

УДК 616.9.1

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ  
НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ  
ПРО– И ЭУКАРИОТ**

А.А. Стадников (1), Л.В. Ковбык (1), О.Л. Карташова (2)  
e-mail: ogma@relay.esoo.ru

(1) Медицинская академия, г. Оренбург, Россия

(2) Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, г. Оренбург, Россия

Статья поступила 18 октября 2001 г.

Ключевым звеном нейроэндокринной регуляции висцеральных функций животных и человека являются гипоталамические нейросекреторные центры [12]. В последние годы резко возрос интерес исследователей к изучению роли и значимости гипоталамических нонапептидов, продуцирующихся в крупноклеточных ядрах подбугорья (супраоптические и паравентрикулярные ядра), в обеспечении различных сторон гомеостаза [2—5, 8]. К настоящему времени достаточно аргументировано сформулирована концепция о существенной роли гипоталамических нонапептидов в регуляции процессов пролиферации, роста, дедифференцировки и функциональной специализации тканей различного генеза, в обеспечении долговременной (структурной) адаптации и компенсации нарушенных функций, экономии материальных ресурсов клеток эукариот [6].

С другой стороны, нельзя исключить и участия указанных гуморальных факторов гипоталамуса в регуляции жизнедеятельности и прокариот, в том числе в условиях сложных и многогранных их взаимоотношений с эукариотическими клетками [7]. Известно, что благодаря внутригеномным рекомбинационным преобразованиям микроорганизмы приобрели способность к изменчивости своих свойств, обеспечивающих им противостояние защитным реакциям макроорганизма. Несомненно к числу подобных реакции специфической и неспецифической защиты животных и человека следует относить реализацию генетически детерминированных гисто- и органотипических свойств структурных элементов эукариот, среди которых ведущее значение имеют механизмы репаративных гистогенезов, контролируемых со стороны гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы.

Благодаря проведенным нами комплексным исследованиям (световая и электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия, гистохимия, гистоавторадиография [<sup>3</sup>H–тимидин], морфометрия) по изучению структурно-функциональной реорганизации про- и эукариотических клеток, реализуемой при их взаимодействиях в экспериментально моделируемых условиях (*in situ*, *in vitro*), появилась возможность охарактеризовать роль и значение гипоталамических нейропептидов в регуляции гомеостаза про- и эукариот, а также симбиотных их взаимоотношений.

## **1. Морфофункциональные изменения тканей слизистых оболочек носа, мягкого неба и бронхов экспериментальных животных в условиях интраназального введения *S. Aureus* с антикарнозиновой активностью (АКрА) и соответствующего инфицирования стафилококками без АКрА**

Установлено, что основными гистоструктурами, в которых обнаружена внутриклеточная локализация стафилококков, явились эпителиоциты слизистых оболочек, макрофаги, эндотелиоциты и клетки фибробластического дифферона. Помимо межклеточных пространств микроорганизмы всегда регистрировались в caveолоподобных структурах плазмолемм, в гиалоплазме, а также внутри мембранных компартментов указанных клеток. При этом скопления микробов в локальных расширениях эндоплазматического ретикулума создает впечатление «укрытия» их от агрессивного воздействия со стороны лизосом. Расположенные внутриклеточно микроорганизмы существенно видоизменяли свою ультраструктурную организацию (значительное разрыхление нуклеоида, формирование «кольцевидных» форм).

Следует особо отметить, что наряду с деструктивно измененными эпителиоцитами, леймиоцитами и фибробластами встречались (до 35 %) клетки с признаками адаптивных и компенсаторных реакций. Это выражалось в 2—2,5 кратном увеличении объемов ядер и ядрышек, возрастании (на 65 %) доли эухроматиновых компонентов ядра, увеличении размеров митохондрий и протяженности эндоплазматического ретикулума, повышении (в 2—3 раза) численности свободных рибосом (полисом). Однако, в случае интраназального введения стафилококков с АКрА количество клеток с ультраструктурными повреждениями было в 2,5—3 раза больше нежели при соответствующем инфицировании стафилококками без АКрА, а квота клеток с признаками внутриклеточной регенерации была достоверно ниже.

