İCMALLAR – ОБЗОРЫ

УДК: 612.017.1:616.43

Гуморальная регуляция функций клеток и органов: формы, средства, механизмы и принципы

М.К.Мамедов, И.А.Рубинчик
Национальный центр онкологии, г.Баку
Кинг'с колледж, г.Лондон

Адрес электронной почты автора: m.mamedov@inbox.ru

Açar sözlər: hüceyrə və orqan funksiyasının humoral tənzimlənməsi
Ключевые слова: гуморальная регуляция функции клеток и органов
Key words: humoral regulation; functions of cells and organs

Общеизвестно, что идеологическую основу, на которой несколько веков развивалась медицина, составляли "гуморальная теория" Гиппократа Косского (4 в до н.э.), "солидарная теория" Асклепиада Вифинского (1 в) и идея о главенствующей роли в организме нервной системы Алкменона Кротонского (в 5 в до н.э). Во 2 в К.Гален объединил первые две теории, полагая, что здоровье есть результат, с одной стороны, правильного смешения основных жидкостей ор- ганизма, а с другой стороны, оптимального соотношения между жидкостями и плотными тканями организма. В 17 веке Р.Декарт дополнил идею о ведущей роли нервной системы концепцией о рефлекторном характере ее работы и ввел в науку понятие "рефлекс" [1].

Сойдя с арены к середине XIX в, эти теории уступили место другим концепциям. Солидарная теория сменилась теорией "целлюляр- ной патологии" Р.Вирховым, а гуморальная теория преформировалась в теорию о гуморальной регуляцими функций организма С.Броун-Секара и К.Берара. Идея о важной роли нервной системы, подкрепленная достигнутыми в 19 в успехами в изучении биоэлектрических явлений, расширлась до концепции "нервизма", которую поддерживали и развивали Ф.Мажанди, К.Бернар и И.П.Павлов [1].

Идеологическую основу концепцию о гуморальной регуляции функций организма составило представление о "внутренней среде", введенное в 1855 г французским физиологом Клодом Бернаром - он трактовал ее как совокупность биожидкостей организма (кровь, лимфа, ликвор, тканевая жидкость и др.), омывающих клетки и ткани и принимающих участие в процессах обмена веществ (основным "представителем" внутренней среды он считал кровь). К.Бернар выдвинул и положение в том, что "постоянство внутренней среды - залог свободной и независимой жизни" [2].

Более того, К.Бернар был убежден в том, что организм какимто образом, но самостоятельно обеспечивает сохранение постоянства характеристик (состава) внутреней среды. Такую способность он связывал с описанными еще в 1830 г И.Мюллером особыми железами, которые выделяли свои

секреты прямо в кровь - К.Бернар полагал, что именно эти железы, названные им "железами внутренней секреции" оказывают на организм регуляторное действие [3].

Иными словами, К.Бернар еще за 170 лет до наших дней полагал, что способность организма влиять на состав своей внутренней среды связана с выделением в кровь особых химических веществ, т.е. предвосхитил принцип гуморальной регуляции функций организма [2].

Приняв во внимание факт, мы составили обзор, отражающий современные взгляды на значение геморальной регуляциями функций, в котором попытались охаракеризовать не только принципы и формы такой регуляции, но и созданные природой средства и механизмы, позволяющие ее осуществлять.

Заслугой К.Бернара считают создание концепции о постоянстве внутренней среды организма и гипотезы о сохраннии такого постоянства за счет гуморальной регуляции функций. Однако, в 19 в оставались факты, указывающие на прямое отношение к регуляторным функциям и нервная система. Так, в 1871 г. Ю.Бернштейн установил, что центральная нервная система (ЦНС) генерирует электросигналы, а вскоре Э.Дюбуа-Реймон указал на то, что эти сигналы распространяются по организму по периферическим нервам, что позволяет осуществлять нервно-рефлекторную регуляцию функций.

Между тем, еще в середине 19 в многие стороны взаимоотношений эндокринных железы и ЦНС оставались неясными, что стало причиной многолетней полемики между сторонниками гуморальной и нервной регуляции. Последние полагали, что главная роль в регуляции всех функций организма принадлежит именно нервной системе, которая контролирует деятельность эндокринных желез (это допускал и сам К.Бернар) [4].

Однако, в итоге уже в 20 в выяснилось, что механизмы гуморальной регуляции, по сути, являющиеся "химическими", филогенетически "старше" нервно-рефлекторных механизмов, которые следует считать "электро-химическими". Они оказались и более универсальны, поскольку нервная регуляция в части случаев осуществляется посредством гуморальных механизмов. Это позволило не противопоставляя эти механизмы друг другу, признать особенности каждого и них.

Так, нервная регуляция характеризуется высокой скоростью и точностью передачи информации и обеспечивает более быстрые реакции организма на действие факторов внешней среды. При этом, гуморальная регуляция отличается более медленной, но более длительной и широкой адаптацией к изменениям окружающей среды. Именно тесная взаимосвязь этих механизмов в единый комплексе обеспечила организм весьма совершенной динамичной системой регуляции функций [5].

Однако детали и механизмы функционирования гуморальной регуляции были раскрыты только в 20 веке, когда важнейшими вехами ее изучения стали: 1) открытие гормонов и раскрытие механизма их действия; 2) разработка концепции о гистогематических барьерах; 3) открытие нейромедиаторов и установление их роли в передаче нервных импульсов в периферических нервах и ЦНС; 4) открытие кейлонов и факторов роста клеток; 5) открытие цитокинов и других иммуномедиаторов и 6) исследование механизмов клеточной сигнализации и осознание ее общебиологического значения [6].

ГОРМОНЫ. До начала XX в отчетливого представления об участвующих в регуляции процессов жизнедеятельности организма веществах, образуемых эндокриными железами, не существовало. Считается, что первый гормон английские физиологи Уильямом Бейлисс и Эрнест Старлинг открыли только в 1902 г - его назвали "секретином" (он вырабатывался клетками тонкой кишки и стимулировал секрецию поджелудочной железы). Термин "гормон" (от греч. - возбуждать) был впервые использован Э.Старлингом по предложению английского биолога Уильямом Б.Харди. Вместе с тем, надо помнить о том, что пер- вым из гормонов был открыт "адреналин" - в 1900 г в США его выделил из надпочечников Джокичи Такамине (к гормоном его отнесли только через несколько лет) [7].

