

УДК 577.15

А. П. Тер-Татевосян, А. В. Саркисян, А. А. Ераносян, академик А. А. Галоян

**Новые данные о наличии нейрогуморальной оси нейросекреторный гипоталамус – костный мозг. Участие N.Paraventricularis в регуляции активности углеводно-фосфорного обмена в селезенке и костном мозге белых крыс**

(Представлено 4/V 2010)

**Ключевые слова:** гликогенфосфоорилаза, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза, костный мозг, селезенка

Открытие нейроэндокринной иммунной системы мозга – образования иммуномодуляторов и цитокинов, продуцируемых нейроэндокринными клетками гипоталамуса [1], сыграло важную роль в понимании механизмов контроля над иммунной системой и функцией костного мозга гипоталамическими ядрами. Экспериментальные данные о влиянии иммуномодуляторов (PRPs) на самые различные функции организма, и в частности на функции костного мозга (через пролиферацию и дифференцировку клеток костного мозга) [2], а также данные о роли симпатической нервной иннервации костного мозга в механизме влияния богатого пролином полипептида (PRP-1) гипоталамуса на углеводно-фосфорный обмен в исследуемых органах [3] послужили основанием для изучения зависимости метаболизма углеводно-фосфорного обмена селезенки и костного мозга крыс от функционального состояния паравентрикулярных ядер (ПВЯ) гипоталамуса.

Опыты ставились на 25 крысах-самцах массой 210-230 г. Были выделены четыре группы: 1) контрольная, 2) десимпатизированные крысы (десимпатизация осуществлялась инъекцией 6-гидроксидофамина (6-OHDA), разбавленного в 1% растворе аскорбиновой кислоты, в/б в дозе 40 мг/кг живого веса, двукратно, через день); 3) крысы, подвергшиеся стимуляции гипоталамических паравентрикулярных ядер под нембуталовым наркозом

(раздражающий электрод вводили в ПВЯ прямоугольными электрическими импульсами длительностью 1 с, с частотой 100 Гц, с общей протяженностью стимуляции 15 с (три раза, с интервалом 5 с), после чего, по истечении времени, крысы забивались); 4) десимпатизированные животные, подвергшиеся последующей стимуляции тех же гипоталамических ядер. Все четыре группы содержались в одинаковых условиях и были декапитированы на пятые сутки. На холоду извлекали костный мозг (из бедра), селезенку и готовили гомогенат на физ. растворе. Активность щелочной (Щ.Ф. 3.1.3.1) и кислой (К.Ф. 3.1.3.2.) фосфатаз определяли методом Шлыгина и Михлина [4]. В качестве субстрата использовали паранитрофенилфосфат (Serva), в концентрации  $2 \times 10^{-3}$  М в медулловом буфере, рН 9.6 для щелочной и 4.6 для кислой фосфатазы. Об активности ферментов судили по нарастанию паранитрофенола в течение 30 мин при  $30^{\circ}$  и выражали в Е (мк Моль фенола/г ткани/мин). Активность гликогенфосфорилазы определяли по Иллингворту и Кори [5]. Гомогенат инкубировали при  $37^{\circ}$  с 0.1 мл 4% водного раствора гликогена, 0.1 мл ТЭМ буфера, 0.1 мл исследуемого гомогената, и далее для хода опыта через 2 с добавляли в инкубационную смесь 0.1 мл 64 мМ глюкозо-1-фосфата. Через 5 мин реакцию приостанавливали 1.6 мл 5% ТХУ, активность фермента определяли по Таусски и Шор [6] и выражали в Е (мк Моль фосфора/г ткани/мин). Приведенные средние данные 5-6 опытов, статистически достоверные.