Известно [10], что карнозин, относящийся к одним из ростовых факторов, обеспечивает экспрессию митотической активности мало-дифференцированных (камбиальных) клеток тканей воздухоносной и пищеварительной систем. Наши исследования подтвердили этот биологический эффект. При интраназальном введении карнозина (без стафилококкового инфицирования) имеет место достоверное повышение репродуктивной деятельности эпителиоцитов мукоцилиарного барьера дыхательной системы. Использование данного препарата у животных, которым предварительно вводился стафилококк без АКрА также приводило к усилению ДНК-синтетической способности эпителиоцитов слизистых оболочек носа, трахеи и крупных бронхов (в 2,2—2,6 раза). В том случае, когда карнозин применялся у животных, зараженных стафилококком с АКрА, подобный эффект отсутствовал.

Исходя из этого, можно заключить, что данный штамм очевидно обладает выраженной способностью противостоять защитным гистотипическим реакциям макроорганизма и поэтому может значительно дольше сохраняться (персистировать) в эукариотических клетках.

## **2. Анализ гипоталамо-гипфизарной нейросекреторной системы (ГГНС) у экспериментальных животных по данным электронной микроскопии**

Показано, что у крыс, инфицированных стафилококками без АКрА имеет место значительная активизация этой системы, что проявилось не только интенсификацией процессов синтеза и транспорта нонапептидных гормонов супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, но и последующим высвобождением элементарных секреторных гранул в нейрогемальный комплекс. Вместе с тем, у крыс, которым вводились микробы с АКрА, на фоне активизации нейросекреторных клеток крупноклеточных ядер подбугорья отмечалась значительная задержка эвакуации секреторных продуктов на уровне аксозавальных контактов задней доли гипофиза. Эти данные свидетельствуют о том, что взаимодействие стафилококков, обладающими АКрА, с исследованными эукариотическими клетками слизистых оболочек очевидно происходит в условиях существенных нарушений важнейшей регуляторной системы — ГГНС и проявляется выраженным дефицитом нонапептидных гормонов. Установленные регуляторные сдвиги могут иметь решающее значение в лимитировании адаптивных и регенераторных потенциалов различных тканей организма—«хозяина», а следовательно и в исходе инфекционного процесса.

### **3. Органотипическое культивирование in Vitro клеточных элементов зукарито, предварительно инфицированных стафилококками с АКрА или без таковой**

Показано, что общие принципы взаимоотношений про- и зукариотических клеток, обнаруженные нами в опытах in situ, в полной мере проявились и в условиях культивирования. Клоны стафилококков с АКрА были более устойчивыми к действию комплекса гисто- и органобластических защитных систем зукариотов по сравнению со штаммами стафилококков, не обладающих АКрА. Было также установлено что экзогенно вводимый дипептид карнозин позитивно влияет на процессы репаративных гистогенезов исследованных структур мягкого неба зукариот (за исключением тех ситуаций, когда в эксперименте применялся штамм стафилококка с АКрА).

Исследование ДНК-синтетической и пролиферативной способности клеток покровного и железистого эпителия показало, что взаимодействие их со стафилококками, обладающими АКрА приводит к существенному понижению синтеза ДНК у эпителиальных, соединительнотканых и гладкомышечных элементов. При этом экзогенное добавление карнозина не отменяло подобного эффекта (тогда как в дополнительном серии опытов с аналогичным введением данного препарата на фоне инфицирования донорского материала стафилококками без АКрА подобный эффект был четко установлен).

### **4. Ремодулирующие эффекты гипоталамических нонапептидов (окситоцина) на прокариотические клетки**

С использованием возможностей зондовой атомно-силовой микроскопии [11] были получены сведения о структуре поверхности *S. aureus* при атомарном разрешении в условиях агаровой культуры данных микроорганизмов. При этом получен новый фактический материал, свидетельствующий о прямом дозозависимом влиянии окситоцина на атомарную структуру микробов. Это проявилось в значительном усилении гетероморфности клеток, реорганизации наружной клеточной оболочки, дископлексации цитомембран. Установленные изменения профиля клеточной поверхности изученных стафилококков безусловно могут свидетельствовать о существенных изменениях (уклонениях) лиганд-рецепторной их функции. С другой стороны нельзя исключить и антибиотического воздействия данного гипоталамического нонапептида на микроорганизмы исследованного штамма.