Далее, в 1914 г Эдвард Кенделл в США выделил продукт секреции клеток щитовидной железы, назвав его "тироксином", а в 1922 г канадцы Фредерик Бантинг и Чарлз Бест обнаружили, что экстракт поджелудочной железы снижает уровень глюкозы в крови, открыв гормон "инсулин". В 1923 г К.Кимболл и Дж.Мерлин открыли глюкагон. В 1931 г британец Дж.Мирриам и его и коллеги в моче женщин был открыт эстриол. В 1933 г Э.Андерсон и соавторы описали эффекты АКТГ (в 1943 г в США К.Ли и Дж.Сайер выделили АКТГ в чистом виде). В 1934 г Адольф Бутенант открыл прогестерон, а в 1935 г Эрнст Лако - тестостерон. Далее был открыт и ряд других гормонов и к

середине XX в в науке воцарилась теория о гормональной регуляции процессов жизнедеятельности организма [8].

Вместе с тем, к этому моменту представление о механизме действия гормонов сводилось к тому, что клетки эндокринных желез выделяют гормоны, которые с кровотоком достигают клеток органов-мишеней, вызывая в них разнообразные регуляторные эффекты. Иначе говоря, гормоны считались химическими "переносчиками" неких регуляторных сигналов, под действием которых в эффекторных клетках "включаются" или "выключаются" процессы выполнения определенных функций этих клеток. При этом гормональная регуляция трактовалась как некая цепь событий, просходящих на уровне 3 звеньев, два из которых - начальное звено (специализированные клетки-продуценты гормонов) и конечное звено (чувствительные к гормонам клетки-мишени) были известны; однако события, происходящие на уровне центрального звена между ними оставалась неизвестным.

Восполнение этого пробела началось с изучения рецепторов гормонов и феномена рецепции. Считается, что термин "рецептор" (от лат. - принимть) впервые в 1905 г использовал П.Эрлихом для обозначения компонента реакции "антиген-антитело". В то же время, появление этого термина связывают и с английским нейрофизиологом Джоном Н.Лэнгли, который рассматривал такую категорию, как "химический рецептор" еще до Эрлиха [9]. Вместе с тем, именно этот термин И.П.Павлов использовал еще в 90-е гг XIX в при описании механизма формирования условных рефлексов. Принципы функционированимя рецепторов гормонов и их структура были выяснены лишь к середине XX в. Оказалось, что все они построены из белков, но рецепторы разных гормонов имеют особенности как в отношение локализации, так и характера взаимодействия (степень аффинности).

Рецепторы пептидных гормонов расположены на наружной поверхности цитомембран эффекторных клеток, а рецепторы стероидных и тиреоидных гормонов - локализованы внутри клеток - в цитоплазме или даже в ядре.

Наружные рецепторы относятся к интегральным мембранным белкам и состоят из наружного и внутреннего доменов. Наружный домен способен взаимодействовать с разными сигнальными молекулами, общим признаком которых служит гидрофильность и, следовательно, неспособность прямого перехода через липидный бислой цитомебраны внутрь клетки. Связывание сигнальной молекулы с наружным доменом рецептора "активирует" внутренний домен, в котром возникает химический сигнал.

Внутриклеточные рецепторы воспринимают "химические" сигналы молекул, способных к прямому переходу через дипидный бислой плазматической мембраны внутрь клетки.

Гормоны связываются со своими структурно комплементарными рецепторами, но, как это взаимодействие предопределяет последующее развитие соответствующих эффектов (т.е. непосредственный механизмы действия гормонов) много лет оставалось неясным. Этот вопрос был решен биохимиком Эрлом У.Сазерландом, который в начале 50-х гг XX в в США изучал влияние адреналина на активность фер- ментов метаболизма гликогена в печени [10].

Гормон, приносящий к рецептору сигнал он назвал "первичным мессенджером" (посредником) - после воздействия гормона в рецепторе образуется некое вещество, которое сигнал от рецептора передает внутрь клетки, к внутриклеточным ферментам; это вещество он назвал "вторичным мессенджером". В 1957 г Э.Сазерланд установил, что роль вторичного месенджера играет циклический аденозин-монофосфат (ц-АМФ), образование которого из АТФ просходит при участии аденилатциклазы, находящейся в составе мембранного рецептора. Это означало, что адреналин, действуя на клетки печени, вызывает в них образование ц-АМФ, который активирует фосфорилазу, а та, в свою очередь, ускоряет расщепление гликогена до глюкозы.

Уже в 1958 г Сазерланд показал, что ц-АМФ является вторичным мессенджером при действии на клетки-мишени не только адреналина и глюкагона, но и еще более десятка различных гормонов. Это позволило выдвинуть концепцию о универсальной роли ц-АМФ в реализации гормональной регуляциим. По концепции Сазерланда, гормоны, выделяющиеся из мест своего образования и переносимые с током крови к органам-мишеням, связываются с их рецепторами и активируют аденилатциклазу, которая стимулирует образование ц-АМФ. Далее, ц-АМФ, выступая в роли "вторичного посредника", запускает специфические эффекты внутриклеточных ферментов, реализующих регуляторное действие гормона. Позднее выяснилось, что ц-АМФ принимает участие и

в регуляции деятельности нейронов у млекопитающих и что у амеб он осприним ается как сигнал для объединения отдельных клеток в репродуктивные агрегаты.

Итак, Сазерланд открыл общий механизм действия гормонов. В случае адреналина он реализовался в 5 этапов: 1) действие гормона на рецептор и его активация (изменение конформации его внутренего домена); 2) активный домен действует на белок G, активирующий аденилциклазу; 3) аденилциклаза превращает АТФ в ц-АМФ, которая активирует протеинкиназу А; 4) протеинкиназа А фосфорилирует киназу фосфорилазы, которая фосфорилирует гликогенфосфорилазу и 5) гликогенфосфорилаза катализирует реакцию деполимеризации гликогена с образованием глюкозо-1 фосфата. За это исследование Э.Сазерленнд в 1971 г был удостоен Нобелевской премия с формулировкой "за открытия, касающиеся механизмов действия гормонов". Он показал универсальность ц-АМФ, как регулятора клеточных процессов. Соответственно, это открытие стало основанием для концепции о важной роли и месте "вторичных мессенджеров" в механизме регуляторного действии гормонов [10].

