

## **ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ В ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНАХ ПРИ ПСИХОСОЦИАЛЬНОМ СТРЕССЕ**

*Н.Б. Горбунова, В.Н. Калюнов*

*Минск, Институт физиологии НАН Беларуси*

Фактор роста нервов (ФРН) – мультифокально синтезируемый полифункциональный белок, поскольку создает молекулярную основу сопряжения деятельности различных физиологических систем организма – нервной, эндокринной, репродуктивной, иммунной [1, 2, 3]. Специализированные рецепторы к ФРН белку были выявлены на клетках иммунной системы [2, 3, 7]. Взаимодействуя с ними, ФРН в зависимости от типа клеток, стадии их становления, фазы прохождения цикла, способен выступать в качестве стимулятора клеточного роста, созревания, дифференцировки, секретогена, митогена, хемоаттрактанта, модулятора продукции иммуноглобулинов и цитокинов [2, 3, 6]. Его уровень в циркуляторном русле и в тканях возрастает во время воспаления, паразитных инфекций, аллергических, аутоиммунных расстройств, при нарушении пролиферации миелоидных клеток, а также в сыворотке крови в стрессовой ситуации, в реализацию которой вовлекается иммунная система [1].

Цель работы – изучить характер изменений содержания ФРН в иммунокомпетентных органах при психосоциальном стрессе.

**Материал и методы.** Работа выполнена на 50 половозрелых беспородных самцах мышей массой 22–25 г, содержащихся в стандартных условиях вивария Института физиологии НАН Беларуси. Акцентированные формы агрессии и защиты у лабораторных грызунов возникают в ходе их объединения в сообщество после предварительной изоляции. Первую группу составили интактные животные, обитавшие единой колонией 14 суток, с

устоявшимися иерархическими отношениями. Вторая группа мышей пребывала отдельно в персональных клетках (8,5 x 20 x 29 см) в течение того же срока. Третья, четвертая и пятая объединялись в сообщество из 5–6 субъектов на 0,5, 24 и 48 ч соответственно. Животных перед умерщвлением наркотизировали эфиром. Из тканей селезенки и тимуса готовили 10%-ные гомогенаты с использованием 0,05 М фосфатного буфера, рН 7,4. Количественный анализ ФРН в пробах осуществляли с использованием оригинальной модификации двухфазной твердофазной системы [4].

**Результаты и их обсуждение.** Одинокое 14-суточное обитание сопровождалось тенденцией к снижению количества ФРН в селезенке на 37,7% и в тимусе на 18,8%. При зоосоциальных взаимодействиях происходило увеличение его количества в селезенке на 386% ( $p < 0,01$ ) и в тимусе 121% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с интактными мышами. Аналогичная картина прослеживалась в иммунокомпетентных органах при сопоставлении с изолированными особями, с той лишь разницей, что цифровые показатели преобладали более выраженные статистически значимые изменения в сторону нарастания в селезенке (на 680%,  $p < 0,01$ ) и в тимусе (на 171%,  $p < 0,001$ ). По истечении 48 ч после совмещения уровни ФРН белка утрачивали достоверность отличий от контролей.

Индивидуальное содержание самцов мышей в течение 2 недель, создающее отличающуюся от природной противоестественную, эмоционально ущербную ситуацию, приводило к уменьшению на 27% ( $p < 0,05$ ) массы тимуса, если брать за основу интактную группу мышей. При получасовом совмещенном содержании мышей между особями происходили агрессивные взаимодействия, сопровождающиеся погонями, атаками, драками, укусами. Именно в этом временном интервале имели место наиболее интенсивные конфликты. На степень выраженности истощения количества клеток в тимусе оказывала влияние длительность социального контакта. Редукция (на 33%,  $p < 0,05$ ) регистрировалась при получасовом стрессировании. Через сутки количество клеток в вилочковой железе уменьшилось на 65% ( $p < 0,001$ ). При проведении параллелей с изолянтами снижение при 0,5 и 24 ч взаимодействия составило 8,8 и 51,8% ( $p < 0,01$ ). Истощение количества клеток вилочковой железы – наиболее характерный признак ответа на стресс, в том числе и психосоциальный.

