

**НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ОПИОИДНЫХ ПЕПТИДОВ,
В ЧАСТНОСТИ БЕТА-ЭНДОРФИНА,
ПРИ НЕКОТОРЫХ АУТОИММУННЫХ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ**

*Николай ФЕГЮ, Лидия КОЖОКАРЬ**

Научно-исследовательский институт охраны матери и ребенка МЗ РМ

**Тираспольский государственный университет*

Stimularea transcraniană a β -endorfinelor în endocrinopatiile autoimune activează regenerarea trofică a mielinei, normalizează coraportul aminoacizilor neuromediatorilor, sporește nivelul proteinei generale mielina, diminuează titrul de anticorpi către mielină și proteinele glicospecifice.

Procesele imunopatologice ce au loc în endocrinopatiile autoimune contribuie la autoimunizarea proteinei de bază a encefalului mielina, determină dezvoltarea crizei de demielinizare – axonopatică.

Diminuarea concentrației de glutamat și creșterea aspartatului în endocrinopatiile autoimune determină nu doar diminuarea activității encefalului, dar și a proceselor de gândire, memorare. Reversibilitatea dereglată a aminoacizilor neuromediatorilor, după activarea sistemului opioid, atestă implicarea autoimunizării encefalului în metabolismul lor.

The transcranial activity of the endocrine diseases β -endorphine stimulates the trophique regeneration of the myeline normalize the neuromediator amino acids links, raises the whole level of the albumine, decreases the antibodies functions of the myeline and gliospecific of the albumine.

The immunopathological processes which progress the autoimmune endocrine pathologies encourage the main albumine autoimmunization, develop the demyeline-axiophathy crisis.

The concentration decrease of gluten and the aspartatus raise of the endocrine autoimmune pathologies, favours not only the decrease of the main brain's activity but the reduce of the processes of thinking and memorizing, too. The reversibility of the distoyed amino acid after the activation of iopiodine system, declares that it takes part from autoimmunization of the brain and their metabolism.

Одной из актуальнейших проблем современной неврологии являются заболевания, вызываемые в том числе и разрушением миелина. В последние годы отмечается увеличение частотности заболеваний, сопровождаемых повреждением миелина. Восстановление жизнеспособности клеток нервной ткани является довольно актуальной проблемой. Козлова М.В. с соавторами в 1994 году продемонстрировали *in vitro* нейропротективные свойства некоторых опиоидных пептидов, в частности лейэнкефалина (синтетический аналог даларгин), существенно увеличивающего выживаемость нейронов и сохранение их адгезивных свойств [2, 3]. Отметим, что физиологическая роль эндорфинов и энкефалинов до конца не выяснена, однако частично известно, что эти пептиды участвуют в регуляции экстрапирамидальной и лимбической систем, нейроэндокринных функций, модулируют болевые восприятия, обладают эйфоригенными и подкрепляющими свойствами [4].

Функционирование важнейших систем мозга зависит от активности эндогенной опиоидной системы [5]. Что касается возможностей нейропротективных свойств именно β -эндорфина (β -ENF) вообще и при некоторых аутоиммунных эндокринопатиях (сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, аутоиммунный тиреоидит), то в настоящее время нам об этом ничего не известно. Однако исследования в этой области представляются логичными, так как у лейэнкефалинов и эндорфинов есть общий предшественник – крупный молекулярный белок проопиомеланокортин (ПОМК) [6]. Известно, что опиоидные пептиды не проникают через гематоэнцефалический барьер, парентеральное введение не позволяет достигнуть мозга, а лишь периферических опиатных рецепторов органов и тканей. Именно поэтому нам представляется реальным стимулирование опиоидных пептидов собственных резервов мозга, которые, полагаем, способствуют восстановлению жизнеспособности клеток нервной ткани. В качестве такого способа мы избрали метод транскраниальной активации опиоидной системы, разработанный в Институте физиологии им. И.П. Павлова Российской Академии наук (Санкт-Петербург).