Следующим шагом на пути детализации молекулярного механизма действия гормонов на клетки-мишени стало открытию в клеточной мембране системы упоминавшихся выше G-белков, выступающих в роли связующего звена между комплексом "гормон-рецептор" и аденилатциклазой. Эти белки связываются с аденилатциклазой, которая преобразует АТФ в ц-АМФ и, тем самым, инициируют каскад сигналов, передающихся по цепочке ферментов в ядру. За "открытие G-белков и их роли в передаче сигналов в клетке" американцы Альфред Джилман и Мартин Родбелл в 1994 г были удостоены Нобелевской премии.

Наконец, развитие молекулярной биологии внесло ясность и в вопрос о последнем звене механизма действия гормонов, которое сформировано, так называемыми, транскрипционными факторы. Они являются ядерными белками, тесно связанными с ДНК, способные "включать" или "выключать" транскрицпию (а в итоге, экспресию) определенных генов, ответственных за соответствующие функции. Регуляторный сигнал, переносимый от рецептора посредством вторичного мессенджера и "цепи" цитоплазматических ферментов к ядру, активирует соответствующие транскрипционные факторы. Последние инициируют экспрессию определеных генов и таким путем обеспечивает фор- мирование конкретной эффекторной реакции [11].

Функционирование гормональной регуляции функций тканей и ор- ганов осуществляется в соответствие с рядом общих принципов [12].

1.Принцип селективности действия обусловлен способностью гормонов действовать только на соответствующие клетки-мишени. Он позволяет разделять гормоны в зависимости от их основного регуляторного действия. Вместе с тем, гормоны нередко способны оказывать и аддитивное действие на другие клетки и ткани - при этом разные гормоны могут индуцировать сходные эффекторные реакции. Поэтому такие реакции на разные гормоны могут частично "перекрываться" и дублироваться.

2.Принцип взаимосвязанности и инерархиеской соподчиненности всех эндокринных железы. На вершине иерархической "лестницы" находится гипоталамус, контролируемый ЦНС. К нему примыкает гипофиз, образующий "тропные" гормоны, контролирующие фунционирование других эндокринных органов. Гипоталамус вырабатывает регуляторные пептиды, влияющие на продукцию гипофизом тропных гормонов. Влияние ЦНС реализуется посредством стимулирующих (либеринов) и тормозящих (статинов) выработку тропных гормонов.

3.Принцип пропорциональности и синергизма состоит в том, что интенсивность регулируемой функции может возрастать по мере увеличения концентраци в крови как самого гормона, так и другого гормона, являющегося его синергистом. Примером может стать нарастание степени артериальной гипертонии по мере увеличения конецентрации в крови адреналина (и альдостерона).

4.Принцип двойной (позитивной и негативной) регуляция состоит в том, что подверженные ей функции могут и усиливаться, и ослабляться за счет различного (противоположного) действия разных гормонов. К примеру, уровень глюкозы в крови регулируется за счет антагонизма инсулина и глюкагона - именно баланс между ними обеспечивает их совместное участие в регуляции углеводного обмена.

5.Подчиненность механизму отрицательной обратной связи, который лежит в основе функционирования всех саморегулирующихся систем (иногда его называют механизмом "обратной афферентации"). В системе гормональной регуляции любое отклонение регулируемого показателя от

оптимального уровня, становиться стимулом для возвращения этого показателя к исходному уровню за счет изменения выработки регулирующего гормона. Примером может послужить тот факт, что при понижении уровня глюкозы в крови может снизиться продукция инсулина или/и повыситься продукция глюкагона [13].

ГОМЕОСТАЗ И ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ. После открытия гормонов, в 1929 г американский физиолог У.Кеннон использовал категорию, близкую по смыслу к категории "постоянство внутренней среды" К.Бернара. Способность организма, целенаправленно изменяя свою жизнедеятельность, обеспечивать сохранение постоянства своей внутренней среды, подчиненное жизнеобеспечению организма во внешней среде У.Кеннон назвал "гомеостазом"(от греч. homoios - тот же самый, stasis - состояние). При этом, уже тогда по умолчанию признавалось, что в основе гомеостаза лежит способность организма к саморегуляции своих функций, важное место в которой принадлеждит гуморальным механизмам регуялции [14].

К середине 20 в сложилось мнение о том, что гомеостаз это совокупность процессов, обеспечивающих динамическое постоянство внутренней среды. Признавалсь, что этот термин не раскрывает сущности механизмов, осуществляющих регуляцию физиологических и биохимических функций, но отражает конечное стационарно-равнвесное состояние систем органимзма, которое является результирующей (некой алгебраической суммой) большого числа сложных взаимодействующих между собой и взаимозависимых (цепных) процессов, протекающих на разных организационных уровнях [11].

С середины 60-х гг, после открытия "надзорной" функции иммунной системы и особенно после фундаментальных открытий в молекулярной генетике начался процесс расширения категории "гомеостаз" [15]. В этот период стали говорить не только о "метаболическом гомеостазе", но и о "структурном гомеостаза", отражающем способность организма на протяжение жизни поддерживать иммунологическую и даже генетическую однородность своих клеток [16].

Ныне используют категорию "структурно-метаболического" (или "иммуно-биохимического") гомеостаза, под которым понимают сложно структурированный комплексный механизм поддержания, с одной стороны, динамической стабильности биохимических процессов и, в итоге, постоянства химического состава внутренней среды (метаболический гомеостаз), и, с другой стороны, неизменность генетической (и фенотипической) гомогенности состава клеточных популяций организма (структурный гомеостаз) [17].

Важным моментом в упрочении представлений о роли гуморальной регуляции стала и разработка концепции о "гисто-гематических" барьерах организма. Основу этой концепции заложил П.Эрлих, который в 1885 г обнаружил, что что введенные в кровь красители не проникают в мозг. В концу 19 в в литературе даже появился термин blood -brain-barrier. Однако, понятие о гемато-энцефалическом барьере четко было дано лишь в 1929 г швейцарским биохимиком Линой Штерн. Позже были определены и категории и других разновидности подобных барьеров: гематоофтальмический, гематотестикулярный и др [18].

