

Нейроэндокринная система регулирует и координирует деятельность всех органов и систем, обеспечивая адаптацию организма к постоянно меняющимся факторам внешней и внутренней среды. Установлено, что ЦНС принимает участие в регуляции секреции гормонов всех эндокринных желез, а гормоны в свою очередь влияют на функцию ЦНС, модифицируя ее активность и состояние. Нервная регуляция эндокринных функций организма осуществляется как через гипофизотропные (гипоталамические) гормоны, так и через влияние автономной нервной системы. Кроме того, в различных областях ЦНС секретруется достаточное количество моноаминов и пептидных гормонов, многие из которых секретируются также в эндокринных клетках ЖКТ. К таким гормонам относятся вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), холецистокинин, гастрин, нейротензин, мет-, лей-энкефалины и др. Нейропептиды – биологически активные соединения, синтезируемые главным образом в нервных клетках. Они участвуют в регуляции обмена веществ и поддержании гомеостаза, воздействуют на иммунные процессы, играют важную роль в механизмах памяти, обучения, сна и др. Нейропептиды могут действовать как медиаторы и гормоны. Часто один и тот же нейропептид способен выполнять различные функции (например, ангиотензин, энкефалины, эндорфины). Многие из нейропептидов используются в медицине как лекарственные средства.

Нейропептиды (НП) присутствуют в немиелинизированных волокнах С-типа и небольших миелинизированных волокнах А-дельта-типа. Они синтезируются клетками дорзальных рогов ганглиев, а затем транспортируются вдоль аксонов в нервные окончания, где накапливаются в плотных везикулах. Вначале было изучено влияние НП на сосудистый тонус. Однако впоследствии было обнаружено, что некоторые из них генерируют и поддерживают воспалительный процесс, называемый «нейрогенным».

Классификация НП учитывает химическую структуру, физиологические функции и происхождение. Одно из основных затруднений при классификации НП состоит в их полифункциональности, вследствие чего невозможно выделить одну или даже несколько главных функций у каждой молекулы. Известны значительные различия в физиологической активности НП, близких по химической структуре, и, наоборот, существуют близкие по функциям НП, различающиеся по своей химической структуре. Поскольку НП содержатся и образуются практически во всех тканях

и органах, то при их классификации учитывают место преимущественного образования пептида. Наиболее известные семейства НП приведены в таблице.

Гипоталамические гормоны

Окситоцин
Вазопрессин

Релизинг гормоны гипоталамуса

Кортикотропин-релизинг гормон
Релизинг-фактор лютеинизирующего гормона
Релизинг-фактор гормона роста
Тиротропин релизинг-гормон

Такикинины

Нейрокинин А
Нейрокинин В
Нейропептид К
Вещество Р

Опиоидные пептиды

β-эндорфин
Динорфин
Мет- и лей-энкефалин

NPY и связанные с NPY пептиды

Нейропептид тирозин (NPY)
Панкреатический полипептид
Пептид тирозин-тирозин (PYY)

VIP-глюкагон семейство

Глюкагон-подобный пептид-1
Пептид гистидин-изолейцин
Вазоактивный интестинальный полипептид (VIP)

Другие пептиды

Мозговой натрийуретический пептид
Кокальцигенин (CGRP)
Холецистокинин
Галанин
Меланокортины (ACTH, α -MSH и другие)
Нейротензин
Нейропептид FF
Меланин-концентрирующий пептид (MCH)
Амелин

Вещество P (субстанция P)

По многим функциональным признакам вещество P следует отнести к семейству тахикининов: сходный спектр физиологических функций, общая система рецепторов, родственные признаки структуры предшественников. Этот НП обладает широким спектром физиологической активности: изменение артериального давления, капиллярной проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры, секретогенное действие, высвобождение пролактина и пищеварительных гормонов. В последнее время интенсивно изучается роль вещества P и его аналогов в регуляции центральных процессов – порога болевого воздействия, обучения, сна, устойчивости к стрессу. В головном мозге вещество P участвует в процессах, связанных с функцией другого нейрорегулятора – допамина. При повреждении допаминэргических волокон выявлено снижение экспрессии мРНК, кодирующих образование вещества P, энкефалинов, динорфина.