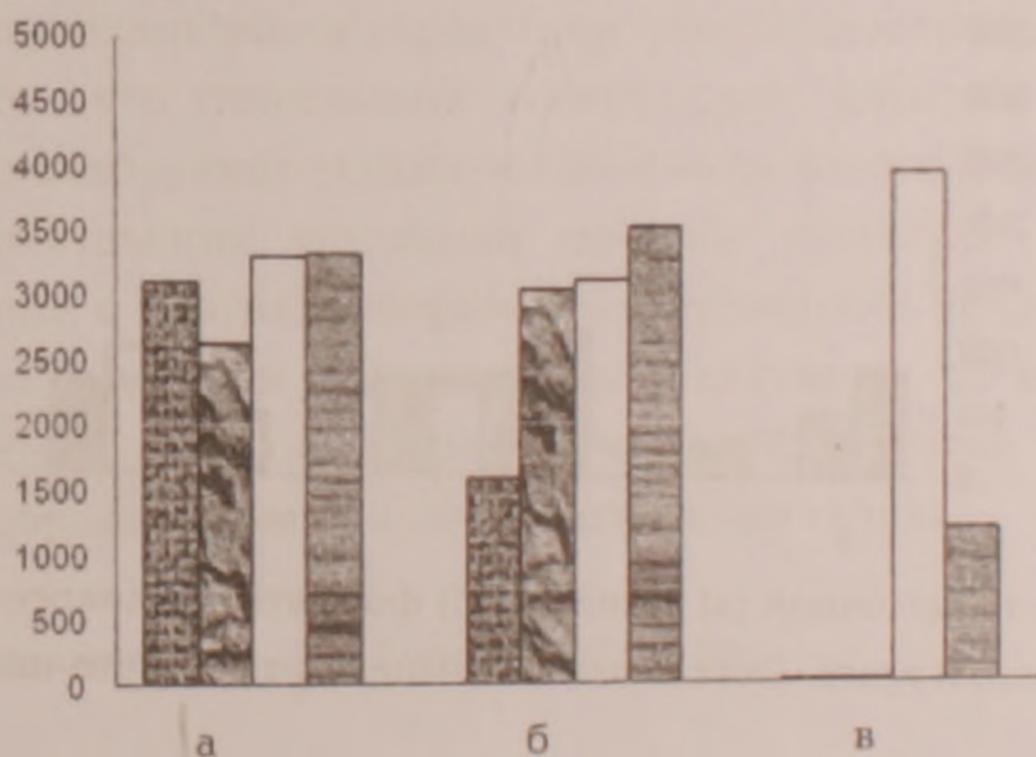


Рис. 1. Активность щелочной (а) и кислой (б) фосфатаз и гликогенфосфорилазы (в) костного мозга крыс. По оси ординат - ферментативная активность в Е. Столбики: I - контроль; II - крысы, инъецированные 6-OHDA; III - раздражение ПВЯ; IV - 6-OHDA + раздражение ПВЯ.

В опытах (рис.1), в которых катехоламинэргические нейроны были подвергнуты фармакологическому разрушению с помощью аденолитика 6-OHDA, т.е. был уменьшен приток симпатических нервных импульсов к

органам и тканям животного, обнаружен незначительный спад ферментативной активности щелочной фосфатазы селезенки и костного мозга, не изменились также количественные показатели гликогенфосфорилазы этих тканей, в то же время каталитическая активность кислой фосфатазы костного мозга после десимпатизации возросла по сравнению с контролем более чем в два раза. Эксперименты по изучению влияния раздражения паравентрикулярных ядер гипоталамуса на активность обеих фосфатаз и гликогенфосфорилазы в исследуемых тканях показали неравнозначную реакцию ферментов (см. также [7]). Щелочная и кислая фосфатазы селезенки подвергаются ингибированию и, наоборот, более чем вдвое повышается активность гликогенфосфорилазы. Отмеченные сдвиги в активности кислой фосфатазы костного мозга при десимпатизации повторились и у крыс со стимуляцией ядер гипоталамуса. Снова был зафиксирован заметный подъем каталитической активности гликогенфосфорилазы бедренного костного мозга. Результаты экспериментов показали, что при блокировке симпатических нервных путей, равно как и при раздражении нейросекреторных ядер гипоталамуса фиксируется повышение активности кислой фосфатазы и гликогенфосфорилазы в костном мозге.

