

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ С ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ

А.С. ФАЗЫЛДЖАНОВА, В.П. АСКАРЬЯНЦ, Б.Б. НИГМАНОВ, Ш.А. АДХАМОВ, У.А. ЮЛДАШЕВ

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Известно, что в организме существуют два вида регуляции: нервная и гуморальная. Гуморальная (лат.humor-жидкость) регуляция – один из механизмов координации процессов жизнедеятельности в организме, осуществляемой через жидкие среды организма (кровь, лимфу, тканевую жидкость) с помощью биологически активных веществ, выделяемых клетками, тканями и органами. Этот тип регуляции является наиболее древним. В процессе эволюции по мере развития и усложнения организма в осуществлении взаимодействия между отдельными его частями и в обеспечении всей его деятельности первостепенную роль начинает играть нервная регуляция, которая осуществляется нервной системой.

Нервная система объединяет и связывает все клетки и органк в единое целое, изменяет и регулирует их деятельность, осуществляет связь организма с окружающей средой. Центральная нервная система и ее ведущий отдел – кора больших полушарий головного мозга, весьма тонко и точно воспринимая изменения окружающей среды, а также внутреннего состояния организма, своей деятельностью обеспечивает развитие и приспособление организма к постоянно меняющимся условиям существования. Нервный механизм регуляции более совершенен.

Нервный и гуморальный механизмы регуляции взаимосвязаны. Активные химические вещества, образующиеся в организме, способны оказывать свое воздействие на нервные клетки, изменяя их функциональное состояние. Образование и поступление в кровь многих активных химических веществ находится, в свою очередь, под регулирующим влиянием нервной системы. В этой связи правильнее всего говорить о единой нервно-гуморальной системе регуляции функций организма, создающей условия для взаимодействия отдельных частей организма, связывающей их в единое целое, и обеспечивающей взаимодействие организма и среды.

Нейрогуморальная регуляция функций (греч.neuron- нерв + лат. humor-жидкость)- регулирующее и координирующее влияние нервной системы и содержащихся в крови, лимфе, тканевой жидкости биологически активных веществ на процессы жизнедеятельности организма человека и животных. Нервная регуляция функций имеет важное значение для поддержания относительного постоянства состава и свойств внутренней среды организма, а также для приспособления организма к меняющимся условиям существования. Длительное время нервную регуляцию активно противопоставляли гуморальной. Современная физиология полностью опровергла противопоставление отдельных видов регуляции (например, рефлекторной - гуморально-гормональной или иной). На ранних этапах эволюционного развития животных нервная система находилась в зачаточном состоянии. Связь между отдельными клетками у таких организмов осуществлялась с помощью различ-

ных химических веществ, выделяемых работающими клетками или органами (т.е. носила гуморальный характер). По мере совершенствования нервной системы гуморальная регуляция постепенно подпадала под контролирующее влияние более совершенной нервной системы. В то же время многие передатчики нервного возбуждения (ацетилхолин, норадреналин, гамма-амино-масляная кислота, серотонин и др.), выполнив свою основную роль – роль медиаторов и избежав ферментативной инактивации или обратного захвата нервными окончаниями, поступают в кровь, осуществляя дистантное (немедиаторное) действие. При этом биологически активные вещества проникают через гистогематические барьеры в органы и ткани, направляют и регулируют их жизнедеятельность. В нейрогуморальной регуляции функций участвуют многочисленные специфические и неспецифические продукты обмена веществ (метаболиты). К ним относятся тканевые и гастроинтестинальные гормоны, гипоталамические нейrogормоны, гистамин, простагландины, олигопептиды широкого спектра действия. Током крови они разносятся по всему организму, но лишь в «результирующих органах», или органах-мишенях, вызывают специфические реакции, вступая во взаимоотношение с рецептором (клеткой-мишенью, клеткой-исполнителем). Под их влиянием происходит возбуждение адрено-, холино-, серотонин- и гистаминреактивных структур организма. Состояние, активность и деятельность структур ЦНС зависят не только от получаемых ими нервных сигналов, но и от химического состава, физико-химических и биологических свойств среды, окружающей нервные клетки. При этом существуют теснейшая взаимосвязь и взаимообусловленность нервных и гуморальных процессов. Сама ЦНС участвует в нервной регуляции функций не только с помощью нервных импульсов, но и путем образования высокоактивных гуморальных веществ, поступающих из мозга в цереброспинальную жидкость и кровь. Помимо многочисленных пептидов в мозге синтезируются катехоламины, ацетилхолин, серотонин, гистамин, гамма-аминомасляная кислота и другие биологически активные соединения, принимающие участие в регуляции деятельности головного и спинного мозга, а при поступлении в кровь – всего организма.