В синовиальной жидкости при артрите отмечается высокий уровень вещества P. Повышенный уровень вещества P в синовиальной жидкости вызывает усиление продукции синовиоцитами коллагеназы и свободных радикалов кислорода. Такая местная секреция может быть достаточно интенсивна и приводить к локальному уменьшению вещества P в нервных терминалах. Кроме того, микроокружение в синовиальной ткани содержит много молекул, способных стимулировать хемочувствительные нервы. К таким агентам относятся брадикинин, гистамин, серотонин. Их действие усиливается веществом P и воспалением. Эти прямые химические стимуляторы, возможно, ответственны за возникновение боли в покое. Воспалительные медиаторы (ИЛ-1, ФНО- α) приводят к выделению нейропептидов из сенсорных окончаний (увеличива-

ется уровень субстанции P) и ускоряют деградацию хряща. Вещество P стимулирует тучные клетки, которые в результате могут выделять вазоактивный интестинальный пептид и фактор роста нервов.

Имуноферментный набор для определения вещества P, поставляемый компанией «БиоХимМак», представляет собой стандартную систему без процедуры экстракции образца и какой-либо предобработки.

Нейрокинины A и B

Нейрокинины (A и B) впервые выделены из спинного мозга свиньи. Нейрокинины имеют активность, сходную с веществом P. Эти НП обладают противовоспалительным эффектом, вызывая расширение сосудов и увеличение их проницаемости. Кроме этого, они способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов простагландина E2, цитокинов и биогенных аминов, которые, воздействуя на мембрану нервных окончаний, запускают метаболические процессы, изменяющие возбудимость нервных афферентов.

Нейропептид Y

НП Y является одним из наиболее распространенных НП. Он состоит из 36 аминокислот. Высокие концентрации пептида обнаруживают в мозге и периферической нервной системе. НП Y обнаруживают, помимо постганглионарных симпатических волокон, также в мегакариоцитах и тромбоцитах. Действие НП Y связано с угнетением выделения трансмиттера из окончаний симпатических и парасимпатических нервов, а также с постсинаптическим действием (вазоконстрикция). Существует множество подтипов рецепторов к НП Y, в том числе пресинаптические Y1 и постсинаптические Y2 рецепторы. Центральные эффекты этого НП – гипотензия, гипотермия, угнетение дыхания. Периферические эффекты – сужение мозговых сосудов, гипертензия.

НП постганглионарных симпатических нервов был обнаружен в синовиальной ткани. Повышенные концентрации НП Y в воспалительной синовиальной жидкости свидетельствуют об активном вовлечении симпатического компонента.

НП Y присутствует в некоторых секретомоторных нейронах нервной системы кишечника и может угнетать секрецию воды и электролитов в кишечнике.

Опиоидные пептиды

Опиоидные пептиды (энкефалины и эндорфины) выявляются в нейронах ЖКТ и представлены двумя группами пептидов: лей- и метэнкефалины (произ-

водные препроэнкефалина А) и динорфины (производные препроэнкефалина В).

β-эндорфин

Эндорфины – НП, обладающие морфиноподобным действием. β-эндорфин, состоящий из 31 аминокислоты, является опиоидным пептидом. Образуется из про-опиомеланокортина. Кроме того из этого предшественника образуются АКТГ, α-меланоцит-стимулирующий гормон, β-липотропин и многие другие пептиды. Высокие концентрации β-эндорфина обнаружены в гипофизе и гипоталамусе. Уровни в плазме имеют циркадный ритм и синхронны с ритмом АКТГ. Будучи анальгетиком, β-эндорфин известен и как модулятор многих гормонов. Не выявлено четкой связи каких-либо болезней с изменением уровня β-эндорфина, однако его повышение может сопровождать гипофизарную болезнь Кушинга и депрессию. Эндорфины оказывают болеутоляющий и успокаивающий эффект, влияют на секрецию гормонов гипофиза.