Эта концепция предполагала расширение трактовки категории "внутренняя среда" и признание плазмы крови "общей внутренней средоы", которая не приходит в прямое соприкосновение с теми биожидкостями, которые прямо контактируют с клетками и тканями и являются для них средами обитания [19].

Гисто-гематический барьер трактуется как некий физиологический механизм, ограничивающий обмен химическими веществами между кровью и упомянутыми биожидкостями с конечной целью обеспечения гомеостаза и защиты клеток от возможного вредного действия на них проникших из крови вредных веществ. Тем не менее, были получены данные о том, что основные вещества, играющие роль переносичиков регулярных сигналов легко преодолеавают эти барьеры и выполняют свои функции. Это означало, что названые барьеры не препятсвуют гуморальной регуляции функций и демонсторируют широту ее возможностей [20].

Сегодня проблема регуляции функций, поддерживающей в организме динамическое постоянство его внутренней среды остается в числе важнейших разделов биологии и фундаментальной медицины. Важно, что в реализации всех процессов регуляции важная роль принадлежит механизмам гуморальной регуляции не только всех физиологических функций, но и всех проявлений жизнедеятельности клеток и тканей.

НЕЙРОМЕДИАТОРЫ И НЕЙРОСЕКРЕЦИЯ. В конце XIX в уже было известно, что регуляторные сигналы от "центра" к "периферии" передаются посредством электрических импульсов (биотоков), а нервные волокна выступают в качестве проводников этих биотоков. В 1897 г англичанин Ч.Шеррингтон впервые доказал, что передача импульсов по нервам происходит прерывисто, поскольку волокна нервных клеток имеют ограниченую протяженность и прерываются, а между разными разобщенными участками нервов расположены особые щели, которые он назвал "синапсами". Структуру синапсов, представлявших собой узкое пространство между цитомембранами разных нейронов, была детально изучена - за это С.Рамон-и-Кахал и К.Гольджи в 1906 г получили Нобелевскую премию [21].

Стало очевидным, что нейрон (нервная клетка) состоит из тела, нескольких коротких разветвленных отростков (дендритов) и одного длинного отростка (аксона); совокупность нескольких аксонов формиует нервное волокно. Тело и отростки нейрона заполнены цитоплазмой - солевым раствором, хорошо проводящим электрический ток. Электрические импульсы, приходящие к нейрону от других нейронов к его телу проводят дендриты, а импульсы, генерируемые самим нейроном по аксону передается другим клеткам. Однако, оставалось непонятным, как в "постсинаптических" волокнах, отделенных синапсами от "пресинаптических" волокон вновь возникают электрические импульсы, достигаюшие эффекторных органов [22].

Принцип функционирования синапсов был раскрыт лишь в 20-е гг - австриец О.Леви и англичанин Г.Дейл показали, что электрический (т.е. нервный) импульс, проходящий по пресинаптическому волокну, достигнув синапса, инициирует здесь синтез ацетилхолина (АХ). Последний из нейрона "просачивается" в синаптическую щель, а отсюда - во второй нейрон и стимулирует в нем выработку электрического импульса de novo, который уже по постсинапатическому волокну достигает эффекторного органа и индуцируют нужный эффект.

Синаптическая щель (расстояние между мембранами пресинаптической и постсинаптической клеток) очень мала и обеспечивает быструю диффузию АХ. Малое расстояние между нейронами позволяет сигналу быстро передаваться; это обеспечивает немедленный ответ. Важно, что эффекты АХ могут быстро устраняться под действием ацетилхолинэстеразы (АХЭ) - гидролитического фермента, расщепляющего АХ. Устраняя эффект АХ после каждой трансформации импульса, АХЭ обеспечивает быстрое восстановление способности нейрона к синтезу АХ, а значит, его готовности к передаче повторного импульса. За изучение этого механизма передачи нервных импульсов Г.Дейл и О.Леви в 1936 г получили Нобелевскую премию [20].

В начале 40-х гг выяснилось, что роли, аналогичные ролям АХ и АХЭ, в синапсах волокон симпатических нервов могут играть и норадреналин и устраняющий его эффекты фермент (моноаминооксидаза). За открытие роли норадренали в передаче нервных импульсов англичанин Б.Кац, швед У.фон Эйлер и американец Дж.Аксельрод в 1970 г получили Нобелевскую премию.

К этому времени АХ, норадреналин и некоторые другие вещества (дофамин, гамма-аминомасляная кислота, серотонин и др.) были отнесены к группе "медиаторов" (нейромедиаторов, нейротрансмиттеров), а процесс их выработки назвали "нейроскорецией".

Существование нейромедиаторов показало реальность нейрогуморальной регуляции функций (причем в буквальном смысле слова) и ее универсальность, заключающуюся в том, что они, будучи гуморальными факторами, принимают прямое и в обеспечении нервной регуляции функций клеток и тканей.

Ответы на фундаментальные вопросы о том, как нейромедиаторы обеспечивают "взаимопревращения" электриеские импульсы в химические сигналы были получены в 1952 г, когда были раскрыты принципы работы натриево-калиевого насоса, за что англичане Аллан Ходжкин и Эндрю Хаксли в 1963 г получили Нобелевскую премию. Понимание же того, как нервные импульсы преобразуются в химические сигналы пришло после открытия в 1957 г датчаниным Йеном Скоу особого фермента Na+K-АТФазу, за что в 1997 г он получил Нобелевскую премию по химии [13].

Надо признать, что участие нейромедиатров в процессах регуляций функций мало отличалось от такового у гормонов (заметим, что и норадреналин является гормономи). Причем, одинаковые эффекты могли быть обусловлены как избытком, так и дефицитом каждого из медиаторов: АХ или норадреналина. Так, "холиномиметический" эффект проявляется как "адренолитический" эффект и напротив "холинолитический" эффект по проявлениям не отличим от "адреномиметического" эффекта

Именно в силу этой особенности и осуществляется реципрокная (альтернативная) регуляция функций симпатическим и парасимпатическим отделами нервной системы. В случае медиаторов альтернативные эффекты более выражены, и разиваются и устраняются быстрее (за счет ферментов, быстро разрушающих медиаторы), чем в случае, например, инсулина и глюкагона и обычно носят взаимоисключающий характер. Так, если норадренали вызывает тахикардию, то АХ - брадикардию. В то же время, надо иметь ввиду и то, что селективность действия нейромедиатров выражена меньше, чем у гормонов поскольку они обычно способны "работать" в нескольких типах синапсов [22].