Нервная регуляция органов и систем организма является более совершенной, чем гуморальная (через тканевые жидкости), поскольку взаимодействие клеток через нервную систему осуществляется быстрее, чем через кровь или лимфу, и нервные импульсы по отросткам нейронов направляются лишь к определенным клеткам. Главную функцию ЦНС составляет высшая нервная деятельность. Железы внутренней секреции – это специализированные органы позвоночных животных и человека, не имеющие выводных протоков и выделяющие вырабатываемые вещества (гормоны) непосредственно в кровь или лимфу. Для

них характерно обильное кровоснабжение, обеспечивающее быстрое поступление гормонов в кровь и доставку их к органам и тканям.

Филогенетически наиболее древние гормоны вырабатываются в нервных клетках и участвуют в передаче сигнала в виде электрического импульса. Нервные импульсы во многих случаях превращаются в гормональные сигналы. При иерархической регуляции секреции многочисленных гормонов ЦНС осуществляет интегрирующую функцию или по меньшей мере перmissive. С другой стороны, гормоны, являясь нейромодуляторами, регулируют в ЦНС функцию большого числа медиаторов (посредников) путем прямого действия. В ЦНС доказано наличие: гастрин, холецистокинина, нейротензина, бомбезина, субстанции P, вазоактивного интестинального пептида (ВИП) и гастроинтестинального полипептида из группы гастроинтестинальных гормонов, пептидов из группы опиомеланокортинов, таких как АКТГ, α - и β -липотропины, α -, β -, γ -эндорфины и даже крупномолекулярных пептидных гормонов – пролактин и соматотропин; причем, описаны и соответствующие гормонопродуцирующие нейроны. Передатчиком нервного возбуждения является гуморальный (химический) компонент – медиатор, а деятельность многих желез внутренней секреции стимулируется нервными импульсами. Соотношение нервных и гуморальных звеньев в механизме управления функциями организма сводится к тому, что преобладание нервного компонента имеет место, если управляемая функция больше связана с раздражителями внешней среды, а возрастания роли гуморального механизма происходит по мере ослабления этих связей.

Взаимодействие ЦНС и гормонов также можно рассмотреть на примере механизма действия йода (основной составляющей тиреоидных гормонов – тироксина и трийодтиронина) на нервную систему: Тироксин (Т4) является своего рода прогормоном, и его дейодинация, происходящая в целом ряде тканей, является решающим моментом для поддержания локального уровня трийодтиронина (Т3) активной формы. Развитие мозга ребенка преимущественно зависит от уровня сывороточного Т4, поскольку нейроны коры головного мозга около 80% необходимого им Т3 получают при дейодизации Т4 *in situ* 5-дейодиназой 2-го типа (Д2) в глиальных клетках, таниоцитах третьего желудочка и астроцитах, которые захватывают Т4 из крови и выделяют Т3 для использования его нейронами. Активность Д2 является важным компонентом контроля за воздействиями Т4, поскольку она возрастает в случае недостатка Т4, поддерживая концентрацию Т3 в головном мозге. Концентрация Д2 мРНК у гипотиреоидных животных в постнатальном периоде возрастает в несколько раз по сравнению с нормальными значениями в релейных ядрах и корковых мишенях первичных соматосенсорных и аудиторных путей. Возможно, эти пути специфически защищены от недостатка Т4, что свидетельствует об участии Т3 в формировании этих структур. Дефицит йода приводит к характерным изменениям гормонального профиля: прежде всего отмечается снижение уровня Т4, при этом уровень Т3

долгое время остается в пределах нормальных значений, так что клинически диагностируется эутиреоидное состояние. Только при тяжелом и длительном воздействии йодного дефицита наблюдается снижение Т3. Таким образом, поскольку достаточный уровень циркулирующего Т4 является решающим для развития и функционирования нервной системы, в условиях умеренного йодного дефицита даже при отсутствии клинических признаков гипотиреоидного состояния, ЦНС уже испытывает состояние «тиреоидного голода».

Молекулярный механизм действия тиреоидных гормонов заключается в регуляции экспрессии генов через ассоциацию со специфическими хроматинсвязанными рецепторами. Кроме того, тиреоидные гормоны могут связываться другими внутриклеточными структурами, участвующими в регуляции поступления Т3 к нуклеарным рецепторам. Ассоциация Т3 рецепторов с хроматином обладает способностью к изменению структурной организации специфических генов и, в некоторых случаях, хроматина в целом. Связываясь в клетках-мишенях с нуклеарными рецепторами, тиреоидные гормоны регулируют экспрессию некоторых нейрональных генов, обеспечивающих синтез ряда специфических белков (микротубулинассоциированные протеины, изотубулины b4, основной протеин миелина, миелинсвязанный гликопротеин, калбиндин, протеин-2 клеток Пуркинье, фактор роста нервов, синапсин I, RC3-протеин и др.)