Как и другие нейропептиды, опиоиды способствуют сохранению гомеостаза и являются компонентом стресс-лимитирующей системы организма, препятствующей чрезмерным реакциям напряжения. Полагаем, что при некоторых аутоиммунных эндокринопатиях, выступающих в роли стресс-реакций, активация β -эндорфина будет способствовать урегулированию соотношения возбуждающих (глутамат, аспартат) и тормозящих (ГАМК, глицин) аминокислот, сохраняя тем самым миелин от нейрохимического разрушения, а возможно и снижая титр антител к миелину.

В 80-е годы прошлого столетия доказано активное участие глутамата в развитии хронических нейродегенеративных расстройств в моделях ишемии и черепно-мозговой травмы у животных, а также лечебный эффект антагонистов рецепторов глутамата и аспартата как при острых повреждениях, так и при последующих

нарушениях поведения. По влиянию на рецепторы нейронов, в отсутствие ионов магния, глутамат и аспарат являются сильнейшими антагонистами нейродегенеративных изменений ткани головного мозга [7].

Глутамат и аспарат напрямую или опосредованно регулируют основные нервные процессы: возбуждение и торможение, бодрость и сон, агрессию и тревогу, синаптическую пластичность, эмоции, поведение, память, обучение и другие [8]. Нейромедиаторные аминокислоты – как основные возбуждающие (глутамат, аспарат), так и тормозящие (ГАМК, глицин) – являются медиаторами головного и спинного мозга. Нарушения в содержании возбуждающих и тормозящих аминокислот и их производных в организме являются одной из причин возникновения различных патологий [9]. Различные проявления дисфункций нервной системы способствуют развитию ряда нервных, психических заболеваний и синдромов, особенно в детском возрасте. Выдвинута даже гипотеза о повреждающем действии дисбаланса аминокислот на развивающийся мозг [10].

Миелин представляет собой своеобразную мембрану, состоящую из двойного липидного слоя и связанных с ним белков [11]. Основной функцией миелина является быстрое проведение нервного импульса по аксонам. По миелинизированным волокнам импульс проводится приблизительно в 5-10 раз быстрее, чем по немиелинизированным [12]. Помимо передачи нервного импульса, миелин участвует в питании нервных волокон, а также выполняет структурную и защитную функции. Основным белком миелина в зрелой мозговой ткани маркирует олигодендроциты.

Существенная роль в возникновении осложнений в миелиновой мембране принадлежит мозгоспецифическим антигенам. Таковыми, на наш взгляд, могут быть и антигены некоторых аутоиммунных эндокринопатий, способные сенсibilизировать белок мозга с последующим развитием противомозговых антител. Исходя из сказанного, для выяснения степени иммунизации нервной клетки, исследование антител к основному белку мозга миелину представляется весьма актуальным.

Миелин, особый вид клеточной мембраны, окружающей отростки нервных клеток, в основном аксоны, в центральной (ЦНС) и периферической (ПНС) нервной системе. Белки составляют от 25 до 30% сухой массы миелина и бывают двух видов: это белки, расположенные на поверхности, и белки, погруженные в липидные слои или пронизывающие мембрану насквозь. Всего описано более 29 белков миелина: основной белок миелина (ОБМ), протеолипидный белок (ПЛП), миелин-ассоциированный гликопротеин (МАГ) и другие. Они выполняют структурную, стабилизирующую, транспортную функции, обладают выраженными иммуногенными и энцефалитогенными свойствами. Среди мелких белков миелина особое внимание заслуживает миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (МОГ) и ферменты миелина, имеющие большое значение в поддержании структурно-функциональных связей в миелине [13].

Разрушение миелина является универсальным механизмом реакции нервной ткани на повреждение. Исследование ОБМ в качестве маркера деструкции миелина открыло новое направление в нейробиологии, в диагностике демиелинизирующих заболеваний [14]. Миелин разрушается под влиянием различных внешних и внутренних воздействий, а также у генетически предрасположенных лиц. В патогенезе демиелинизации особое значение имеет как непосредственное поражение аксонов и олигодендроцитов, так и аутоиммунные реакции, развивающие иммунодефицит.