КЕЙЛОНЫ И ФАКТОРЫ РОСТА. В 1956 г Г.Сетрен обнаружил белки, кратковременно подавляющие деление "молодых" клеток - в 1960 г английский зоолог Уильям Буллоу назвал их "халонами" (от греч. chalon - ослабители) или в английской транскрипции - "кейлонами". Оказалось, что кейлоны представлены водорастворимыми гликопротеинами с разной молекулярной массой формирующие группу гормоноподобных регуляторов, обладающих тканевой и клеточной, но не видовой специфичностью и действующих на клетки, находящиеся только в определеных фазах клеточного цикла [23].

Они вырабатываются лишь зрелыми клетками и локально кратковременно подавляют деление незрелых клетки этой же ткани: останавливают пролиферацию после завершения физиологической или репаративной регенерации, инициируют уменьшение численности популяции клеток (например, при травме) и участвуют в регуляции роста тканей, заживления ран, иммунных реакций и в других процессах [24].

Открытие кейлонов частично согласовывалось с гипотезой Дж. Мерфи (1936) о том, что интенсивность пролиферации клеток в ткани предопределяется неким балансом между стимуляторами и ингибиторами пролиферации. Если к первым условно относили некоторые гормоны с анаболическими свойствами (соматотропин, инсулин и др), то кейлоны стали первыми ее ингибиторами.

В 1965 г У.Буллоу и его коллеги разработали теория о кейлонной регуляции пролиферации, в которой кейлоны рассматривались как факторы "негативной" регуляции деления клеток, а им приписывалась роль реализатора отрицательной обратной связи связи между делящимися и покоящимися клетками. Но факторы, способные стимулировать пролиферацию (т.е. обеспечивающие ее "позитивную" регуляцию) оставались неизвестными до 1968 г, когда Т.Рютемяе и А.Кивинеми описали "антагонистов" кейлонов и назвали их "антикейлонами". Уже в 70-е гг выяснилось, что антикейлоны в реальности оказались смесью разных регуляторных полипептидов, некоторые из которых были известны еще с середины 60-х гг, как например, открытый итальянским нейробиологом Ритой Леви-Монтальчини "фактор роста нервов" и выделенный в США зоологом Стенли Коэном "эпидермальный фактор роста". Многие из этих веществ в 70-е гг были объединены в группу веществ, названных клеточными "факторами роста" (ФР). За изучение ФР Р.Леви-Монтальчини и С.Коэном в 1986 г были удостоены Нобелевской премии [25]. ФР - стимуляторы деления клеток - белки, усиливающие митотическую активность в определенных тканях (тканях-мишенях). Их действие опосредуется специфическими мембранными рецепторами. Большинство ФР действует в тканях локально (посредством описанного ниже паракринного механизма), но некоторые циркулируют в крови.

ФР представляют собой полипептиды с молекулярной массой до 50 кДа, объединенных в группу трофичесих субстанций. Подобно гормонам, ФР обладают широким спектром биологического действия на многие клетки-мишени - стимулируют или ингибируют клеточное деление, хемотаксис или дифференцировку. Идентифицирован целый ряд ФР, а список ФР постоянно расширяется. Считается, что большинство клеток реагирует не на один специфический ФР, а на их смесь, в которой они находятся в определенной комбинации.

Действие ФР отличается от действия гормонов и осуществляется посредством "паракринного" или даже "аутокринного" действий. Особенности паракринного действия удобнее рассмаривать в сравнении с действием гормонов, которое условно назовем "эндокринным" (ФР лишь изредка могут оказывать и эндокринное действие). Важнейшие особенности этих типов регуляторных действий отражены в таблице.

Выделяют и, так называемое, аутокринное действие, особенностью которого является то, что клетка посылает сигнал самой себе, т.е. когда регуляторнй сигнал исходит от неспециализированной

клетки-продуцента и направлено на эту же клетку, которая выступает и как клетки-мишень. Иначе говоря, в этом случае клетка стимулировать саму себя. т.е. является автономной системой.

Таблица
Сравнительная характеристика регуляторных действий,
обеспечивающих гуморальную регуляцию функций

ЭНДОКРИННОЕ ДЕЙСТВИЕ
Оно исходит от специализированных клеток-продуцентов (клеток эндокринных желез) и "адресуется" клеткам-мишеням, расположенным на удалении. Носители химических сигналов - гормоны, вырабатываются в одной части тела, но оказывают влияние на другие области тела, находящиеся от желез иногда на большом расстоянии. Гормоны переносятся кровотоком, что предопределяет их относительно медленное перемещения по организму. С другой стороны, переносимые гормоны разбавляются кровью и достигают клеток-мишеней в достаточно низких концентрациях. И, наконец, эндокинное действие обычно вызывают более медленные, но более продолжительные реакции.
ПАРАКРИННОЕ ДЕЙСТВИЕ
Оно исходит от неспециализированных клеток-продуцентов и направлено также на неспециализированными клетки-мишени, обычно расположенные недалеко от клеток-продуцентов. Носители паракринных сигналов распространяются путем диффузии через внеклеточный матрикс и поэтому жействуют в высоких концентрациях. Паракринные сигналы обычно вызывают быстрые, но непродолжительные реакции. Существуют механизы предотвращения рефрактерности сигналов: молекулы носителей сигналов разрушаются ферментами (или удаляются соседними клетками) - это восстанавливает градиент концентрации этих молекул и при повторном сигнале позволяет им вновь быстро диффундировать через внутриклеточное пространство и переносить регуляторый сигнал. Типичным примером паракринного действия является синаптическая передача между нейронами сигналов через синапсы между нейонами Юкстакринное действие - разновидность паракринного действия, при котором носитель сигнала не попадает в межклеточную жидкость, а проникает в соседнюю клетку через цитомембрану путем адгезии: носитель сигнала часто не отделяется от сигнализирующей клетки, а остаётся на наружной поверхности ее цитомембраны.