Наличие рецепторов на мастоцитах, Т- и В- лимфоцитах [2, 3, 7] позволяет считать, что описанные эффекты со стороны клеток иммунной системы есть результат прямого действия ФРН. Вместе с тем интенсификация его захвата окончаниями ганглионарных адренергических нейронов, ведущая к сверхнормативному образованию и выделению норадреналина, делает вероятным и его опосредованное влияние. Это тем более справедливо, если вспомнить, что терминалы симпатических волокон входят в тесное соприкосновение с лимфоидными элементами посредством контактов, подобных синапсам, а на поверхности Т- и В-лимфоцитов, тучных, стволовых клеток имеются адренорецепторы. Так или иначе, в сферу действия ФРН способны вовлекаться и иммуноциты, что позволяет рассматривать его индуцированный подъем в крови [1], как носящий адаптивный характер. Ми-

шению сывороточного ФРН могут стать и мастоциты. В пользу этого свидетельствуют обнаружение методом автордиографии селективного связывания ими 20% внесенного в организм препарата ФРН [2, 3] и эксперименты [2] по изучению влияния кратной инъекции ФРН (10 мкг/г массы) на количество в них гистамина. Приведенные данные свидетельствуют, что ФРН может участвовать как в локальной паракринной, так и дистантной эндокринной регуляции иммунитета и во взаимодействии с другими биологически активными соединениями формировать сложные многозвеньевые каскадные реакции, обеспечивающие протекание тех или иных физиологических актов.

**Заключение.** Изменения содержания ФРН в иммунокомпетентных органах и массы тимуса в условиях изоляции оказались однонаправленными. Такая картина позволяет предположить, что с истощением количества клеток тимуса в них иссякали и запасы ФРН на фоне уменьшения его концентрации в крови [1]. Несмотря на способность Т-лимфоцитов [5] вырабатывать ФРН, вряд ли повышение его уровня в иммунокомпетентных органах при психосоциальном стрессе можно трактовать только как следствие интенсификации его местной продукции. Ведь при этом масса вилочковой железы и, конечно, количество клеток уменьшались. Второй причиной может служить захват значительных количеств ФРН из общей системы циркуляции и его аккумуляция в иммунокомпетентных тканях.

#### Список литературы

1. Горбунова Н.Б., Калюнов Н.В. Влияние психосоциального стресса на концентрацию фактора роста нервов ( $\beta$ -ФРН) в сыворотке крови // Докл. АН Беларуси. 1997. Т. 41, № 2, С. 92–95.
2. Калюнов В.Н., Горбунова Н.Б., Ермакова С.С., Тумилович М.К. Функциональная роль фактора роста нервов (ФРН) в иммунной системе. // Бюллетень СО РАМН. 1994. №4, С. 12–19.
3. Калюнов В.Н., Горбунова Н.Б., Петрусенко Г.П., Тумилович М.К. Фактор роста нервов как функциональный цитокин в иммунной системе. Изв. НАН Беларуси. Сер. мед.-биол. наук. 2002. № 4. С. 85–89.
4. Лукашевич В.С., Горбунова Н.Б., Чаплинская Е. В., Калюнов В.Н. Методология определения фактора роста нервов в крови // В сб. научн. трудов к 70-летию НИИГПК. V съезд гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь “ Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Минск, 2003. С. 187–190.
5. Varouch R., Appel E., Kazimirsky G. et al. Differential regulation of neurotrophin expression by mitogens and neurotransmitters in mouse lymphocytes // J. Neuroimmunol. 2000. Vol. 103, N 2. P. 112–121.
6. Lee H.W., Kim S.M., Shim N.R. et al Expression of nerve growth factor is upregulated in the rat thymic epithelial cells during thymus regeneration following acute thymic involution // Regul. Pept. 2007. Vol. 141, N 1–3. P. 86–95.
7. Marinova T.T., Velikova K.K., Petrov D.B, et al Structural and ultrastructural localization of NGF and NGF receptors in the thymus of subjects affected by myasthenia gravis.// Autoimmunity. 2004. Vol. 37, N 8. P. 587–592.