

## Роль лимфоцитарных медиаторов в регуляции метаболизма катехоламинов в головном мозге, различных отделах мозга в норме и экстремальных состояниях организма

Ц.М. Суджян, Л.А. Степанян, Р.Т. Минасянц, А.Ю. Григорян

НИЦ ЕргМУ им. М. Гераци

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

**Ключевые слова:** лимфоцитарные медиаторы, головной мозг, различные отделы мозга, катехоламины

В последние годы накоплены доказательства [9], что цитокины, пептидные гормоны, нейротрансмиттеры и их рецепторы присущи как иммунной, так и эндокринной и нервной системам. Лиганды и рецепторы используются в качестве общего химического языка в сообщениях в пределах иммунной и нейроэндокринной систем и между ними. Наличие такой взаимосвязи подтверждает иммунорегулирующая роль нейроэндокринной системы и сенсорные функции иммунной системы. В литературе приведены данные [14] об участии лимфокинов в процессах развития и поддержания гомеостаза мозга. Цитокины могут быть включены как регуляторные факторы, принимающие участие в развитии ЦНС, ее клеточной дифференциации.

Исследования по изучению действия интракаротидного введения цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 выявили изменение проницаемости ГЭБ у крыс, что позволило авторам сделать предположение о возможном их действии в качестве агентов – вазомодуляторов на эндотелии микрососудов мозга [15]. При введении некоторых цитокинов в эндотелии мозга имеет место активация астроцитов [10].

Для выявления участия лимфоцитарных медиаторов в регуляции метаболизма катехоламинов в головном мозге крыс нами были исследованы количественные сдвиги содержания катехоламинов при введении лимфокинов. Учитывая, что определение содержания аминов в целом мозге не может дать полной информации об их метаболизме при действии лимфоцитарных медиаторов, а также при применении их на фоне иммобилизационного стресса, нами проведено изучение сдвигов содержания катехоламинов и в различных отделах мозга.

### Материал и методы

Исследования проводили на белых крысах-самцах. При изучении влияния лимфоцитарных медиаторов в

условиях введения их интактным животным подопытные крысы были подразделены на следующие группы: интактные крысы, контрольная группа, которым внутривенно (в/вр) вводили среду культивирования тимических лимфоцитов, и животные опытной группы, которым в/вр вводили лимфокины в дозе 300γ (по белку) на 100г массы.

При определении в целом мозге забивку животных проводили через 30 минут, а в отдельных частях мозга – через 2 часа после введения лимфокинов. Выделяли кору мозга, гипоталамический отдел, ствол и продолговатый мозг, мозжечок.

При изучении влияния лимфоцитарных медиаторов в условиях стресса была применена общепринятая модель иммобилизационного стресса. Контрольную группу составляли интактные крысы. У животных первой опытной группы вызывали иммобилизационный стресс жесткой фиксацией животных в течение 24 часов. Во второй опытной группе за 6 часов до иммобилизации крысам вводили в/вр лимфокины трехкратно по 1 мл с интервалом в 3 часа.

Экстракцию норадреналина и адреналина проводили перхлорной кислотой [6], последующие этапы определения катехоламинов – по методике Краута [8]. Содержание катехоламинов определяли спектрофлуориметрически триксииндоловым методом на спектрофлуориметре "Hitachi" MPF-4.

### Результаты и обсуждение

Изучение влияния лимфоцитарных медиаторов на метаболические сдвиги катехоламинов в головном мозге показало (табл.1), что через 30 минут после введения лимфокинов как в левом, так и правом полушарии мозга отсутствуют достоверные сдвиги содержания катехоламинов по сравнению с контролем.