Идентификация нескольких форм нуклеарных Т3 рецепторов, локально специфическая экспрессия изоэнзимов дейодиназы в мозге и гипофизе, молекулярный анализ тироидзависимых генов в головном мозге плода, новорожденного и взрослого открыли новую эру в понимании механизмов действия тиреоидных гормонов.

При исследовании нейроэндокринных взаимодействий на трансгенных линиях мышей было обнаружено, что недостаточность тиреоидных гормонов приводит к повреждениям, отличным от таковых при простом уменьшении числа тиреоидных рецепторов. По многим аспектам, экспрессия мутантных тиреоидных рецепторов оказывает худшее воздействие, чем недостаточность рецепторов дикого типа.

Интегрированные сети рецепторов, дейодиназ и тироидзависимых генов требуют строгой регуляции концентрации гормонов щитовидной железы «в нужное» время и в «нужном» месте. Эффект трийодтиронина опосредуется через контроль специфических генов в различных типах клеток с целью экспрессии соответствующего фенотипа в соответствующее время в строго синхронизированной последовательности этапов развития, что привело к формированию представления о тиреоидных гормонах, как о своеобразном таймере, обеспечивающем строгую последовательность событий в процессе формирования, созревания и функционирования головного мозга.

Таким образом, достаточный уровень циркулирующего Т4 является решающим для нормального функционирования и созревания нервных клеток и развития нейрональных связей. При дефиците тиреоидных гормонов у плода наблюдается уменьшение

массы головного мозга и содержания в нем ДНК, а также ряд гистологических изменений. Экспериментальный гипотиреоз у крыс приводит к изменению паттернов экспрессии и снижению уровня протеин-G-связанных рецепторов киназы-2 и бетааррестина-1 ключевых протеинов, влияющих на чувствительность широкого круга протеин-G-связанных рецепторов в коре головного мозга. Эксперименты, проведенные на крысах, мартышках и овцах, показали влияние тяжелого гипотиреоза на созревание коры и мозжечка: уменьшение массы мозга с уменьшением числа нейронов, увеличение плотности клеток в коре головного мозга и снижение числа собственных клеток в мозжечке. Mussa G.S., Zafaroni M. в экспериментах на гипотиреоидных крысах продемонстрировали гипоплазию нейронов, уменьшение ветвления дендритов и образования межнейрональных связей; а также нарушение структуры и организации нейрональных интрацитоплазматических микротубул, биохимические дефекты синапсом и повреждение нуклеарных и цитоплазматических ТЗ-рецепторов.

Доказано влияние тиреоидных гормонов на деление нейробластов, нейрональную миграцию, созревание и дифференциацию нейронов, дифференциацию олигодендроглиоцитов, пролиферацию нейрональных отростков, формирование цитоскелета астроцитов, выработку нейротрофинов и образование рецепторов к ним, дифференциацию питuitарных лактотрофов и соматотрофов, синаптогенез, миелинизацию, процессы апоптоза. Кроме основных эффектов ТЗ, опосредуемых через нуклеарные рецепторы, Т4

имеет собственные эффекты в нервной системе, не вовлекающие систему нуклеарных ТЗ-рецепторов.

При рассмотрении взаимосвязей между степенью йодной обеспеченности и функционированием нервной системы необходимо учитывать не только различие эффектов ТЗ и Т4, но периоды их воздействия на развивающийся мозг. Созревание нервной системы может быть нарушено вследствие недостаточного поступления материнских гормонов или нарушения синтеза гормонов щитовидной железы.

Литература:

1. Алешин Б.В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. -М.: Медицина, 1971.-440 с.
2. Ананин В.Ф. Проблемы неврологии XX века. -М.: РУДН, Биомединформ, 1999.-120с.
3. Белов А.Ф., ред. Системный подход в изучении интегративной деятельности мозга// Науч.труды РМИ. -Т.71.-Рязань, 1980. -98с.
4. Киричук В.Ф. Физиология желез внутренней секреции. Общие вопросы. - Саратов: Сар. ГМУ, 1994. - 64с.
5. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. -М.-Волгоград, «Семь ветров», 1999, 640с.
6. Стайер Л. Биохимия в 3-х томах: пер. с англ./Под ред. С.Е.Северина. -т.2. М.:Мир, 1985.-312 с.
7. Фелиг Ф., Брокстер Дж.Д., Бродус А.Е., Фромен Л.А. Эндокринология и метаболизм/ Пер. с англ.- М.: Медицина, 1985, т.1, 520с., т.2, 416с.
8. Шеперд Г. Нейробиология.- М.: Мир. Т.2, 1987. - 366с.