

Действие иммуномодулятора – тималина на сдвиги в содержании гистамина в миокарде, крови, головном мозге в норме и при иммобилизационном стрессе

Ц.М. Суджян, Л.А. Степанян, А.Ю. Григорян

НИЦ ЕРГМУ им. М. Гераци
375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: тималин, гистамин, головной мозг, миокард, кровь

Известен интерес к изучению двусторонних регуляторных связей между иммунной и нейроэндокринными системами [4,5,13], в механизмах взаимодействия которых важным звеном является тимус. Многообразная биологическая активность, выявленная в экстрактах тимуса, послужила основанием для их использования в качестве лекарственных препаратов при лечении иммунодефицитов. Тимулин – пептидный продукт тимуса. Тималин – препарат полипептидной природы, получаемый путем экстракции из тимуса крупного рогатого скота. В клинической практике он используется в качестве иммуномодулятора и биостимулятора при состояниях и заболеваниях, сопровождающихся понижением клеточного иммунитета [6,11].

Взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем может осуществляться различными путями, один из которых заключается в том, что через систему специфических рецепторов медиаторы нейроэндокринной и иммунной систем оказывают взаимное регуляторное влияние.

В последние годы выявлено [9], что клетки, вовлеченные в регуляцию иммунного ответа, содержат гистаминовые рецепторы и секретируют гистамин, который оказывает регулирующее действие на некоторые виды иммунного ответа [8]. Таким образом, метаболизму гистамина придается значение в нейрогуморально-гормональной регуляции жизненных процессов. Важно изучение роли гистамина в механизмах регуляции и адаптации функций организма как в норме, так и экстремальных ситуациях.

Показано влияние гистаминовых рецепторов головного мозга на центральные сердечно-сосудистые эффекты, вызываемые гистамином. В регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы наряду с нервной и эндокринной бесспорно важную роль играет и иммунная система. Однако малоизученной остается роль иммуномодуляторов в регуляции деятельности нервной и сердечно-сосудистой систем как в физиологических условиях, так и при экстремальных воздействиях на организм.

В настоящем исследовании поставлена задача изучить сдвиги в содержании гистамина в головном мозге, миокарде и крови экспериментальных животных, которым в/б вводили тималин, а также при применении его на фоне иммобилизационного стресса.

Материал и методы

Исследования проводили на белых крысах-самцах массой 130–150 г. Тималин (производство фирмы ООО «Самсон-мед» Санкт-Петербург) вводился в/м 1мл в концентрации 0,1 мг/мл. Контролем служили интактные крысы. Завивка производилась через 2 часа после инъекций.

При изучении влияния тималина 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 2 часа до

иммобилизации крысам вводили в/м тималин в дозах концентрации 0,1 мг/мл в количестве 1мл. Крысы умерщвлялись декапитацией. Всего в опытах были использованы 62 крысы. Материалом для исследования служили сыворотка крови и гомогенаты головного мозга и сердца, в которых спектрофлуориметрически определяли содержание гистамина. Количественное определение содержания гистамина проводили по методу Мецераковой С.А. в модификации Колб В.Г. и соавт. [2]. Полученные результаты статистически обработаны по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Наличие данных о функциональной связи между тимусом и сердечно-сосудистой системой, а также о вазоактивной роли иммуномедиаторов указывает на необходимость систематического изучения биохимических основ их участия в регуляторных механизмах сердечно-сосудистой системы, в том числе и метаболизме гистамина в норме и в условиях экстремальных воздействий на организм.

Изучение влияния тималина на количественные сдвиги гистамина в миокарде показало (табл. 1), что через 2 часа после введения содержание гистамина снижается.

Таблица 1

Содержание гистамина в сердце крыс после введения тималина, мкг/г ткани

Статистические показатели	Контроль	Введение тималина
$M \pm m$	$0,874 \pm 0,044$	$0,695 \pm 0,056$
n	7	7
p		$<0,05$

Необходимо указать, что гистамин может оказывать действие на величину коронарного кровотока. Так, например, при перфузии изолированного сердца единственным биогенным амином, который повышает коронарный кровоток в сердце морских свинок и снижает его у крыс, является гистамин. Гистамин может оказывать на сердце прямое и не прямое действие, стимулируя освобождение катехоламинов, содержащихся в стенках сосудов сердца.

В настоящее время нет сомнений в наличии тесной взаимосвязи и взаиморегуляции между иммунной и нейроэндокринной системами. Однако эффекты тимусных гормонов на метаболизм миокарда особенно при экстремальных состояниях организма изучены недостаточно.