Содержание норадреналина и адреналина в головном мозге крыс после введения лимфокинов, мкг/г ткани

Полушарие	Условия опыта	Статистические показатели	Норадреналин	Адреналин
Левое	контроль-введение среды	M ± m n p	0,133 ± 0,022 5 -	0,071 ± 0,009 5 -
	введение лимфокинов	M ± m n p	0,183 ± 0,022 5 > 0,05	0,047 ± 0,001 5 > 0,05
Правое	контроль	M ± m n p	0,175 ± 0,025 5 -	0,071 ± 0,009 5 -
	лимфокины	M ± m n p	0,208 ± 0,025 5 > 0,05	0,09 ± 0,03 5 > 0,05

Количественные сдвиги содержания норадреналина и адреналина в различных отделах мозга приведены в табл. 2. Через 2 часа после введения лимфокинов в коре головного мозга увеличивается содержание как норадреналина, так и адреналина. Увеличение содержания норадреналина и адреналина имеет место после

введения лимфокинов и в гипоталамической области. Следует отметить, что при введении интерлейкина - 2 из группы лимфокинов в гипоталамусе увеличена скорость оборота норадреналина [16]. Содержание норадреналина в стволе и продолговатом мозге после введения лимфокинов увеличено по сравнению с опытами

Таблица 2

Содержание норадреналина и адреналина в различных отделах мозга крыс после введения лимфокинов

Отделы мозга	Условия опыта	Статистические показатели	Моноамины	
			норадреналин	адреналин
Кора	контроль-введение среды	M ± m n p	0,035 ± 0,004 6 -	следы
	введение лимфокинов	M ± m n p	0,137 ± 0,004 8 < 0,001	0,037 ± 0,004 8 < 0,001
Гипоталамическая область	контроль	M ± m n p	0,320 ± 0,026 6 -	0,120 ± 0,004 6 -
	лимфокины	M ± m n p	0,50 ± 0,019 8 < 0,001	0,190 ± 0,034 8 < 0,01
Ствол + продолговатый мозг	контроль	M ± m n p	0,05 ± 0,01 6 -	0
	лимфокины	M ± m n p	0,15 ± 0,005 8 < 0,001	0
Мозжечок	контроль	M ± m n p	0,024 ± 0,004 6 -	0
	лимфокины	M ± m n p	0,042 ± 0,005 8 < 0,02	0

по введению среды культивирования тимических лимфоцитов. В этих отделах мозга не обнаружено присутствия адреналина, что совпадает с данными литературы [2].

Аналогичная картина прослеживается после введения лимфокинов и в мозжечке: повышение содержания норадреналина при отсутствии в нем адреналина.

Рассмотрение приведенных данных позволяет выявить отсутствие параллелизма в сдвигах содержания норадреналина и адреналина в цельном мозге и его отдельных структурах. Вместе с этим можно предположить, что в реализации механизмов взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем, в плане выработки синергических или антагонистических биологически активных факторов из группы лимфокинов, приоритет принадлежит конкретным структурам ЦНС. Данное предположение находит свое подтверждение и в других публикациях [11]. Необходимо указать, что интерлейкин -2 наряду с усилением кругооборота норадреналина ускоряет и его утилизацию в гипоталамусе [17]. Особый интерес, на наш взгляд, представляет выявленное нами в гипоталамической области после введения лимфокинов увеличение содержания как норадреналина, так и адреналина. Между тем известна модулирующая деятельность лимфокинов центральных нейроактивных структур, в частности, способность катехоламинов стимулировать нейросекрецию клеток гипоталамуса [12]. Не исключено, что сдвиги содержания катехоламинов в конкретных нейрональных структурах мозга в условиях внутрибрюшинного введения лимфокинов обусловлены также выработкой *in situ* иммуноцитоклинов в нейрональных и астроцитарных структурах мозга, обеспечивающих процессы направленного синтеза катехоламинов.