Аутокринное действие часто реализуется в эмбриогенезе. Оно "включается" в дефектных (инфицированных вирусом) клетках и стимулирует вхождение клетки в апоптоз (иногда стимулирует и апоптоз соседних клеток).

Уже к концу 70-х гг сформировалось представление о важной роли паракринной и аутокринной регуляций клеточного деления и их нарушений, как результата злокачественной трансформации клеток.

В 80-е гг XX в были изучены мембранные рецепторы ряда ФР, которые по структуре и функциям оказались близки к рецепторам пептидных гормонов. Выяснилось, что только наличие на поверхности клеточных мембран таких, избирательных по чувствительности к разным веществам, рецепторов обеспечивает этим клеткам способность селективно реагировать на воздействие не только ФР и гормонов, но и кейлонов. Оказалось, что число этих рецепторов на мембране клеток увеличивается по мере их созревания, т.е. в процессе их дифференцировки.

Механизм гуморальной регуляции клеточного деления с участием ФР оказался сходен с механизмом действия некоторых из пептидных гормонов: воздействие ФР на соответствующий рецептоы приводит к формированию в нем "химического импульса", в аналогии с образованием ц-АМФ в рецепторах гормонов. Этот "митогенный" импульс (т.е. побуждающий клетку к вступлению в митоз) передается по цепочке ступенчато активирующих друг друга цитоплазматических ферментов (протеинфосфокиназ) и достигает ядра клетки. Иначе говоря, эти ферменты играют роль вторичного мессендежера, передающего сигнал от рецептора к ядру.

Здесь эти ферменты "активируют" транскрипционые белки,"запускающие" процесс клеточного деления. Участвующие в таком переносе импульсов ферменты и вспомогательные молекулы, называют "сигнальными (подрецепторорыми или низлежащими) белками".

Сегодня известно, что сигнальные белки, участвующие в преносе митогенных сигналов, являются продуктами экспрессии определенных протоонкогенов, обладающими протеинфосфокиназной активностью. Участвуя в процессе внутриклеточной передачи митогенных импульсов, эти белки обеспечивают клетке адекватную связь с регулирующими системами организма, делая ее "чувствительной" к поступающим к ней внешним регуляторным сигналам. Сигнальные молекулы действуют на клетки-мишени, особенностью которых является наличие у них высокоспецифические рецепторов - специальных молекулярных структур, которые "химически" связывают сигнальные молекулы и инициируют начао процесса пеедачи сигнала к ядерным структурам летки, ответственым за формирование адекватного "ответа" на пришедщший сигнал. Итак, к началу 80-х гг прошлого века в общих чертах уже сложилось представление о механизмах регуляции клеточной пролиферации. На этой основе стали успешно развиваться концепции о роли нарушений этих механизмов в патогенезе воспаления, репарации и даже опухолевого роста. Заметим, что именно тогда были разработаны концепции о злокачественных опухолях как особой форме "пролиферации низкодифференцированных клеток, происходящей в результате нарушения тканевого гомеостаза в условиях дисбаланса между кейлонами и антикейлонами", т.е. дисбаланса между раными ФР.

КООПЕРАЦИЯ ИММУНОЦИТОВ И ЦИТОКИНЫ. Гипотезы о способности лейкоцитов вырабатывать биологически активные вещества, влияющие на развитие иммунологических феноменов высказывались еще в формирования иммунологии, как самостоятельной науки. Но направленное изучение секреторной функции иммунокомпетентных клеток (т.е., участвующих в иммунологических реакциях) и, главное, осознание значения этого процесса началось уже в границах "новой" иммунологии. К этому моменту было очевидным, что формирование иммунологических реакций является весьма сложным комплекс соподчиненных между собой процессов, в которых одновременно участвуют несколько различных клеток иммунной системы.

Упорядоченное течение этих процессов возможно лишь при условии, если между участниками этих процессов поддерживается тесное взаимодействие и "обмен" информацией - в середине 60-х гг такое взаимодействие назвали "кооперацией иммуноцитов". Было ясно, что такое взаимодействие между клетками возможно лишь в случае, если одни клетки вырабатывают гуморальные факторы, действующие на другие иммунокомпетентные клетки: такие факторы стали называть "медиаторами клеток иммунной системы", а позднее стали объединять под обшей рубрикой "цитокины".

Начнем с того, что термин "цитокины" вошел в научный обиход не сразу - этому предшествовала многолетняя терминологическая дискуссия. Заметим, что когда в 1948 г Э.Менкин и П.Бизон в США выделили белковое вещество с пирогенной активностью, его назвали "эндогенным пирогеном" (позднее выяснилось, что оно синтезируется макрофагами и фибробластаммии и играет роль медиатора воспаления. Лишь в 1979 г его назвали "интерлейкином-1" (одновременно с интерлейкином-2, открытым в 1976 г) [26].

Учитывая все возрастающее число идентифицируемых иммуномедиаторов, медиаторы, выделяемые лимфоцитами и другим клетками, для их обозначения были предложены разные термины (лимфокинами, монокины, интерлейкины и др.). Однако, лишь немногие из них сохранили свое значение до сих. Только термин "интерлейкины" был официально рекомендован для применения в международной конференции по иммунологии в 1978 г. Но наибольшее применение нашел предложенный еще в 1974 г Стенли Коэном для обозначения всех иммуномедиаторов тер- мин "цитокины"(ЦК) [27].

К середине 80-х гг сложилось представление о природе ЦК, к которым стали относить продуцируемые клетками полипептидные регуляторные факторы, синтез которых кодируется определенными генами клеток-продуцентов - экспрессия этих генов приводит к синтезу молекул ЦК и их "выходу" из клеток-продуцентов во внеклеточное пространство. Иногда образовавшиеся молекулы ЦК остаются связанными с мембранами клеток-продуцентов, но обладают тем же спектром биоактивности, который характерен для свободных молекул ЦК.

ЦК обеспечивают короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействия и оказывают влияние на стимуляцию или торможение их деления, роста,

дифферецировку, метаболическую активность и апоптоз. Это действие ЦК оказывают на стадиях как эмбригенеза, так и на протяжение последующего онтогенеза [28].