Первичные изменения претерпевают шванновские клетки, так как проникновение через гематоэнцефалический барьер иммунокомпетентных клеток, вырабатывающих антитела к миелину, приводит к активации макрофагов и плазматических клеток. Антитела к миелину играют роль посредников между макрофагами и шванновскими клетками, способствуя демиелинизации. На иммуногенный фактор (антиген) вырабатываются антитела, являющиеся маркерами аутоиммунного поражения аксона. Антигены нарушают работу цитоплазматических структур нейрона, изменяют защитную функцию клетки, уменьшают выработку миелина, усиливая дальнейшее повреждение клетки [15]. В связи с возникающим «порочным кругом» процесс приобретает хроническое течение. Неуклонно прогрессирующая демиелинизация может способствовать раннему развитию деменции, экстрапирамидальных нарушений, дезориентации в пространстве, замедлению психомоторных процессов, невнимательности, снижению памяти, появлению впоследствии органических очагов.

Изучение степени тяжести иммунизации нервной клетки важно с точки зрения прогнозирования, течения и исхода развития нейродегенеративных изменений мозга [16], которые, на наш взгляд, могут возникать и при аутоиммунных эндокринопатиях. Полагаем, у лиц, страдающих аутоиммунными эндокринными заболеваниями, может развиваться значительное демиелинизирующее заболевание, например – острый или подострый центральный понтальный и/или экстрапонтальный миелинолиз с последующим образованием очагов демиелинизации в подкорковых узлах и стволе головного мозга.

В соответствии с вышесказанным, целью исследования явилось изучение динамики содержания в плазме крови β -эндорфина, глутамата, аспарата, ГАМК, глицина, общего белка миелина и антител к миелину при сахарном диабете типа 1, типа 2 и аутоиммунном тиреоидите; выявление иммунизации и демиелинизации нервной ткани при названных аутоиммунных эндокринопатиях; выяснение возможностей стимулирования собственных опиоидных резервов мозга методом транскраниальной электростимуляции (ТЭС).

Материал и методы исследования

Обследовано 30 пациентов женского и мужского пола в возрасте 8 – 20 лет, страдающих сахарным диабетом типа 1 – типа 2 и аутоиммунным тиреозитом.

Количественный анализ основного белка миелина (ОБМ) и антител к нему в сыворотке крови осуществлён иммунохимическим методом посредством высокоспецифичных диагностических иммуноферментных тест-систем на основе моноклональных антител. Уровень основного белка миелина – 1,4 нг/мл. Титр антител к миелину 1:100 и ниже характеризовал норму. Содержание свободных нейроактивных аминокислот (глутамат, аспартат, ГАМК и глицин) определяли после депротеинизации 3% сульфосалициловой кислотой на аминокислотном анализаторе ААА-881 фирмы Novo, Чехия; β -эндорфин определяли стандартными наборами фирмы Instar Corporation. Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрацию глиоспецифических белков GFAP и α_2 -GP. Диагностические тест-системы для определения уровня данных нейроспецифических белков разработаны на базе лаборатории иммунохимии ГНЦССП им. В.П. Сербского. Тест-системы, разработанные на основе этих препаратов, позволяли надежно и специфично определять уровни GFAP и α_2 -GP в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований у пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями обнаружено снижение концентрации глутамата и аспартата в среднем на 17% при аутоиммунном тиреозидите (АТ), на 22% при сахарном диабете типа 2 (СД-2) и на 29% при сахарном диабете типа 1 (СД-1). Соответственно – увеличение ГАМК и глицина, в среднем, при АТ на 20%, при СД-2 на 25%, при СД-1 на 32%, где соотношение возбуждающие/тормозящие медиаторные аминокислоты снижено, в среднем, на 23% (Рис.1).

Такое состояние приводит к сдвигу в головном мозге в сторону тормозящих аминокислот. Очевидно, подобное нарушение в балансе нейроактивных аминокислот провоцирует, возможно, не только снижение активности головного мозга, но и тормозит его развитие в онтогенезе, способствуя возникновению церебральной дисфункции, клинически проявляющейся в умственном отставании, особенно детей, в эмоционально-волевом, речевом и интеллектуальном развитии.

После транскраниальной активации опиоидной системы мозга, выявленные нарушения в обмене нейроактивных аминокислот почти исчезали или сглаживались (Рис.2). Уровень β -эндорфина, сразу после аппликации ТЭС, возрастал в 8 – 10 раз, в зависимости от аутоиммунной эндокринной патологии, а спустя месяц после проведенных процедур был почти на уровне контрольной группы (Рис.3).