Эти пептиды обнаруживаются в повышенных концентрациях в воспаленных суставных тканях и синовиальной жидкости, что частично объясняет периферическое действие опиоидов. Обнаружено снижение уровня циркулирующих опиоидов, обратно коррелирующее с активностью ревматоидного артрита.

Эндоморфины

NEW

Эндоморфин-1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂) и -2 (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂) – тетрапептиды с наиболее высокой аффинностью и специфичностью к μ-опиоидным рецепторам. Эндоморфины образуются в результате расщепления различных предшественников (белков или полипептидов). Исследования различных аспектов влияния эндоморфинов свидетельствуют о том, что эти пептиды обладают всем спектром рецепторопосредованных эффектов, типичных для μ-опиоидных агонистов. Эндоморфины в наномолярных концентрациях вызывают ингибирование Ca-каналов и активацию K-каналов. Оба пептида оказывают гипотензивное действие. Эндоморфины обладают мощным анальгетическим действием. Они способны существенно снижать активность нейронов дорзальных корешков спинного мозга и при локальном приложении ингибировать реакцию на воспалительные процессы при различных повреждающих воздействиях.

Динорфин А

NEW

Динорфин в большинстве нейронов присутствует вместе с орексином. Он связан с регуляцией синапсов и кодируется одним

из «немедленных ранних генов», которые быстро экспрессируются (активируются) в нейронах при повышении их метаболической активности. В числе прочих орексинергические нейроны проецируются и на норадренергические клетки синего пятна, вызывая их деполяризацию-активацию и «подбуживание». При недостаточной активации нейроны синего пятна могут внезапно «замолкнуть» не только во время парадоксального сна (как им положено), но и при бодрствовании, вызывая приступы нарколепсии. Эндогенный опиоид – динорфин А, может активировать также неопиоидные брадикининные рецепторы, вызывая возбуждение нервов. Было обнаружено, что уровни динорфина А повышены в спинном мозге в экспериментальных моделях хронической боли.

Орексины А и В

NEW

Орексины – представляют собой олигопептиды; в орексине А – 33, а в орексине В – 28 аминокислотных остатка. У орексина А свернутая (петлеобразная) пространственная структура, которая удерживается дисульфидными мостиками. Орексин В имеет линейную структуру. Оба пептида образуются в организме в результате расщепления одного белка-предшественника, пре-прогипокретина. Подобно аминергическим нейронам (например, клеткам синего пятна), орексинергические нейроны весьма немногочисленны (в полутораграммовом мозге крысы их всего 1700, а в тысячу раз больше по весу мозге человека – ~80 тыс.). Однако их аксоны сильно ветвятся, иннервируя множество клеток в самых разных отделах мозга, выделяющих все основные медиаторы: ацетилхолин, глутамат, мозговые амины. Концентрация орексинов в гипоталамусе увеличивается при голодании, а после введения лептина уменьшается только содержание орексина А. Введение орексинов вызывает лишь кратковременное увеличение аппетита, но не оказывает заметного влияния на общий объем потребляемой пищи. Открытие орексиновой системы – крупнейшее достижение нейробиологии конца XX века. В 1880 г. французский врач Эдуард Желино впервые описал тяжелое и неизлечимое неврологическое заболевание и назвал его нарколепсией. Для этой болезни характерны нарушения работы центров сна, внезапные приступы катаплексии, при которой человек может совершенно неожиданно заснуть. У людей, страдающих нарколепсией, отсутствует орексин. Он действует на гипоталамус и (в числе прочих) отвечает за эмоции, половую и пищевую активность, а также за процессы опьянения и сонливости. В США только по официальным данным, диагноз «нарколепсия» поставлен 135 тыс. человек. Опытным путем

было установлено, что блокирование действия гормона орексина в той части мозга, которая отвечает за режим сна и бодрствования, приема пищи, а также за эмоции и сексуальную активность, заставляет уснуть не только крыс и собак, на которых проводились эксперименты, но и человека. Новый препарат, который сейчас разрабатывается для блокирования действия орексина, поможет людям, не очень хорошо переносящим длительный прием таблеток от бессонницы.