Действие ЦК на клетки-мишени опосредвуется высокоспецифичными высокоаффинными мембранными рецепторами. Вместе с тем, они могут влиять и на менее аффинные рецепторы, являющиеся общими и для других ЦК (они объясняет функциональное сходство разных ЦК).

Механизмы "работы" рецепторов ЦК правктическ идентичных таковым для рецепторов описанных выше кейлонов и ФР. Возникающие в них импульсы, посредством биохимической системы внутриклеточной сигнализации достигают ядра. Здесь они "включают" экспрессию определенных генов и активируют продукты их трансляции: итогом становятся обусловленные ЦК упорядоченные изменения в клетках-мишенях характера, направленности и интенсивности ряда биохимических реакций и развитию определенных сдвигов метаболизма и направленной перестройки их жизнедеятельности.

В заключение отметим особенности, которыми действие ЦК отличается от действия других медиаторов и гормонов: 1) действия ЦК взаимозаменяемы: разные ЦК могут вызывать сходные эффекты, а один и тот же ЦК способен оказывать разнонаправленное действие (в зависимости от превоходящих условий); 2) разные ЦК могут вызывать дублирующие и перекрывающиеся биологические эффекты; 3) действие ЦК кратковременно - это позволяет быстро изменять характер и направленность регуляторного воздействия ЦК; 4) действие ЦК может индуцировать или же, реже, подавлять синтез других ЦК и даже свой собственный синтез; 5) цитокиновая регуляция функций клеток осуществляется на основе поддержания сбалансированности и динамического равновесия между пулами молекул ЦК, альтернативных по направленности биологической активности.

Способность практически всех иммуноцитов и многих других клеток организма вырабатывать ЦК и, в то же время, воспринимать регуляторные "сигналы" приносимые к ним ЦК "превращает" эти клетки во взаимосвязанные элементы единой системы, поддающиеся внешней регуляции. В то же время в регуляции функций этой системы, наряду с самими ЦК, принимают участие другие молекулы, в том числе антагонисты рецепторов ЦК, растворимые рецепторы ЦК, антитела к ЦК, ингибиторные белки и другие.

Именно поэтому сегодня в числу цитокинов отнесены практически все созданные природой средства (исключая гормоны и нейротрансмиттеры), способные выступать в роли носителей регуляторных сигналов - кейлоны, факторы роста, имуномедиаторы и другие вещества, которыми обмениваются клетки, выполняющие взаимосвязанные функции. Из этого следует, что ЦК можно рассматривать как универсальные эфферентные элементы единой системы гуморальной регуляции жизнедеятельности клеток [27, 29].

МЕЖКЛЕТОЧНАЯ (КЛЕТОЧНАЯ) СИГНАЛИЗАЦИЯ: ФОРМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ. Изложенное выше позволять заключить, что что в основе гуморальной регуляции функций, как таковой, лежит феномен "межклеточной сигнализации", поскольку любая гуморальная регуляция любой функции основана на клеточной сигнализации.

Клетки взаимодействуют между собой посредством различных типов сигналов, которые позволяют химическим веществам перемещаться к целевым участкам, чтобы вызвать соответствующий ответ в форме, поддающейся контролю реакции.

Клеточная сигнализация - это способность клетки принимать, обрабатывать или передавать сигналы, которые в форме особых химических веществ-носителей поступают к клетке из окружающей среды и/или от самой к себе. Иначе говоря, это взаимный обмен носителями "химических сигналов", в котором могут участвовать разные элементы цитоскелета, в том числе, обеспечивающие адгезию клеток и в который могут быть вовлечены разных средства управления.

Важную роль в этих процессах играют рецепторы. Известны три основных типа рецепторв: 1) рецепторы, сопряженные с G-белками; 2) каталитические рецепторы (например, тирозинкиназный рецептор) и 3) рецепторы ионных каналов.

Передача сигнала от рецепторов обычно осуществляется с участием нескольких посредников (релейных молекул) по механизму каскада, включающему цепь последовательных взаимосвязанных ферментативных реакций, обеспечивающих значительное усиление сигнал и, следовательно ответной реакции клетки. Это обусловлено тем, что на каждом последующем этапе, на пути передачи сигнала, активируется значительно больше молекул посредников, чем на предыдущем.

В механизме проведения сигнала могут участвовать не только белковые релейные молекулы, но и малые небелковые молекулы и ионы, объединяемых в группу "вторичных мессенджеров". Наиболее известным вторичным посредникам являются ц-АМФ и ионы кальция 2+. Эти молекулы быстро диффундируют в цитоплзму клеток и, действуют как аллостерические эффекторы - присоединяясь к определённым белкам и изменяя их конформацию, они активируют эти белки.

Клеточные сигнальные пути образуют сложные по структуре сети, соединяющие рецепторы с множеством различных клеточных структур и опосредующие работу многих механизмов. При этом, клеточные сети обладают возможности по обработке информации и даже определению эффективности собственного функционирования и позволяют осуществлять контроль и управление жизнедеятельности организма.

В частности, они способны обеспечивать: 1) контроль роста и развития организма; 2) контроль деления, пролиферации, дифференцировки, развития и отмирания клеток и тканей; 3) контроль и управление метаболизмом; 4) контроль за репродуктивными процессами и их управление; 5) контроль и упрвление реакциями неспецифической адаптации и иммунитета и 6) управления процессами системной взаиморегуляции компонентов, участвующих в обеспечении гуморальной регуляции [30].

Известны два основных варианта клеточной сигнализации: дистантная и контактная.

Дистантная сигнализация, основанная на одном из трех описанных выше вариантах действия - эндо-, пара- или аутокринного (различие между ними определяется лишь расстоянием, которое сигнал от клеток-продуцентов проходит до клеток мишеней) и Контактная или прямая сигнализация осуществляется через щелевые контакты между соседними клетками, когда сигнальные молекулы "переходят" из одной клетки сразу в другую клетку.

Щелевые контакты у животных являются соединениями между цитоплазматическими мембранами соседних клеток. Это заполненные водой каналы, которые позволяют небольшим сигнальным молекулам, называемым "внутриклеточными медиаторами", диффундировать из одной клетки в другую. Специфичность каналов гарантирует, что клетки, будучи независимыми, могут быстро и легко передавать сигналы.