Наличие способности лимфоцитов тимуса крыс вырабатывать широкий спектр биологически активных веществ, в том числе простагландинов группы E, которые рассматриваются в качестве антистрессорных факторов, делает актуальным изучение действия этих медиаторов и в условиях стресса.

При 24 ч иммобилизации крыс по сравнению с контролем (табл. 2) содержание гистамина в миокарде лишь несколько уменьшается ($p > 0,05$). При предварительном введении тималина иммобилизованному животному в миокарде наблюдается лишь тенденция в сторону увеличения содержания гистамина по сравнению с данными у крыс со стрессом ($p > 0,05$), и они соответствуют уровню содержания гистамина в контроле. Эти результаты могут свидетельствовать о роли гистамина в адаптивных реакциях организма на стресс.

Таблица 2

Содержание гистамина в сердце иммобилизованных крыс в условиях предварительного введения тималина

Статистические показатели	Контроль	Стресс	Тималин+стресс
$M \pm m$	$0,874 \pm 0,044$	$0,781 \pm 0,056$	$0,853 \pm 0,081$
n	7	6	5
p		$p_1 > 0,05$	$p_2 > 0,05$

Примечание. p_1 — по отношению к контролю, p_2 — по отношению к стрессу

Изучение сдвигов содержания гистамина в крови (табл. 3) показало, что через 2 часа после введения тималина в крови увеличивается гистамин. В исследованиях, проведенных в НИЦ БрГМУ [3], показано стимулирующее действие иммуномедиаторов — лимфокинов на проницаемость микроциркуляторного русла, между тем

регуляция системы микрорегуляции осуществляется внутренним автономным механизмом – гистидиндекарбоксилаза – гистамин.

Таблица 3

Содержание гистамина в крови крыс после введения тималина, мкг/г ткани

Статистические показатели	Контроль	Введение тималина
$M \pm m$	$0,076 \pm 0,006$	$0,154 \pm 0,021$
n	7	7
p		$p < 0,01$

Известно, что повышение уровня свободного гистамина в крови имеет место также при ослаблении активности расщепляющих ферментов или снижении гистаминапексического эффекта. Вместе с этим в регуляции функций имеет значение не столько содержание гистамина в крови, сколько соотношение его с другими биологически активными веществами, как например с катехоламинами. В наших предыдущих исследованиях под влиянием лимфокинов в крови увеличивается содержание адреналина. Надо полагать, что увеличение содержания гистамина в крови под влиянием иммуномедиатора – тималина компенсируется адаптивным нарастанием уровня веществ противоположного ряда, усилением ферментативных систем, инактивирующих или разрушающих этот медиатор, а также повышением связывания его кровью и тканями.

Таблица 4

Содержание гистамина в крови иммобилизованных крыс в условиях предварительного введения тималина

Статистические показатели	Контроль	Стресс	Тималин+стресс
$M \pm m$	$0,076 \pm 0,006$	$0,06 \pm 0,004$	$0,137 \pm 0,009$
n	7	6	6
p		$p_1 < 0,05$	$p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$

Примечание. p_1 – по отношению к контролю,
 p_2 – по отношению к стрессу,
 p_3 – по отношению к тималину

Известно, что стресс, вызванный иммобилизацией, нарушая обмен гистамина, может служить пусковым механизмом возникновения нарушений сосудистой проницаемости и микроциркуляции.

Наши дальнейшие исследования (табл. 4) показали, что при стрессе в крови уменьшается содержание гистамина. Между тем предварительное введение тималина на фоне последующего стресса приводит к увеличению содержания гистамина по сравнению с данными при стрессе, и эти результаты не отличаются от показаний при введении тималина.

Интерес представляют результаты недавних исследований [7], в которых в определенных тканях выявлена корреляция простагландина E (2) с продукцией гистамина.

Известно о существовании гистаминергических нервов и специфической системы нейронов в головном мозге, что позволяет рассматривать гистамин как медиатор нервных импульсов и модулятор функций в центральной нервной системе.

С другой стороны, тимус, являясь одновременно органом иммуногенеза и внутренней секреции, находится в тесной функциональной связи со многими нейрональными и нейроэндокринными структурами головного мозга [1].

Наши дальнейшие исследования (табл. 5) показали, что через 2 часа после введения тималина в головном мозге уменьшается содержание гистамина.