В исследованиях последних лет [13] было выявлено участие иммуномедиаторов как в нормальных физиологических, так и патологических процессах нервной системы. Лимфокины, вырабатываемые глиальными клетками, Т-клетками и макрофагами, взаимодействуют в нервной системе и могут быть вовлечены в патогенез некоторых заболеваний этой системы. В свете изложенного актуальным представляется направленное изучение биологической роли лимфоцитарных медиаторов в регуляции нейроэндокринной системы как в условиях нормального функционирования организма, так и при его экстремальных состояниях. Поэтому нами в условиях экстремальных воздействий на организм, а также при применении на их фоне лимфокинов в различных отделах мозга были изучены в динамике сдвиги содержания катехоламинов. Известно, что катехоламины, наряду с серотонином, ГАМК, выполняя функции медиаторов или модуляторов в центральных синаптических процессах головного мозга, подвергаются наиболее четким сдвигам в условиях стресса и могут быть использованы для обоснования путей активного воздействия на них [5].

Согласно полученным нами данным (табл. 3), при стрессе в различных структурах головного мозга неодинаковы сдвиги метаболизма катехоламинов.

Так, в коре головного мозга имеет место уменьшение содержания норадреналина при увеличении количества адреналина. Аналогичные соотношения при стрессе прослеживаются нами и в гипоталамической области. Уменьшение содержания норадреналина при стрессе выявлено нами в стволе и продолговатом мозге. Вместе с этим, при отсутствии адреналина в этих отделах в контроле, при стрессе количество его соответствует  $0,07 \pm 0,01$ , что может свидетельствовать об увеличении содержания адреналина.

Таблица 3

Содержание норадреналина и адреналина в различных отделах мозга иммобилизованных крыс в условиях предварительного введения лимфокинов

Отделы мозга	Статистические показатели	Контроль		Стресс		Лимфокин + стресс	
		норадреналин	адреналин	норадреналин	адреналин	норадреналин	адреналин
Кора	М ± m	0,123±0,009	0,03±0,006	0,07±0,009	0,058±0,002	0,10±0,005	0,05±0,007
	n	6	6	8	8	8	8
	p	0	0	< 0,01	< 0,001	< 0,05	> 0,05
Гипоталамус	М ± m	0,825±0,026	0,17±0,01	0,45±0,011	0,196±0,004	0,225±0,013	0,175±0,011
	n	6	6	8	8	8	8
	p	0	0	< 0,001	< 0,05	< 0,001	> 0,05
Ствол + продолговатый мозг	М ± m	0,15±0,007	0	0,07±0,007	0,07±0,011	0,065±0,005	0,025±0,003
	n	6	0	8	8	8	8
	p	—	—	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,01
Мозжечок	М ± m	0,062±0,004	0	следы (в одних есть, в других нет)	следы	0,105±0,0045	следы
	n	6	0			8	
	p	—	—			< 0,001	

Противоположная направленность изменений в соотношении между катехоламинами по сравнению с контролем выявлена и в клинике нервных болезней.

В мозжечке содержание норадреналина в контроле соответствует  $0,062 \pm 0,004$ , между тем в условиях стресса значительно уменьшается и в нем обнаруживаются лишь его следы. Проведенные исследования позволяют заключить, что мозжечок, наряду с другими образованиями мозга, также включается в систему регуляции метаболизма катехоламинов при стрессе. Понижение содержания норадреналина в наших опытах при стрессе во всех изученных отделах мозга может свидетельствовать об угнетении синтеза норадреналина в центральных структурах. Вместе с этим известно, что в норадренергических нервных окончаниях мозговой и других тканей имеется механизм резервирования норадреналина, благодаря которому освободившийся норадреналин обратно связывается с нервными окончаниями. При этом обменивается он лишь в незначительном количестве. Нарушение этого процесса сопряжено с понижением количества норадреналина в тканях, так как весь несвязавшийся норадреналин может превращаться ферментативными системами моноаминоксидазы или катехол-О-метилтрансферазы. В наших опытах понижение содержания норадреналина в отдельных структурах может быть обусловлено влиянием на механизм обратного связывания освободившегося норадреналина.