### **5. О возможности использования гипоталамических нонапептидов в комплексе лечебных мероприятий, направленных на стимуляцию репаративных гистогенезов**

К настоящему времени нами накоплен значительный фактический материал (экспериментально-гистологический и биопсийный), свидетельствующий об эффективном использовании окситоцина для стимуляции репаративных процессов, особенно в сфере гнойной хирургии, в том числе и у больных, страдающих сахарным диабетом. Было показано достоверно уменьшение выраженности некротических и некробиотических изменений в тканях кожи, гиподермы и скелетных поперечно-полосатых мышц, локализованных в очаге воспаления. В 2—3 раза снижалось число сладжированных гемокаппилляров, артериол и венул. Одновременно усиливались (в 1,7—2,2 раза) ДНК-синтетическая и репродуктивная активность эндотелиоцитов, фибробластов и периваскулярных клеток и был отмечен гипогликемический и антибиотический эффекты в данной ситуации.

### **Заключение**

Гипоталамические факторы нонапептидергических нейросекреторных центров гипоталамуса являются межуровневыми регуляторами структурного гомеостаза про- и зукариот, выполняя важную роль в осуществлении компенсаторных и приспособительных реакций. При взаимодействии про- и зукариотических клеток существенно изменяется диапазон гисто- и органотипических свойств морфологических элементов зукариот, направленность которых имеет выраженный репаративный характер. Изменения функционирования в ГГНС, приводящие к дефициту циркулирующих гипоталамических нейрогормонов, лимитирует реализацию

указанных свойств. Ультраструктурная реорганизация прокариот в процессе их взаимодействия с клетками и тканями организма—«хозяина», особенности внутриклеточной локализации микробов в различных клетках макроорганизма с полной очевидностью свидетельствуют об изменениях их биологических свойств. В условиях блокирования высвобождения гипоталамических нонапептидов в общий кровоток феном «укрытия» микробов более выражен. Установленный эффект прямого влияния окситоцина на *S.aureus* (усиление гетероморфизма, атомарная дестабилизация клеточной поверхности, везикуляция и разрыхление нуклеоида) может указывать на вероятные антибиотические свойства данных нейроромонов. Совокупность полученных данных создает прочную методологическую основу для дальнейшей разработки более эффективных способов диагностики и лечения раневых процессов, в том числе и с использованием в комплексе корригирующих мер гипоталамических нонапептидов (окситоцин, вазопрессин).

### Список литературы

1. Акмаев И.Г. Взаимодействия основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений // *Клин. мед.* — 1997. — № 11. — С. 8—13.
2. Акмаев И.Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций. — М.: Наука, 1979. — 227 с.
3. Поленов А.Л. Гипоталамическая нейросекреция. — Л.: Наука, 1968. — 159 с.
4. Поленов А.Л. Нейроэндокринология. — СПб.: Наука, 1993. — 229 с.
5. Стадников А.А. Гипоталамические факторы регуляции процессов роста, пролиферации и цитодифференцировки эпителия аденогипофиза. — Екатеринбург: УрО РАН, 1999. — 136 с.
6. Стадников А.А., Поленов А.Л. О влиянии факторов супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса на рост, клеточную репродукцию и цитодифференцировку эпителия аденогипофиза // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* — 1997. — Т. 83, № 8. — С. 65—73.
7. Стадников А.А., Чернова О.Л., Ковбык Л.В., Шевлюк Н.Н., Бухарин О.В. Роль гипоталамических нонапептидов во взаимодействии про- и эукариотических клеток // *Вестник РАМН.* — 2000. — № 2. — С. 49—52.
8. Угрюмов М.В. Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе. — М.: Наука, 1989. — 248 с.
9. Фролов Б.А., Поляк Р.Я., Смагин Г.Н., Никоноров А.А., Кильдиватов И.Ю., Стадников А.А., Четверикова Л.К., Иноземцева Л.И., Филиппов В.К. Патогенетические механизмы стрессорного углубления экспериментальной гриппозной инфекции и его предупреждения // *Вестник АМН СССР.* — 1991. — № 4. — С. 50—54.
10. Antibacterial Actions of Carnosine and Homocarnosine // *French Patent No.71.07856 of March 1, 1971.*
11. Benning G.C., Quate F.D. Atomic-Force Microscopy // *Physiol. Rev. Lett.* — 1986. — Vol. 56. — P. 930—933.
12. Scharrer E., Scharrer B. Secretory Cells Within the Hypothalamus // *Res. Publ. Assoc. Nerv. and Ment. Diseases.* — 1940. — Vol. 20. — P. 170—194.