Таблица 5

Содержание гистамина в головном мозге крыс после введения тималина, мкг/г ткани

Статистические показатели	Контроль	Введение тималина
$M \pm m$	$0,302 \pm 0,014$	$0,146 \pm 0,023$
n	5	5
p		$p < 0,001$

Известна способность гистамина стимулировать деятельность мозга. Вместе с этим введение гистамина в общий кровоток или непосредственно в ЦНС приводит к изменению нейросекреции

гипоталамических ядер. По данным литературы [2], содержание гистамина в норме в коре головного мозга значительно уступает его количеству в гипоталамусе. Гистаминергические пулы сосредоточены в основном в гипоталамусе и гиппокампе.

Введение гистамина вызывает возбуждение в нейронах гипоталамуса и других проводящих путях переднего мозга и торможение в определенных структурах, например в коре головного мозга. Вместе с этим в нейронах коры мозга после пренатального введения крысам тималина выявлены структурные и цитохимические изменения [10].

Учитывая, что определение содержания гистамина в целом мозге не может дать полной информации о его метаболизме при действии тималина, а также при применении его на фоне иммобилизационного стресса, нами будет проведено изучение сдвигов гистамина и в различных отделах мозга.

По данным литературы [12], было выявлено участие иммуномедиаторов как в нормальных физиологических, так и патологических процессах нервной системы. Поэтому нами в условиях экстремальных воздействий на организм, а также при применении на их фоне тималина были изучены сдвиги содержания гистамина. Согласно полученным нами данным (табл. 6), при стрессе в мозге уменьшается содержание гистамина, что может свидетельствовать об угнетении синтеза гистамина в центральных структурах. Вместе с этим понижение количества гистамина может быть обусловлено влиянием на механизм обратного связывания освобожденного гистамина.

Таблица 6

Содержание гистамина в головном мозге
иммобилизованных крыс в условиях
предварительного введения тималина

Статистические показатели	Контроль	Стресс	Тималин+стресс
$M \pm m$	$0,302 \pm 0,014$	$0,218 \pm 0,006$	$0,643 \pm 0,052$
n	5	6	6
p		$p_1 < 0,01$	$p_2 < 0,001$

Примечание. p_1 – по отношению к контролю,
 p_2 – по отношению к стрессу

При предварительном введении тималина с последующим стрессом количество гистамина значительно увеличивается как по сравнению со стрессом, так и с опытами введения только тималина. Известно, что при многих экстремальных воздействиях на организм проницаемость ГЭБ по отношению к метаболитам, медиаторам резко повышается. В мозге значительно увеличивается содержание катехоламинов. В этих условиях имеет место активация механизмов, в частности гистаминергических, нейтрализующих действие катехоламинов на организм.

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. Для изучения механизмов взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем наши исследования будут проведены в конкретных структурах ЦНС.

Поступила 12.02.07

Իմունակարգավորիչ ֆիմալինի ազդեցությունը հիստամինի մակարդակի փոփոխությունների վրա սրտամկանում, արյան մեջ, գլխուղեղում՝ նորմալ պայմաններում և անշարժացված սթրեսի ժամանակ

Յ.Մ. Սուջյան, Լ.Հ. Ստեփանյան, Ա.Յու. Գրիգորյան

Սրտամկանում հիստամինի քանակական տեղաշարժերի վրա իմունակարգավորիչ ֆիմալինի ազդեցության ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրա ներարկումից 2 ժամ անց հիստամինի քանակը իջնում է:

Առնետներին 24-ժամյա անշարժացման պայմաններում՝ ստուգիչ խմբի համեմատությամբ, հիստամինի պարունակությունը սրտամկանում միայն մի փոքր է իջնում: Անշարժացրած կենդանիներին նախօրոք ֆիմալինի ներարկման պայմաններում հիստամինի քանակը սրտամկանում համապատասխանում է ստուգիչ խմբի պարունակության մակարդակին: Արյան մեջ հիստամինի պարունակության տեղաշարժերի ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ֆիմալինի ներարկումից 2 ժամ անց հիստամինի քանակը բարձրանում է: Սթրեսի ժամանակ արյան մեջ իջնում է հիստամինի քանակը:

Թիմալինի նախօրոք ներարկումը հաջորդող սթրեսի ֆոնի վրա հանգեցնում է հիստամինի քանակի բարձրացմանը՝ համեմատած սթրեսի