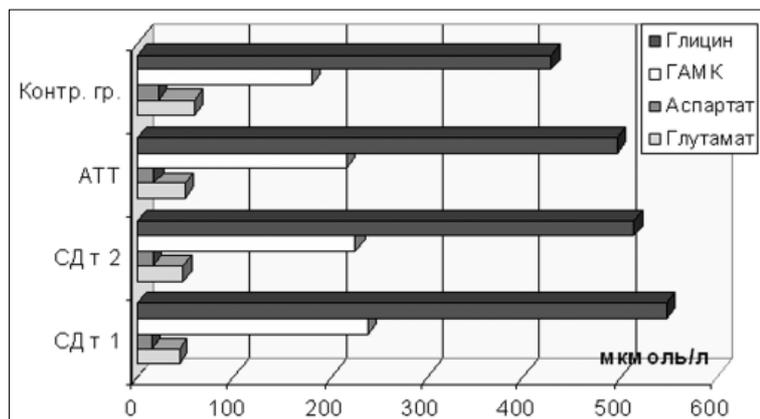


Рис.1. Содержание нейроактивных аминокислот (глутамат, аспартат, ГАМК, глицин) в сыворотке крови пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями.

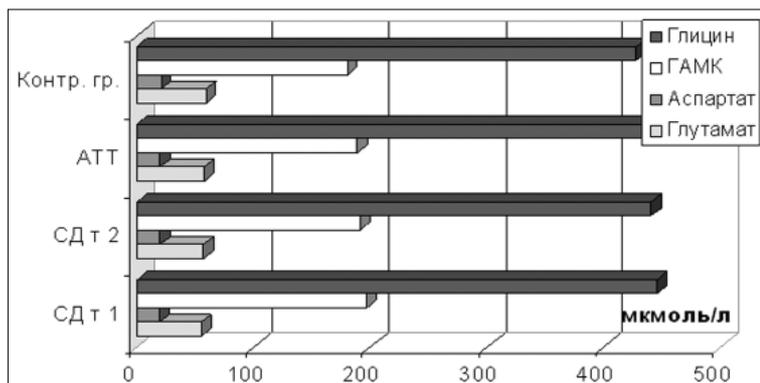
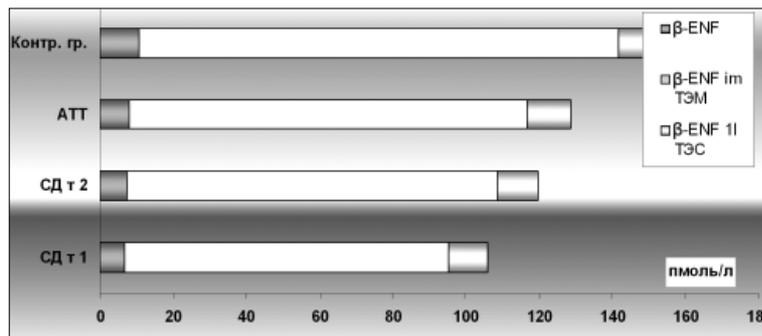


Рис.2. Содержание нейроактивных аминокислот в сыворотке крови пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями после транскраниальной электростимуляции β -эндорфином (β -ENF).

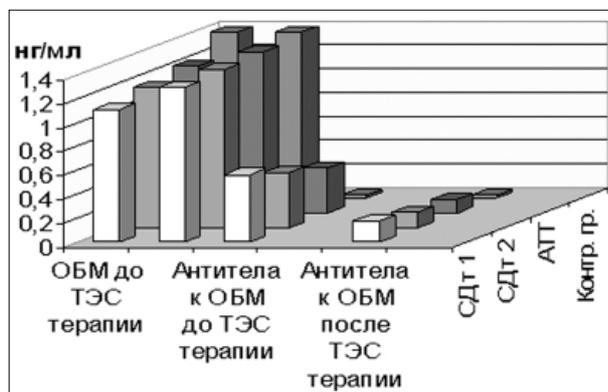
Рис.3. Динамика содержания β-эндорфина (β -ENF) в плазме крови пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями, до и после транскраниальной электростимуляции.