НП, продуцируемые ЖКТ

Накоплено много данных о гормонах, которые секретируются клетками или скоплениями клеток, расположенными в тканях ЖКТ. Изолировано и описано более 30 пептидов этой группы. Эндокринные клетки ЖКТ секретируют гастрин, гастрин-высвобождающий пептид, секретин, холецистокинин, соматостатин, ВИП, вещество P, мотилин, галанин, пептиды гена глюкагона (глицентин, оксинтомодулин, глюкагоноподобный пептид 1 и 2), нейротензин, нейромедин N, пептид YY, панкреатический полипептид, нейропептид Y, хромогранины (A, B и C).

Хромогранин А

NEW

Хромогранины A, B и C (CgA, CgB, и CgC) образуют группу кислых мономерных растворимых белков, которые локализованы в секреторных гранулах. Чаще всего в клинической практике в качестве лабораторного маркера используется CgA, несмотря на то, что другие хромогранины также имеют важное значение, особенно в случаях CgA-негативных, но CgB-позитивных опухолей. Уровень CgA в плазме повышается при различных нейроэндокринных опухолях, включая феохромоцитомы, параганглиомы, карциноид и опухоли островковых клеток поджелудочной железы, паратироидные и питуитарные аденомы и, в меньшей степени, мелколеточный рак легких. Наиболее высокий уровень CgA обнаруживается при метастазирующих карциноидах и гастро-энтеро-панкреатических опухолях. Почечная недостаточность и гипергастринемия могут вызывать ложно-положительные CgA результаты.

Нейромедин U (NMU)

NEW

NMU представляет собой нейропептид, экспрессируемый в ЖКТ и ЦНС. NMU взаимодействует с двумя сопряженными с белком G рецепторами: NMU-R1 и NMU-R2. В то время как NMU-R2 локализованы, в основном, на нервных клетках, NMU-R1 экспрессируется в периферических

тканях (тонкий кишечник, поджелудочная железа, желудок), включая лимфоциты и моноциты. Показано, что биологическая активность NMU связана с сокращением гладкой мускулатуры матки; NMU снижает потребление пищи и массу тела; регулирует стрессовые реакции; модифицирует транспорт ионов в ЖКТ. Предполагается, что NMU играет важную роль в иммунорегуляции. Он может усиливать опосредованное тучными клетками воспаление и, таким образом, антагонисты рецепторов NMU могут рассматриваться как новые мишени для фармпрепаратов.

Нейротензин (Н)

NEW

Н – нейропептид, обладающий гормональным действием. Н присутствует в пикомолярных количествах в гипоталамусе, слизистой тонкого кишечника и желудке млекопитающих и человека. По своим физиологическим свойствам близок к кининам. Обладает сильным гипотензивным действием, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, понижает температуру тела, повышает содержание в крови глюкозы и глюкагона, обладает способностью связываться с рецепторами тучных клеток. При действии на гипофиз Н стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. Имеет отношение к центральной регуляции поведенческих и соматических реакций организма. Отдельные работы свидетельствуют о влиянии нейротензина на сердечный ритм и секреторную функцию поджелудочной железы.

Тимические НП

Из вилочковой железы выделены специфические тимические гормоны: тимозины, тимопозитин, тимулин. Кроме того, в тимусе вырабатываются различные лимфокины, нейропептиды (нейротензин, вещество P, ВИП, холецистокинин, соматостатин, окситоцин, вазопрессин, нейротензины, метэнкефалин, АКТГ, предсердный натрийуретический пептид). Цитокины и тимические гормоны осуществляют свое специфическое действие аутокринным или паракринным путем, влияя на дифференцировку Т-клеток, увеличивая количество Т-эффекторов, влияя на гемопоэтические клетки и принимая, таким образом, участие в интегрирующей роли нейроэндокринно-иммунной системы в организме.