դեպքում տվյալների հետ, ու այս արդյունքները չեն տարբերվում ֆիմալինի ներարկման ցուցանիշներից: Այս կապակցությամբ՝ հետաքրքրություն են ներկայացնում վերջերս կատարված հետազոտությունների տվյալները, որոնցում հայտնաբերվել է պրոստագլանդին E (2)-ի և հիստամինի արտադրության համապատասխանություն որոշ հյուսվածքներում:

Գլխուղեղում հիստամինի պարունակությունը ֆիմալինի ներարկումից հետո և սթրեսի պայմաններում իջնում է:

Թիմալինի նախօրոք ներարկման պայմաններում հաջորդող սթրեսի դեպքում հիստամինի քանակը զգալիորեն բարձրանում է՝ ինչպես սթրեսի հետ, այնպես էլ միայն ֆիմալինի ներարկման հետ համեմատած:

Ներդրվողներին և իմուն համակարգերի փոխազդեցության մեխանիզմներն ուսումնասիրելու նպատակով մեր հետազոտությունները կկատարվեն կենտրոնական նյարդային համակարգի որոշակի բաժիններում:

The action of immunomodulator thymaline on the changes of histamine level in myocardium, blood, brain in normal conditions and at immobilization stress

C.M. Sudjyan, L.H. Stepanyan, A.Yu. Grigoryan

The investigation of immunomodulator thymaline action on the quantitative changes of myocardial histamine has revealed reduction of histamine level in 2 hours after its introduction.

In 24-hour immobilization of rats in comparison with control the maintenance of histamine in myocardium \ reduces just a little.

In preliminary introduction of thymaline in immobilized rats the quantity of myocardial histamine corresponds to its level in the control.

The investigation of the changes in blood histamine maintenance has shown that in 2 hours after thymaline

introduction the blood histamine level increases. In conditions of stress the level of histamine in the blood decreases. The preliminary introduction of thymaline on the background of following stress results in the increase of histamine level in comparison with the data of stress and these results do not differ from those of thymaline introduction.

In this respect the results of recent investigations have demonstrated a correlation between prostaglandine E (2) and histamine production in certain tissues.

The maintenance of histamine in the brain reduces after the thymaline introduction. In stress the histamine content in brain also reduces.

In case of preliminary introduction of thymaline followed by stress the quantity of histamine considerably increases in comparison with both the stress and only thymaline introduction.

For the investigation of interaction mechanisms of immune and neuro-endocrine systems further studies will be conducted in the specific structures of central nervous system.

Литература

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы. Вестник Рос. АМН, 1997, 2, с. 3.
2. Вайсфельд И.Л. Кассиль Г.Н. В кн.: Гистамин в биохимии и физиологии. М., 1981, с. 21, 55.
3. Зильфян А.В., Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С. и др. Действие ПЖЛ на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях иммобилизационного стресса, ДАН РА, 1995, 4, с. 15.
4. Besedovsky H.O., Del Rey A. Endocrine Reviews, 1996, 17, 1, p. 64.
5. Blalock J.E. Immunol. Today, 1994, 1, p. 504.
6. Chopiak V.V. The use of immunotropic therapy in patients with systemic vasculites, Fiziol. Zh., 1997, 43(5-6), p. 31.
7. Cianchi F., Cortesini C. et al. Prostaglandin E (2) correlates with histamine production in human colorectal cancer, Inflamm. Res., 2006, Apr. 55 (Suppl. 1), p. 81.
8. Cricco G., Nunez M., Medina V. et al. Histamine modulates cellular events involved in tumour invasiveness in pancreatic carcinoma cells, Inflamm. Res., 2006, Apr. 55 (Suppl. 55), p. 83.
9. Jutel M., Blaser K., Akdis C.A. Histamine receptors in immune regulation and allergen-specific immunotherapy, Clin. North Am., 2006, May, 26(2), p. 245.
10. Kazakova P.B., Konokotina G.F. Structural and cytochemical changes in cerebral cortical neurons of the offspring of neurosensitized female rats after prenatal administration of thymaline, Zh. Nevropatol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova, 1989, 89(7), p. 114.
11. Kuznetsova T.A., Logvinenko A.A. et al. Use of immunomodulators isolated from marine invertebrates for reducing the toxic effects of thermostable toxin and lipopolysaccharides from *Yersinia pseudotuberculosis* on a macroorganism, Antibiot. Khimioter., 2001, 46(7), p. 11.
12. Opp M.R. et al. J. Neuroimmunol., 1995, v. 60, 1-2, p. 165.
13. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. J. Neurochemistry, 2000, 74, 2, p. 457.