Установленная нами обратимость нарушений нейромедиаторных аминокислот после активации опиоидной системы, улучшение клинического и биохимического статуса пациентов свидетельствуют о причастности нейроактивных аминокислот и их метаболитов к патогенезу аутоиммунных эндокринопатий. Биохимические аспекты данного явления пока не ясны, а сдвиги аминокислот и их метаболитов при названных патологиях почти не изучены. Однако мы склонны связывать такое явление с действием β-эндорфина на нейромедиаторные аминокислоты, где сила воздействия зависит от степени иммунизации нервных клеток, так как изменения нейромедиаторных аминокислот при всех трех патологиях имеют одинаковую направленность и коррелируют с титром антител к миелину.

Иммунологическое исследование общего белка миелина до и после ТЭС терапии, маркирующего в зрелой мозговой ткани олигодендроциты, позволило выявить следующее: ОБМ оказался сниженным при всех трёх заболеваниях: на 12% при АТ, на 16% при СД-2, на 20% при СД-1, тогда как уровень антител к ОБМ был существенно повышен, на 17, 22 и 27 раз соответственно, и выявлен у 100% пациентов (Рис.4). Под влиянием ТЭС терапии уровень ОБМ нормализовался, а титр антител к ОБМ снизился почти до нормального. Таким образом, можно заключить, что β-эндорфин стимулирует трофическую регенерацию миелина и влияет на иммунопатохимический комплекс, ответственный за процесс образования антител к миелину.

Рис.4. Динамика содержания в сыворотке крови общего белка миелина и антител к миелину при аутоиммунных эндокринопатиях до и после ТЭС.



Глиоспецифические белки GFAP (кислый протеин) и α₂-GP (гликопротеин) являются маркерами зрелых астроцитов. Смысл определения их концентрации состоял в необходимости выяснения функциональных возможностей гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), так как прорыв этих аутоантигенов в кровь, с последующим увеличением их содержания, позволяет установить надежный мониторинг проницаемости ГЭБ [17]. В результате исследования выявлено повышение содержание обоих глиоспецифических белков: GFAP – на 12% при АТ, на 15% при СД-2, на 19% при СД-1 и α₂-GP – на 9% при АТ, на 12% при СД-2, на 17% при СД-1 (Рис.5).

Данные параметры указывают на снижение резистентности гематоэнцефалического барьера и функционального напряжения клеточного иммунитета. Полагаем, изменение функционального состояния эндотелия гематоэнцефалического барьера при аутоиммунных эндокринопатиях находится в прямой зависимости от аутоантигенов глиоспецифических белков. Аутоиммунная агрессия глиоспецифических белков способствует воспалительной реакции в ткани мозга, вызывая в последующем очаговое разрушение миелина, гибель астроцитов и развитие астроглиоза. Изменение в содержании глиоспецифических белков коррелирует с уровнем общего белка миелина и антител к нему. После ТЭС терапии уровень GFAP и α₂-GP резко снизился, однако полной нормализации не достиг, что вполне реально, так как удаление аутоантигенов – задача не простая.

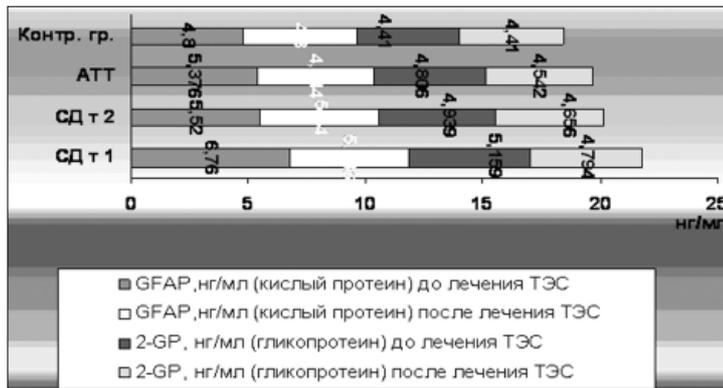


Рис.5. Динамические показатели нейроспецифических белков в сыворотке крови при аутоиммунных эндокринопатиях до и после аппликации ТЭС.

