

Արժեքավոր աշխատություն ուղեղի իմունային համակարգի նեյրոէնդոկրին ազդանշանային մոլեկուլների վերաբերյալ

Առաջին անգամ Ա. Գալյանի կողմից հայտնաբերվել է օրգանոտրոպ, մասնավորապես կարդիոտրոպ պեպտիդային հորմոնների և դրանց սպիտակուցային մախորդների մեյրոսեկրեցիան հիպոթալամոսային կորզների կողմից: Այդ հետազոտությունների արդյունքները ամփոփված են երկու մենագրություններում՝ 1. Հիպոթալամոսային կարգավորման կենսաքիմիայի որոշ հարցեր (Ե. «Հայաստան» հրատ., 1965), 2. Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus – Endocrine Heart (Մ. «Գիտություն» հրատ., 1997, անգլերեն լեզվով) և ավելի քան 500 հոդվածներում:

Շարունակելով հիպոթալամոսային կորզների մեյրոսեկրեցիայի վերաբերյալ կենսաքիմիական հետազոտությունները, վերջին 20 տարիների ընթացքում պրոֆ. Ա. Գալյանը և նրա աշակերտները հայտնաբերեցին և վերծանեցին հիպոթալամոսային, գլխավորապես NPV և NSO մեյրոսեկրետոր քեյզների կողմից արտազատվող իմունամոդուլատորների առաջնային կառուցվածքը:

Նեյրոհիպոֆիզի մեյրոսեկրետոր գրամուլներից անջատվել է պրոլինի մնացորդներ պարունակող մոր պոլիպեպտիդների մի խումբ, այսպես կոչված պրոլինոլ հարուստ պոլիպեպտիդներ (ՊՀՊ), որոնք հանդիսանում են բացառիկ իմունամոդուլատորներ: Այդ տվյալները հիմք հանդիսացան մեյրոէնդոկրին իմունաբանության մոր ուղղության զարգացման համար:

Kluwer Academic/Plenum publishers (Նյու Յորք, 2004) հրատարակել է պրոֆ. Ա. Գալյանի “Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survival” մենագրությունը, որտեղ ներկայացված են հեղինակի 20 տարիների հետազոտությունների արդյունքները՝ ուղեղի իմունային համակարգի մեյրոէնդոկրին ազդանշանային մոլեկուլների վերաբերյալ: Այդ մենագրության մեջ ուշադրության են արժանի հեղինակի կողմից հայտնաբերած մոր ցիտոկինները, որոնք կազմված են 10-15 ամինաթթվային մնացորդներից, որոնցից 4-ը պրոլինի մնացորդներ են: ՊՀՊ-ը օժտված է կենսաբանական ազդեցության լայն սպեկտրով ինչպես իմունային, այնպես էլ նյարդային համակարգերի վրա:

Այդ պոլիպեպտիդները վազոպրեսինի և օքսիտոցինի մեծ, առաջնային են հիպոթալամոսային կորզներում աքսոնալ տրանսպորտով՝ հիպոթալամոսային անցում են մեյրոհիպոֆիզ, այնուհետև՝ արյուն: ՊՀՊ-ը առաջանում են մեյրոֆիզիմ-վազոպրեսին-կապված գլիկոպրոտեինից հատուկ պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների ազդեցությամբ:

Հայտնաբերվել են ուղեղի մոր հորմոնային համակարգեր, որոնք կարևոր դեր են կատարում իմունային պատասխանի և օրգանիզմի ողջ իմունային համակարգի կարգավորման գործում մեյրոէնդոկրինալ հիվանդությունների դեպքում:

Առանձնահատուկ նշանակություն ունեն ՊՀՊ-1-ի T-լիմֆոցիտների և միելոպոեզի վրա ունեցած ազդեցության վերաբերյալ տվյալները: Ինչպես հայտնի է, T-լիմֆոցիտների հասունացումը տեղի է ունենում ուրցագեղձում: T-քեյզների մախածոնները տարբերակվում են հասուն, իմունակոմպետենտ քեյզների մի ամբողջ շարք ստադիաներով,

երբ տեղի է ունենում համառեցնող մոլեկուլների էքսպրեսիան մինչև $CD^{4+}CD^{8+}$ կամ $CD^{4+}CD^{8+}$ առաջացումը այսինքն երբ T-քեյզների վրա առաջանում են դրական համառեցնողներ: Սկզբի զարգացման, ինչպես սաղմնային, այնպես էլ հետծննդյան շրջանում ՊՀՊ-1-ը նպաստում է T-քեյզների $CD^{4+}CD^{8+}$ կամ $CD^{4+}CD^{8+}$ առաջացմանը: Այսպիսով, ցույց է տրվել, որ ՊՀՊ-1-ը հանդիսանում է TH1 և TH2 ձևերի առաջացման խթանիչ, որը կամխորշում է իմունային համակարգի հումորալ և բջջային զարգացման ուղղությունները:

Ա. Գալյանին և աշխ. հաջողվել է ցույց տալ ՊՀՊ-1-ի կարգավորիչ ազդեցությունը միելոպոեզի վրա, ինչը կարևոր տեսական և գործնական նշանակություն ունի, քանի որ ստեղծվել են մեյրոէնդոկրին պատրաստուկներ հեմատոպոեզի ամենատարբեր հիվանդությունների բուժման համար:

Գրքում տվյալներ են բերվում այն մասին, որ քիմիաթերապիայի ժամանակ լայնորեն կիրառվող ցիկլոֆոսֆամիդի կողմից առաջացած լիմֆոցիտային ժամանակ մկներին 5-6 օր 1-2 մկգ ՊՀՊ-1 մերարկելիս պրոցեսը ոչ միայն կանգ է առնում, այլև ստուգիչ փորձերի համեմատությամբ լիմֆոցիտների, հատկապես մեյրոֆիզների քանակը ավելանում է գրեթե 2,8-7,2 անգամ: Հիպոթալամոսային մեյրոհորմոնի մեծ էֆեկտը հեղինակը բացատրում է ուկրաժոնի ցողունային քեյզների խթանումով, որը հավանաբար հանդիսանում է արյան քեյզների գեներալ տրանսկրիպցիայի հզոր գործոն կամ միելո- և լիմֆոպոեզի քեյզների տրանսկրիպցիայի հայտնի գործոնների կենսաախիթից ինդուկտոր: Հեղինակը գտնում է, որ սթրեսային իրավիճակներում արյան լեյկեմիայի և մուլմիս ուռուցքների առաջացման մեխանիզմներից մեկում մասնակցում է հիպոթալամոս-ուրցագեղձ-ուկրաժոն համակարգը:

Մենագրության մեջ զգալի տեղ է տրվել մեյրոսեկրետոր հիպոթալամոսային ՊՀՊ-ի ազդեցությանը կենտրոնական և ծայրամասային նյարդային համակարգի քեյզների մեյրոնային ակտիվություն վրա նորմալում և մեյրոէնդոկրինալ հիվանդությունների ժամանակ: Նեյրոֆիզիոլոգիական, իմունաքիմիական, էլեկտրոնային մանրադիտակային, կենսաքիմիական մեթոդներով ցույց է տրվել ՊՀՊ-ի վերակազմիչ ազդեցությունը օժիթային, կրաշ- համախտամիջի, այլումինային մեյրոտոքսիկոզի, ողնուղեղի կիսահատման ժամանակ վնասված մեյրոնների ակտիվության և մորֆոլոգիական ցուցանիշների վրա:

Հետաքրքրություն են ներկայացնում տվյալները, որոնք ցույց են տալիս, որ առնետի ողնուղեղի կիսահատման ժամանակ ՊՀՊ-1-ի մերարկումը ոչ միայն վերակազմում է վերջույթների շարժողական ֆունկցիան, այլև կանխում է սպիի առաջացումը:

Ստացված տվյալները հուսադրում են, որ հայտնաբերված ցիտոկինները և մեյրոհորմոնները կարող են դառնալ բուժամիջոցներ հեմատոլոգիական, իմունային, մեյրոէնդոկրինալ հիվանդությունների և վարակիչ հիվանդությունների դեպքում:

Գրքում նկարագրված է այլումինային մեյրոտոքսիկոզի ազդեցությունը հիպոկամալի և ուղեղի այլ բաժինների

նեյրոնների վրա և ՊՀՊ-1-ի ազդեցությունը այդ պրոցեսներում: Հաստատվել է, որ ինչպես այլումինային, այնպես էլ ամփոփողային նեյրոդեգեներացիայի ժամանակ ՊՀՊ-ը վերականգնում է խախտված մորֆոկենսաքիմիական և էլեկտրաֆիզիոլոգիական չափանիշները: ՊՀՊ-1-ը զգալի չափով վերացնում է ամփոփողային 25-35 ֆրագմենտի կողմից առաջացած նեյրոդեգեներացիան, որը հուսադրում է այդ պեպտիդը օգտագործել Ալցհեյմերի հիվանդության բուժման նպատակով:

Գրքում քննարկվում է ՊՀՊ-1-ի նկատելի ազդեցությունը ուռուցքային բջիջների (Հասերային հանգույցների նեյրոմա, L₉₂₉-ֆիբրոբլաստներ, Jurkat) վրա:

Մի ամբողջ բաժին նվիրված է ՊՀՊ-ի հիմնարար ազդեցությանը տարբեր պաթոլոգիաների ժամանակ: Դիտարկվում է ՊՀՊ-1-ի ազդեցությունը գլխային ֆիբրիլային թթու սպիտակուցի կենսասինթեզի վրա աստրոցիտների կուլտուրայում: ՊՀՊ-1-ը խթանում է նշված սպիտակուցի կենսասինթեզը մանո- և պիկտոլ քամակներով: Հավանաբար այն իրացվում է TrkB ռեցեպտորների միջոցով աստրոցիտների թաղանթների վրա, որը վկայում է ՊՀՊ-1-ի նեյրոպրոտեկտոր հատկությունների մասին:

Գրքում նկարագրված է նաև ՊՀՊ-1-ի ազդեցությունը կասպազ-3, -9, -2, -6 և 8-ի վրա: Ինչպես հայտնի է, ֆերմենտների հենց այս խումբը, մասնավորապես՝ կասպազ 3 և 9-ը, պատասխանատու են ամփոփողային պեպտիդների առաջացման համար իրենց մախտրո սպիտակուցներից:

N2A-նեյրոբլաստոմները հարմար մոդել են որպես նեյրոնման բջջային գիծ, որտեղ էֆեկտորային կասպազների փոփոխությունները (մահվան կասպազներ) պատասխանատու են բջջի գոյատևման համար և գործում են որպես ֆերմենտների կասկադային համակարգ, որը առաջացնում է բջջակմախքային և կարգավորիչ սպիտակուցների քայքայում:

Բերված տվյալները հստակ ցույց են տալիս, որ ՊՀՊ-1-ը տարբեր չափով է ճնշում էֆեկտորային կասպազներ 3-ի և 9-ի և բարձրացնում 2-ի և 6-ի ակտիվությունը՝ բջիջներին 1 մկմոլ ՊՀՊ-1 ավելացնելու դեպքում:

Ներկայացված արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ ՊՀՊ-1-ը կայունացնում է բջջային թաղանթները ճազարների փորձնական սիրտ-թոքային անբավարարության ժամանակ, երբ ավելանում է լիզոֆոսֆատիլիլտիմի

պարունակությունը, որը բացատրվում է ֆոսֆոլիպազ A₂-ի ակտիվության աճով: ՊՀՊ-1-ը հանդիսանում է նաև գլիցերոլինազի բացառիկ ակտիվատոր սիրտ-թոքային անբավարարության դեպքում: Այդ պաթոլոգիայի դեպքում գրեթե լիովին ճնշվում է գլիցերոլինազի ակտիվությունը սրտում և թոքերում, մինչդեռ ՊՀՊ-1-ի ազդեցությամբ ֆերմենտը խիստ ակտիվանում է, որը ապահովում է ֆոսֆատիդոգենեզի հիմնական քաղաղորամասեր գլիցերոֆոսֆատիդների առաջացումը: Այս փորձերից երևում է նաև ՊՀՊ-1-ի հաակաօքսիդանտային ազդեցությունը, քանի որ ֆոսֆոլիպազ A₂-ի ակտիվության ճնշման դեպքում զգալի նվազում է լիպիդային պերօքսիդացումը: Կամխելով H₂O₂-ի կուտակումը, ՊՀՊ-1-ն ճնշում է թթվածնային ռադիկալների ակտիվ ձևերի առաջացումը:

Վերլուծելով ստացված տվյալները, հեղինակը հնարավոր է համարում, որ հեմատոպոեզի և նեյրոգենեզի վրա ՊՀՊ-ի ներգործությունը կատարվում է ուկրաժուի ցողունային բջիջների տրանսդիֆերենցման ճանապարհով, դրանով իսկ, հավանաբար, այն հանդիսանում է հիպոթալամո-ուրագազեղծ-ուկրաժու առանցքի մեղիատորներից մեկը:

Հեղինակը գտնում է, որ ՊՀՊ-1-ի էֆեկտը բավականին մեծ է լիմֆո- և միելոպոեզի տրանսկրիպցիայի գործոնի՝ PU-1-ի ազդեցությամբ և որ այն հանդիսանում է տրանսկրիպցիայի գործոն կամ էլ դրա կենսասինթեզի խթանիչ: Կատարված ընդարձակ հետազոտությունների հիման վրա հեղինակը առաջարկում է ՊՀՊ-1-ը երաշխավորել օգտագործելու որպես որոշակի վարակիչ հիվանդությունների դեմ պայքարի միջոց: Այն կարելի է հաջողությամբ կիրառել նաև մի շարք մյարդային, նեյրոդեգեներատիվ, իմունային հիվանդությունների և այլումիկոզի, արյան հիվանդությունների բուժման համար: ՊՀՊ-1-ի հակաուռուցքային և հակաճառագայթային հատկությունները մոր էջ են բացում նշված պաթոլոգիաների դեմ պայքարում:

Պրոֆ. Ա. Գալյանի "Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survival" մեմագրությունը կարող է մեծ հետաքրքրություն ներկայացնել նեյրոքիմիայի, նեյրոիմունոլոգիայի, նեյրոէնդոկրինոլոգիայի, իմունոլոգիայի, հեմատոլոգիայի, կլինիկական բժշկության բնագավառներում աշխատող գիտնականների համար:

Կենսաբանական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր Ա.Ա. Միմոնյան

Поступила 18.11.04