Тимулин

NEW

Тимус имеет множество регуляторных функций. Он во многом обеспечивает иммунные реакции. Кроме того, тимус влияет на ЦНС и эндокринную систему путем секреции отдельных пеп-

• **см. также:**
Пептид PYY – раздел «Метаболический синдром», стр. 26;

Холецистокинина октапептид и вазоактивный интерстициальный пептид – раздел «Гормоны ЖКТ», стр. 151;

Глюкагоноподобный пептид-1 – раздел «Сахарный диабет», стр. 164;

Никастрин амид – раздел «Маркеры повреждения нервной системы», стр. 72

тидов, таких как тимулин и тимозины. Тимулин активен в виде Zn-комплекса и взаимодействует с Т-лимфоцитами и их предшественниками. Секреция тимулина регулируется питуитарной железой. Количественное определение тимулина полезно при диагностике иммунных дисфункций и дефицитов (лейкемия, СПИД); аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, множественный склероз); цинк-зависимых заболеваний (болезнь Крона); эндокринных дисфункций; а также для контроля терапии препаратами тимуса.

Тимозин α1

NEW

Тимозин α1 первый пептид, изолированным из 5 фракции тимуса. Он взаимодействует с Т-хелперами и NK-клетками. Показано, что этот пептид оказывает влияние на регуляцию гипоталамуса. В модельных экспериментах на животных было показано, что тимозин α1 оказывает положительный эффект при карциномах кишечника, печени или лейкемии. Seriously обсуждается возможность использования тимозина α1 в качестве прогностического фактора при карциноме кишечника человека. Тимозин α1 успешно используется в качестве компонента комбинированной химиотерапии при бронхиальной карциноме. Этот нейропептид может быть полезным маркером для диагностики иммунных расстройств; контроля иммунного статуса на фоне химиотерапии; диагностики эндокринных дисфункций; а также для контроля качества экстрактов тимуса.

Тимозин β4

NEW

Бета-тимозины представляют собой семейство высоко консервативных полярных пептидов с м.м 5 кДа, которые изначально считались гормонами тимуса. Дальнейшие исследования привели к выводу о том, что бета-тимозины содержатся в разнообразных тканях и линиях клеток. Наивысшие концентрации были отмечены в селезенке, тимусе, легких и перитонеальных макрофагах.

Тимозин β4 связывает мономерный актин, действуя как актиновый буфер. Таким образом, он предотвращает полимеризацию актиновых филаментов при этом поддерживая пул актиновых мономеров для нужд клетки. Изменения в экспрессии тимозина β4 связаны с дифференцировкой клеток. Тимозин β4 можно обнаружить в плазме крови и в раневой жидкости. Этот пептид индуцирует металлопротеиназы, хемотаксис, ангиогенез и ингибирует воспаление, а также ингибирует пролиферацию стволовых клеток костного мозга.

Пептид, связанный с геном кальцитонина (кокальцигенин, CGRP)

CGRP – один из 3-х продуктов гена кальцитонина. Состоит из 37 аминокислот. В больших количествах он обнаруживается в С-клетках щитовидной железы. Пептид широко представлен в ЦНС и ПНС, сердечно-сосудистой системе, ЖКТ и мочеполовой системе. При введении в ЦНС вызывает гипотензию, тахикардию, гипертензию. Кокальцигенин является одним из наиболее мощных вазодилататоров.