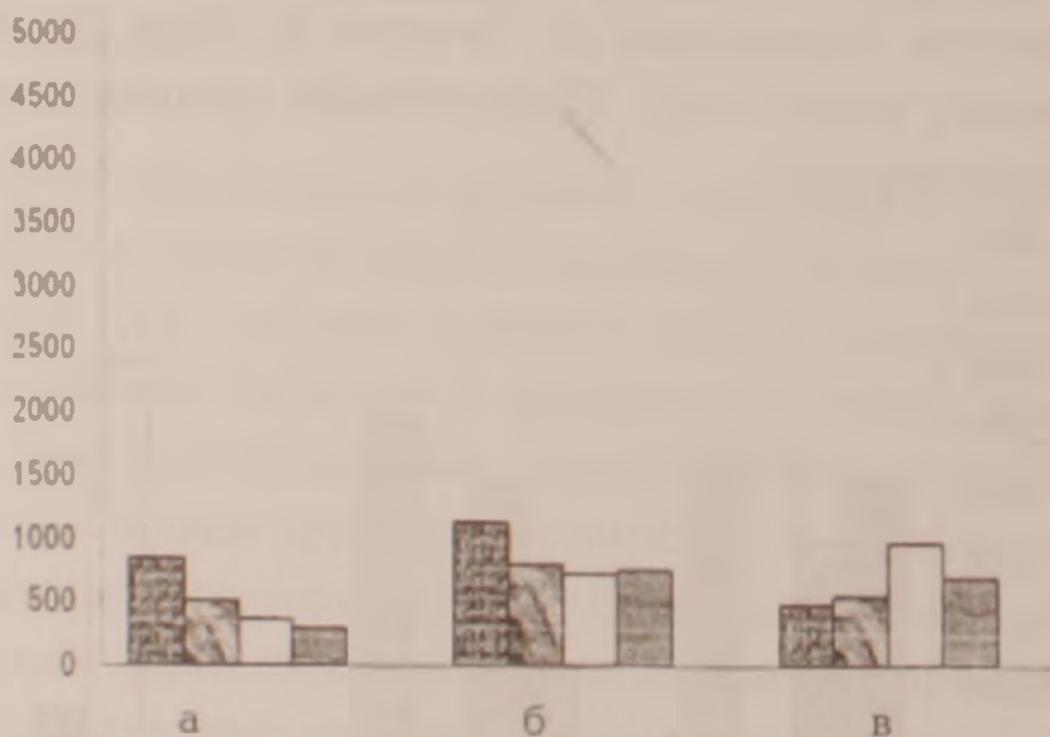


Рис. 2. Активность щелочной (а) и кислой (б) фосфатаз и гликогенфосфорилазы (в) селезенки крыс. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Данное положение косвенным образом подтверждено результатами следующего исследования. На фоне фармакологической десимпатизации крыс проводилась стимуляция ядер ПВН и определялась активность изучаемых фосфатаз в исследуемых органах. Данные, полученные у этой группы крыс (рис. 1, 2), показали идентичность в понижении ферментативной активности. Фосфатазы селезенки подверглись незначительному ингибированию, гликогенфосфорилаза слегка активировалась. Абсолютная величина активности щелочной фосфатазы костного мозга практически не

отличалась от контрольных величин. Кислая фосфатаза показала максимум энзиматической активности: по сравнению с показателями интактных крыс ее активность возросла более чем в два раза. Феномен активирования гликогенфосфорилазы бедренного костного мозга повторился и у этой группы крыс, несмотря на нарушение гормонального баланса, вызванного состоянием животного (десимпатизация + раздражение ядер). Таким образом, активация кислой фосфатазы и гликогенфосфорилазы в той или иной степени прослеживается во всех группах подопытных крыс независимо от их функционального состояния и в значительной мере определяется особенностями метаболизма и функции исследуемого органа. Известно, что эффекты, наблюдаемые при раздражении гипоталамуса, частично обусловлены его связями с ретикулярной формацией и центрами симпатических и парасимпатических систем, частично же — с усилением секреции гормонов гипофиза, действующих непосредственно или опосредованно через железы внутренней секреции. Фосфорилаза — фермент, находящийся под гормональным контролем [8]. Резкое понижение катехоламинов приводит к срыву нервных импульсов и соответственно к временному нарушению функций костного мозга. Активацию гликогенфосфорилазы, а также кислой фосфатазы при данных обстоятельствах объяснить непросто. Тем не менее, мы попытаемся интерпретировать результаты экспериментов. Не исключая возможности регуляции исследуемых ферментов другими дистанционными механизмами управления внутриклеточных процессов, можно предположить, что гипоталамус контролирует функции костного мозга не только кортиколиберинпродуцирующими нейронами паравентрикулярного ядра. В осуществлении активации системы участвуют также нервные центры, связанные с кортиколиберинпродуцирующими нейронами вне паравентрикулярного ядра. Эти нейропептиды и цитокины, по-видимому, прямо или опосредованно выполняют роль иммуномодуляторов для ферментов углеводно-фосфорного обмена в гемопозитических тканях.

Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА

Л. П. Тер-Татевосян, Л. В. Саркисян, Л. А. Ераносян, академик А. А. Галоян

Новые данные о наличии нейрогуморальной оси нейросекреторный гипоталамус-костный мозг. Участие N.Paraventricularis в регуляции активности углеводно — фосфорного обмена в селезенке и костном мозге белых крыс

Паравентрикулярные ядра (ПВЯ) гипоталамуса фармакологически десимпа-

тизированных крыс были подвергнуты раздражению, после чего определялась активность щелочной и кислой фосфатазы, а также гликогенфосфорилазы в бедренном костном мозге и селезенке. Установлено, что в исследуемых тканях активность изучаемых ферментов меняется неоднозначно. Стимуляция ПВЯ вызывает резкий подъем ферментативной активности гликогенфосфорилазы костного мозга. В этой же ткани обнаруживается двукратное повышение каталитической активности кислой фосфатазы. Подтверждается наличие феномена нейросекреторный гипоталамус — костный мозг.