Передача сигнальных молекул через щелевые контакты позволяет получить инфорацию о текущем состоянии клеток, находящих непосредственно рядом с целевой клеткой - это позволяет группе клеток координировать свой ответ на сигнал, который могла получить лишь одна из них.

Итак, ясно, что механизмы и существующие средства гуморальной регуляция позволяют осуществлять контроль и управление системами организма на 3 уровнях: межклеточном, тканевом и организменном. С другой стороны, существуют 3 главные системы передачи информации путем межклеточной сигнализации: 1) нервная; 2) иммунная и 3) эндокринная. Не удивительно, что взяв за основу сходство механизмов регуляции и общность принципов ее реализщации сегодня все чаще говорят о возможности объединения их в единую нейроиммуноэндокрнную систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cambridge illustrated history of medicine. Ed. R.Porter. Cambridge university press, 2004, 400 p.

2. Крутько Д.Ю. Экспериментальный метод К.Бернара в философии науки // Национальное здоровье, 2024 , N,3, с 93-95

3. Буйваленко У.В., Левшина А.Р. К юбилею со дня рожденя Иоганна Петера Мюллера.//Клиническая и экспериментальая тиреоидология, 2021, N.3, с.35-37

4. Росин Я.А. Регуляция функций, М.: Наука, 1984, 171

5. Угрюмов М.В. Механизмы нейроэндокринной регуляции М.: Наука, 1999, 298 с.

6. Милюков В.Е., Шарифова Х.М., Нгуен К.К. Регуляция жизнедеятельности клеток тканей и органоа в организме человека и механизмы ее реализации // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2022, N.1, с.5-11.

7. Розен В.Б. Основы эндокринологии. 3-е изд. М.: Изд. МГУ, 1994, 384 с.

8. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред.И.И.Дедова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024, 1112 с.

9. Maehle A. A binding question: the evolution of the receptor concept.// Endeavor: Review of the progress of sciene, 2009, 33, p.135-140.

10. Гафиятуллина Г.Ш. К истории открытия общего механизма действия гормонов (к 45-летию присуждения Нобелевской премии) // Ж. фундаментальной медицины и биологии, 2016, N.1, с.69-72.

11. Внутреняя среда организма и механизмы защиты клеточного гомеостаза / Основы физиологии человека / Под ред. Б.И.Ткаченко. М.: Литера, 1998, т.1. с.78-85

12. Патофизиология нейроэндокринной системы. Под ред. А.П. Ястребова. Екатеринбург: Ураьский госмедуниверсит, 2018. 112 с.

13. Кеттайл В., Арки Р. Патофизиология эндокринной системы. М.: Бином, 2024, 336 с.

14. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Современные представления о гомеостазе // Азерб.Ж.онкологии, 2003, N.2, с.129-138.

15. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Клеточная теория иммунитета - этапы эволюции за 125 лет // Биомедицина, 2008, N.1, с.55-60;

16. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Структурный гомеостаз и его уровни и механизмы // Здоровье (Баку), 2001, N.6, с.6-10.

17. Мамедов М.К. Концепция тканевого гомеостаза и развитие взглядов на патологию // Азерб. Ж. онкологии, 2006, N.2, с.114-124

18. Физиология гистогематических барьеров. Руководство по физиологии / Под ред. В.Н.Черниговского. М.: Наука, 1977, 575 с.

19. Кассиль Г.Н. Внутреняя среда организма М.: Наука, 1983, 196 с.

20. Шульговский В.В. Основы нейрофизиологи. М.: Аспен пресс, 2000, 277 с.

21. Волкова И.Н. Медиаторы и регуляция физиологических функций // Казанский мед. Ж., 1983, N.2, с.81-88.

22. Гигиатулин Р.А., Зефиров А.Л. Современные представления о медиаторах // Казанский мед. Ж., 1993, N.5, с.332-339.

23. Мамедов М.К. Роль кейлонной концепции в развитии взглядов на механизмы регуляции клеточного деления.//Биомедицина, 2006, N.4, с.36-39.

24. Романов Ю.А., Кетлинский О.А., Антохин А.И., Окулов В.Б. Кейлоны и регуляция деления клеток. М.: Медицина, 1984, 208 с.

25. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Факторы роста, их рецепторы и нижележащие сигнальные белки в опухолях человека - роль в прогнозе и оценке гормональной и лекарственной чувствительности // Лабораторная служба, 2014, N.1, с.4-13;

26. Dinarello C. History of fever leukocytic pyrogen and in- terkeukin-1// Temperature: Multidisciplinary Biomedical J., 2015, v.2, p.8-16.

27. Мамедов М.К. Цитокины, как эфферентные элементы единой системы гуморальной регуляции жизнедеятельности клеток// Биомедицина, 2010, N.4, с.32-39

28. Трошина Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма // Проблемы эндокринологии, 2021, N.2, с 4-9;

29. Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции. // Медицинские новости, 2017, M.9, с.3-7.

30. Campbell N., Mitchell L., Reece J. Biology: Concepts and connections. NY: Pearson, 2019, 1488 p.

Xülasə

Hüceyrə və orqan funksıyalarının humoral tənzımlənməsı: Forma, vasitə, mexanizm və prinsiplər

M.Q. Mamedov, İ.A. Rubinçik

Bu icmal hüceyrə və orqan funksiyalarının humoral tənzimlənməsinə həsr edilib, belə tənzimlənmənin formaları, vasitələri, mexanizmləri və prinsipləri haqqında qısa əsas məlumatı özündə əks etdirir. Müəlliflər hormonların, histohemogen baryerlərin, neyrotransmitterlərin, şalonların və böyümə faktorlarının rolunu, eləcə də sitokinlərin bədən funksiyalarının humoral tənzimlənməsinin təmin edilməsindəki rolunu və hüceyrələrarası siqnalın ümumi prinsiplərini təsvir edirlər.

Summary

Humoral regulation of functions of cells and organs: forms, means, mechanisms and principles

M.K.Mamedov, I.A.Rubinchik

The review is dedicated to humoral regulation of cells and organs function and containes brief basic information concerning forms, means, mechanisms and principles of such regulation. The authors decribed role of hormons, histohenatical barriers, neuromediates, chalons and growth factor and also role of cytokins in provuding of humoral regulation of functions of and organism and general principles of intracellular signalling.

Daxil olub: 20.02.2025