При предварительном введении лимфокинов с последующим стрессом количество норадреналина в мозжечке значительно увеличивается как по сравнению со стрессом, так и с опытами введения только лимфокинов. Содержание адреналина при этом в мозжечке не выявлено в контроле, при стрессе и в опытах с предварительным введением лимфокинов. Содержание норадреналина увеличивается также и в коре головного мозга при предварительном введении лимфокинов при стрессе по сравнению с опытами у животных со стрессом.

При предварительном введении лимфокинов с последующим стрессом в гипоталамусе значительно снижается содержание норадреналина при некотором снижении и количества адреналина по сравнению со стрессом.

При изучении нейроэндокринных механизмов адаптации в условиях аутоиммунных нарушений было обнаружено, что расстройства процессов адаптации были наиболее выраженными у животных при разрыве задних отделов гипоталамуса [1].

Между тем в стволе и продолговатом мозге, при том же сравнении в наших опытах, при некотором уменьшении содержания норадреналина значительно уменьшается количество адреналина по сравнению со стрессом. Интересно отметить, что сотрудникам НИЦ ЕрГМУ обнаружено [4], что при стрессе цитокины тормозят выработку катехоламинов. Необходимо также указать, что выявленное нами снижение содержания норадреналина в гипоталамусе и уменьшение количества адреналина в стволе и продолговатом мозге при предварительном введении лимфокинов по сравнению со стрессом может способствовать расширению сосудов мозга [16]. Уменьшение содержания норадреналина в наших опытах при стрессе во всех изученных отделах мозга может свидетельствовать об угнетении синтеза норадреналина в центральных структурах [7].

Известно, что в основе адаптации организма к действию стресса лежит активация каких-то центральных тормозных механизмов, которые действуют на уровне мозга и тормозят возбуждение высших адренергических центров и, таким образом, предотвращают подъем содержания адреналина. Эти центральные тормозящие механизмы, подавляющие при этом возбуждение стресс-реализующих систем, могут являться и естественной профилактикой стрессовых повреждений.

Таким образом, результаты наших исследований по метаболизму катехоламинов, полученных нами как при введении лимфокинов, так и в условиях предварительного введения лимфокинов на фоне стресса, позволяют предположить, что в реализации механизмов взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем приоритет принадлежит конкретным структурам ЦНС.

Необходимо также указать, что межцентральные взаимоотношения различных областей мозга меняются при стрессе и адаптация существенно влияет на них.

Поступила 26.05.04

### Լիմֆոցիտար միջնորդանյութերի դերը գլխուղեղում, ուղեղի փարքեր հատվածներում կարեխտլամինների փոխանակության կարգավորման մեջ նորմալում եւ ծայրահեղ իրավիճակներում

Յ. Ս. Սուջյան, Լ. Ն. Սյրեխանյան, Ռ. Թ. Մինասյանց, Ա. Յու. Գրիգորյան

Ներդրումներին համակարգի կարգավորման գործում լիմֆոցիտար միջնորդանյութերի՝ լիմֆոկինների, կենսաբանական դերը ուսումնասիրելու նպատակով

նրանց ազդեցության տակ առաջացած կատեխոլամինների նյութափոխանակային տեղաշարժերը դինամիկալում ուսումնասիրելիս, մեր կողմից հայտնաբեր-

վել է, որ լիմֆոկինների ներարկումից 10 րոպե անց գլխուղեղում, ինչպես ձախ, այնպես էլ աջ կիսագնդում բացակայում են կատեխոլամինների տեղաշարժերը՝ համեմատած ստուգիչի հետ: Ուղեղի առանձին հատվածներում կատեխոլամինների պարունակության վրա լիմֆոկինների ազդեցությունը ուսումնասիրելիս հայտնաբերվել է կատեխոլամինների քանակների բարձրացում գլխուղեղի կեղևում և հիպոթալամիկ շրջանում ներարկումից 2 ժամ անց, մինչդեռ ուղեղի ցողունում և երկարավուն ուղեղում, ինչպես և ուղեղիկում, բարձր է միայն նորադրենալինի քանակը:

