. ДАН СССР, 201, 2, 483, 1971.
8. Галоян А. А., Алексанян Р. А., Оганян М. В. ДАН АрмССР, 3, 5, 297, 1971.
9. Галоян А. А., Алексанян Р. А., Карапетян Р. О. Вопросы медицинской химии, 17, 3, 259, 1972.
10. Галоян А. А., Алексанян Р. А. Биологический журнал Армении, 28, 6, 1974.
11. Галоян А. А. ДАН АрмССР, 8, 4, 236, 1974.
12. Галоян А. А., Карапетян Р. О. ДАН АрмССР, 58, 4, 236, 1974.

13. Галоян А. А., Алексанян С. С. ДАН АрмССР, 8, 3, 40, 1974.
14. Галоян А. А. Мат-лы I Всесоюзной конференции по нейроэндокринологии, Л., 33, 1974.
15. Галоян А. А. Тезисы Симпозиальных докладов 3-го Всесоюзного съезда биохимиков СССР, 1974.
16. Гиймен Р., Вейл В. и Грант Г. Вопросы биохимии мозга, 8, 141, 1973.
17. Долобчян З. Л., Галоян А. А., Григорян А. А. ДАН АН АрмССР, 7, 2, 1973.
18. Микаелян А. Л., Галоян А. А., Шердукалова Л. Ф., Манасян Л. А. ДАН АрмССР, VII, 1, 1972.
19. Оганян М. В., Галоян А. А., Карапетян Р. О. Биологический журнал Армении, 25, 11, 17, 1972.
20. Guillemen R. New England Journal of Medicine, 1974.
21. Koerklr D. J. et al. Science, 184, 4, 135, 482, 1974.
22. Shally A. V. et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 43, 393, 1971.