Окситоцин

NEW

У женщин окситоцин вызывает сокращения матки и стимулирует лактацию. Происхождение окситоцина в амниотической жидкости неизвестно. Окситоцин также обладает слабыми вазопрессиноподобными антидиуретическими свойствами. Обнаружено воздействие окситоцина на психоэмоциональную сферу мужчин и женщин. Уровень уменьшается при стрессе и психических факторах. Гормон участвует сразу же после родов в формировании отношения мать-ребенок. От концентрации окситоцина зависит проявление аутизма и синдрома Уильямса.

Кортистатин (CST)

NEW

CST имеет большую структурную гомологию с соматостатином (SST) и связывается со всеми субтипами SST-рецепторов со сходной аффинностью. Эндокринная и биологическая активность этих нейрогормонов частично перекрывается. Тем не менее, CST и SST экспрессируются только частично перекрывающимися популяциями кортикальных нейронов. CST, но не SST, может связываться с рецептором MrgX2 N-терминального пептида проадреномедулина (PAMP) и рецептором 1a, усиливающим секрецию гормона роста (GHSR-1a), также известным как «рецептор грелина». Таким образом, CST может обеспечивать связь между грелиновой и SST системами.

ЗАО «БиоХимМак» предлагает иммуноферментные тест-системы для определения НП фирмы «Peninsula» (США). Данные наборы разработаны для количественного определения пептидов в плазме крови с ЭДТА и аprotинином (ингибитор протеаз).

Однако предлагаемые наборы могут не давать положительного результата в случае, если концентрация определяемого пептида меньше чувствительности набора. Данная проблема обычно устраняется экстракцией белков из образца.

Процедура экстракции используется в следующих целях:

1. Отделение белка от потенциально взаимно влияющих веществ
2. Увеличение концентрации белка в образце.

Экстракцию проводят на разделительных картриджах C18 с помощью 1% раствора TFA и 60% ацетонитрила. Элюат после прохождения через колонку необходимо высушить в центрифужном концентраторе или другим пригодным способом (лиофилизаторе). Хранить сухой экстракт рекомендуется при -20°C .

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат.№	Производитель	Наименование, количество/упаковка
S-1262	Peninsula	Никастрин, 96
S-1252	Peninsula	Кортистатин-17, 96
473-9810	Immundiagnostik	Тимулин, 96
S-1152	Peninsula	Соматостатин-14, 96
473-9510	Immundiagnostik	Тимозин $\alpha 1$, 96
473-9520	Immundiagnostik	Тимозин $\beta 4$, 96
S-1239	Peninsula	[ARG8]-Вазотоцин, 96
S-1134	Peninsula	β -Эндорфин, 96
S-1153	Peninsula	Вещество P, 96 (без экстракции)
S-1210	Peninsula	Галанин, 96
S-1198	Peninsula	Кальцитонин-ген связывающий пептид (α -CGRP), 96 (без экстракции)
S-1203	Peninsula	Динорфин А, 96
S-1218	Peninsula	Нейрокинин А, 96
S-1271	Peninsula	Нейрокинин В, 96 (без экстракции)
S-1145	Peninsula	Нейропептид Y, 96
900-153	BCM Diagnostics	Окситоцин, 96
S-1146	Peninsula	Орексин А, 96
S-1147	Peninsula	Орексин В, 96
S-1151	Peninsula	Пептид YY, 96
S-1246	Peninsula	Эндоморфин-2, 96
S-1139	Peninsula	Эндоморфин-1, 96
S-1135	Peninsula	Брадикинин, 96
S-1217	Peninsula	Релизинг-фактор лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ), 96
S-1201	Peninsula	Вазоинтестинальный пептид (без экстракции), 96
S-1205	Peninsula	Холецистокинина октапептид, 96
S-1206	Peninsula	Нейротензин, 96
S-1141	Peninsula	Амид глюкагоноподобного пептида-1 (7-36), 96
S-1216	Peninsula	Глюкагоноподобный пептид-1 (7-37), 96
S-1187	Peninsula	Амилин, 96
EIAH-50	БиоХимМак	Набор для пробоподготовки к наборам Peninsula (50 колонок C-18 + буферы)