**Լ. Պ. Տեր-թադևոսյան, Լ. Վ. Սարգիսյան, Լ. Ա. Երանոսյան,  
ակադեմիկոս Ա. Ա. Գալոյան**

**Նոր տվյալներ հիպոթալամուս-ոսկրածուծ նեյրոսեկրետոր առանցքի գոյության մասին:  
N.Paraventricularis-ի մասնակցությունը ածխաջրաֆոսֆորային փոխանակության  
ակտիվության կարգավորման գործում սպիտակ առնեքների ոսկրածուծում եւ  
փայծաղում**

Ռեզարանորեն դեսիմպաթիզացված առնեքներ ենթարկվել են հիպոթալամուսի պարասիմպաթիկ կորիզների գրգռմանը, որից հետո որոշվել է թթու եւ հիմնային ֆոսֆատազաների եւ գլիկոգենֆոսֆորիլազայի ակտիվությունը ազդրոսկրի ոսկրածուծում եւ փայծաղում: Փորձի արդյունքում հաստատվել է, որ ուսումնասիրվող հյուսվածքներում վերոհիշյալ ֆերմենտների ակտիվությունները փոխվում են ոչ միանշանակ կերպով: Պարավենտրիկուլյար կորիզների գրգռման արդյունքում նկատվում է ազդրոսկրի ոսկրածուծում գլիկոգենֆոսֆորիլազայի ակտիվության կտրուկ աճ, նույն հյուսվածքում գրանցվել է նաեւ թթու ֆոսֆատազայի ակտիվության կրկնակի ավելացում եւ հայրնաբերվել է թթու ֆոսֆատազայի կրկնակի աճ: Հաստատվում է նեյրոսեկրետոր հիպոթալամուս-ոսկրածուծ ֆենոմենը:

**L. P. Ter-Tatevosyan, L. V. Sargisyan, L. A. Yerosyan, academician A. A. Galoyan**

**New Data about the Existence of Hypothalamus – Bone Marrow Neurohumoral Axis.  
Participation of NPV in Regulation of Carbohydrate-Phosphorus Metabolism in Bone  
Marrow and Spleen**

Pharmacologically desympathized rats were exposed to irritation of NPV nuclei of hypothalamus, at the later enzymatic activities of acid and alkaline phosphatases and glycogenphosphorylase were measured in bone marrow and spleen tissues. According to experimental data, changes in enzymatic activity were not similar (single-valued). Stimulation of NPV causes glycogenphosphorylase activity increase in bone marrow. In the same tissue a twofold increase of catalytic activity of acid phosphatase is revealed. It confirms the existence of phenomenon of neurosecretary hypothalamus-bone marrow.

## Литература

1. Galoyan A.A. Brain Neurosecretory cytokines: Immune Respons and Neuronal survival. Kluwer Academic/plenum publishers, N.-Y. 2004. 188p.
2. Galoyan A.A., Bezirganyan K.B., Davtyan T.K. International Scientific-Practical Conference on "Perspectives of Haematology and Transfusiology Development" dedicated to the 75<sup>th</sup> anniversary of the establishment of Haemathological Center after Prof. R.O.Yeolyan, Yerevan, Oct. 9-10, 2008.
3. Тер-Татевосян Л.П., Саркисян Л. В., Ераносян Л.А., Аракелян Л.Н., Ширинян Э.А., Галоян А.А. - Нейрохимия. 2009. Т. 26. N 4. С. 333-336.
4. Шлыгин Г.К., Михлин С.Я. - Вопр. мед. химии. 1955. Т. 1. С. 461-465.
5. Illingworth B., Cori G.T. - Biochemistry Preparations. 1953. V. 3. P. 1-9.
6. Tausschy H.H., Shorr F. - J. Biol. Chem. 1953. V. 202. P. 675-685.
7. Тер-Татевосян Л. П., Саркисян Л. В., Асланян И. Г., Галоян А. А. - ДНАН РА. 2006. V. 106. N4. С. 349-354.
8. Hammond K.D., Mohamed E., Gregor R.T. - Biochem. Med. Metab. Biol. 1990. V. 43. P. 75-79.
9. Galoyan A.A. The brain Immune System: Chemistry and biology of the signal molecules: In Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology (Editor - in chief A.Lajtha), v. Neuroimmunology (ed.: A.Galoyan and H.Besedovsky). 2008. P. 155-195.