Սրբեսի պայմաններում ուղեղի առանձին բաժին-

ներում լիմֆոկինների ազդեցության ներքո կատեխոլամինների նյութափոխանակության ուսումնասիրությունների արդյունքները թույլ են տալիս ենթադրել, որ ներդրողներն և ինուն համակարգերի փոխազդեցության մեխանիզմների իրականացման մեջ առաջնությունը պատկանում է ԿԼՀ-ի կոնկրետ կառուցվածքներին: Սրբեսի պայմաններում լիմֆոցիտար միջնորդանյութերի ազդեցության բացահայտված տեղաշարժերը թույլ են տալիս դրանք կիրառել որպես նոր ադապտոգեն միջոցներ օրգանիզմի ծայրահեղ իրավիճակների պայմաններում:

## The role of lymphocytic mediators in the regulation of catecholamines metabolism in brain and its different parts in normal and extremal conditions

C.M. Sudjyan, L.H. Stepanyan, R.T. Minasyants, A.Yu. Grigoryan

Studying the effect of lymphocyte mediators on the catecholamines metabolism in brain, it was detected that there is no significant change of catecholamines level compared with the control in both left and right brain hemispheres in 30 min after the injection of lymphokines.

Investigating the effect of lymphocyte mediators on the catecholamines metabolism in different parts of brain, increased levels of noradrenaline and adrenaline in the cortex and hypothalamus in 2 hours after lymphokines injection were observed. In these conditions the level of

noradrenalin is higher in brainstem and medulla, cerebellum.

The absence of results consistency related to the variation of catecholamines level in brain and its different parts allows to assume that in the realization of immune and neuroendocrine systems' interaction belongs to certain brain structures.

The changes related to the lymphocyte mediators' action under stress conditions allow using these mediators as new adaptation means in extremal conditions of organism.

## Литература

1. *Абрамчик Г.В.* В кн.: Стресс и адаптация, Кишинев, 1978, с. 72.
2. *Авакян О.М.* Симпато-адреналовая система, Л., 1977, с.138.
3. *Акопян В.П.* Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. Автореф. докт. дисс. Казань, 1977.
4. *Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С.* В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптивного синдрома. Ереван, 1993, с. 47.
5. *Кононенко В.Я.* В кн.: Стресс и адаптация, Кишинев, 1978, с. 110.
6. *Матлина Э.Ш., Рахманова Т.Б.* В сб: Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции. Тр.1 МОЛИМИ по новой аппаратуре и методикам. М., 1967, вып. 5, с.136.
7. *Муравьев М.Н., Азаров А.В.* В кн.: Стресс и адаптация, Кишинев, 1978, с. 128.
8. *Юденфренд С.* Флуоресцентный анализ в биологии и медицине, М., 1965, с.135.
9. *Blalock J.E.* Immunol. Today, 1994, v.15, 11, p. 504.
10. *Borgerding R.A., Murphy S.J.* Neurochem., 1995, v. 65, 33, p.1342.
11. *Buckingham J.C. et al.* Pharmacol. Res., 1994, v.48, 10, p.425.
12. *Galoyan A.* Biochemistry of novel cardioactive hormones and immunomodulators of the functional system neurosecretory hypothalamus-endocrine heart. М., 1997, p.169.
13. *Opp M.R. et.al.* J. Neuroimmunol., 1995, v.60, 1-2, p. 165.
14. *Poussset F.* Biomed. Pharmacother., 1994, v. 48, 10, p. 425.
15. *Saijan A., Princi P., Lanza M. et. al.* Life Sci., 1995, v. 56, 10, p.775.
16. *Sethna A., Lampson L. J.* Neuroimmunol., 1991, v. 34, 2-3, p. 121.
17. *Zalcman S., Murray L., Dyck D.G. et.al.* Brain Res., 1998, Nov, 16, 811(1-2):111.