Отметим, что исследуемые нами параметры четко коррелируют с возрастом пациента и давностью заболевания: чем меньше возраст пациента и “моложе болезнь”, тем ниже показатели, и наоборот. Выявленные показатели коррелируют и с исследуемыми патологиями: меньшими оказались при аутоиммунном тиреоидите, большими при сахарном диабете типа 2 и ещё большими при сахарном диабете типа 1. Данное явление мы склонны объяснять следующим: при сахарном диабете типа 1 помимо аутоиммунного фактора присутствует и сосудистый, развивающийся на фоне нарушения углеводного обмена, который при сахарном диабете типа 2 меньше, так как гипергликемия – иного этиопатологического происхождения и, естественно, таковая вовсе отсутствует при аутоиммунном тиреоидите.

Согласно нашим предыдущим исследованиям, когнитивные процессы после транскраниальной активации опиоидной системы улучшаются и указывают на наличие резервов β -эндорфина и возможной адаптации мозга при аутоиммунных эндокринопатиях [18].

Таким образом, знание патогенеза аутоиммунизации мозга подтверждает развитие комплекса иммунопатологических и патохимических реакций в нервной ткани при аутоиммунных эндокринопатиях.

Литература:

1. Аникин А.Ю., Козлова Ю.А., Блитченко Г.Т. и др. Опиоидные пептиды увеличивают выживаемость нервной ткани плода человека после криопрезервации в культуре// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 1994.-№ 6.- С.408 - 411.
2. Ильинский О.Б., Козлова М.В., Кондрикова Е.С. и др. // Нейрофизиология.- 1986.- Т. 18. - № 2.- С.227-233.
3. Каленчук В.У., Козлова М.В. // Цитология.- 1992.- Т. 34.- № 6.- С. 95-97.
4. Костерлиц Г.В., Хьюс Д. Эндорфины.-Москва, 1981, с. 41-55.
5. Майский А.И., Ведерникова Н.Н., Чистяков В.В. Биологические аспекты наркоманий.- Москва, 1982, с.256.
6. Li C.H., Chung D. Isolation and structure of an untriakontapeptide with opiate activity from camel pituitary glanda.// Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1976.- Vol. 73.- P.1145-1148.
7. Кулеш С.Д., Дорошенко Е.М. Особенности метаболизма нейроактивных аминокислот в остром периоде ишемического инсульта // Неврология и психиатрия.-2000.- № 5.- С. 64-65. (Беларусь.Гродно).
8. Ашмарина И.П., Стуколова П.В. Нейрохимия. - Москва, 1996, с. 95-97.
9. Garrett R.H., Grisham C.M. et al. Molecular aspects of Cell Biology. - Fort Worth, Philadelphia. Saunders College Publ., 1995, p.1227-1243.
10. Hattori H., Wasterlain C.G. Excitatory amino acids in the developing brain: ontogeny, plasticity, and excitotoxicity// *Pediatr. Neurol.*- 1990.- No 4.- P. 219-228.
11. Erand R.M. In: Neuronal and glial proteins: structure, function and clinical application.- 1988, p. 231-265.
12. Garbay B., Heape A.M., Sargueil F. et al. Myelin synthesis in the peripheral nervous system// *Progress Neurobiological.*-2000.- No 61.- P. 267-304.
13. Белик Я.В. От химической топографии мозга к нейроспецифическим белкам и их функциям//Биохимия животных и человека: Биохимия белков нервной системы. - Москва,1980, с. 11-22.
14. Терлецкая Я.Т., Белик Я.В., Козулина Е.П. и др.Основной блок миелина. Строение, свойства, функции, роль в диагностике демиелинизирующих заболеваний // Молекулярная биология. - 1987. - № 21. - С. 15-26.
15. Хохлов А.П., Савченко Ю.Н. Миелинопатии и демиелинизирующие заболевания. - Москва: Медицина, 1990, с. 56-59.
16. Кучинскене Д.И. Клиническое значение определения антител к основному белку миелина у больных рассеянным склерозом, ретробульбарным невритом и здоровых родственников: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Москва, 1992, с. 3-9.
17. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта // *Неврологический журнал.* - 2005. - № 1. - С. 205.
18. Feghiu N., Cojocari L. Influența electrostimulării transcraniale asupra proceselor cognitive în endocrinopatii autoimune // *Arta Medica.*- 2007.- Nr. 4.- P. 37-41. (Chișinău).

Prezentat la 04.07.2008