

риодизмом, а также в режиме высокочастотных (минутных, часовых) колебаний. Суточные флюктуации числа клеток в лимфоидных органах и периферической крови человека и животных различных видов соотносятся с периодами их физической активности. У людей акрофаза (максимум) циркадианного ритма числа лимфоцитов крови выявлена в вечерне-ночные часы; у животных, которые ведут ночной образ жизни (мыши, крысы), максимальные значения клеточных элементов в тимусе и лимфатических узлах наблюдаются в период относительного покоя - утром и днем. Сходная, противофазная динамика по отношению к двигательному режиму установлена для процессов продукции различных цитокинов, цитолитической активности естественных киллеров селезенки. Обнаружены существенные вариации циркадианной ритмики ИП в зависимости от множества переменных факторов, среди которых природа клеточных элементов, тип иммунитета, вид лимфоидного органа, генотипические и половые особенности животных, время (месяц, сезон) исследования. В крови здоровых доноров акрофаза циркадианного ритма для Т-клеток приходилась на 0-3 ч, а для В-лимфоцитов на 2-10 ч. Акрофазы суточных колебаний количества лимфоцитов разных подтипов, нулевых клеток существенно разнятся в весенние и осенние месяцы. Фагоцитарная активность лейкоцитов человека оказывается минимальной утром и максимальной вечером и ночью. В подчелюстном лимфатическом узле крыс пик митогенного ответа на антигены (липополисахарид, конкавалин) зарегистрирован в 13-17 ч, а вот в селезенке максимальная клеточная пролиферация и активность естественных киллеров установлены в полночь и в ранние утренние часы. Среди внешних датчиков времени (синхронизаторов) для околосуточной ритмики животных особое значение имеют световой режим и периодичность питания, у человека к этому присоединяются социальные факторы. При свободном доступе животных к пище и воде фотопериодизм становится доминирующим синхронизатором. Постоянное освещение или продолжительное экспонирование в темноте приводят к реорганизации суточной динамики ИП. На смену регулярным колебаниям числа циркулирующих в крови лимфоцитов и веса лимфоидных органов постепенно приходит свободнотекущий ритм этих ИП. При инвертировании светового режима, отмечается нарушение суточных ритмов числа клеточных элементов в тимусе и селезенке, а также количества лимфоцитов в периферической крови. Показано развитие своеобразного десинхроноза, при котором отчетливо расходятся по фазе циркадианные колебания числа тимоцитов средней и малой величины. Различное соотношение периодов света и темноты в структуре суточного цикла в свою очередь по-разному модифицирует иммунный статус. Ночью, с началом физической активности у крыс и мышей возрастают повышенная секреция и выброс в кровь кортикостероидных гормонов. Это по времени четко коррелирует со снижением фагоцитарной функции макрофагов, уменьшением числа метаболических активных лимфоцитов, падением продукции ими цитокинов. У доноров установлена суточная кривая реакции лимфоцитов крови на фитогемагглютинин с макси-

мумом ответа в 8 ч утра и минимумом в полночь. Такой ритм синфазен колебаниям плазменной концентрации кортизола. На основе периодичности в состоянии иммунной системы (ИС) разработаны схемы химиотерапии опухолей с учетом суточных колебаний чувствительности костномозгового кроветворения к некоторым цитостатикам. Различные патологические процессы способны модифицировать циркадианную динамику ряда ИП. Отмечены как дизритмия с поломкой обычной ритмики, так и гиперсинхронность колебательного процесса либо его диссоциация. У больных с иммунодефицитом, например, изменяется кривая суточной чувствительности к тималину и гидрокортизону, по сравнению со здоровыми людьми. Нарушения динамики гематологических и ИП при развитии аутоиммунной патологии порой регистрируются раньше, чем в плазме крови появляются специфические маркеры заболевания – аутоантитела. Таким образом, иммунный статус подвержен ритмическим колебаниям, которые являются неперменным условием нормального функционирования ИС. Дезорганизация ритмики способствует развитию патологического процесса, а порой может служить его причиной. Учет характера иммунной дизритмии может иметь значение в практике прогнозирования и фармакотерапии иммунопатологии.

#### **РОЛЬ ЭПИФИЗА ВО ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА**

Парахонский А.П.

*Кубанский медицинский университет,  
Институт высшего сестринского образования,  
Краснодар*

Цель работы – характеристика значения эпифиза и секретируемых им биологически активных соединений в циркадианных колебаниях иммунного статуса (ИС). Выявлена коррелятивная связь между кривой циркадианного ритма секреторной активности эпифиза и суточной динамикой ряда иммунологических показателей (ИП). Эпифизэктомия разрушает временную зависимость, мелатонин (М) способствует ее восстановлению. Параллельная оценка во времени гормонального и ИС позволяет продемонстрировать модуляторную природу эпифизарных влияний на иммунитет. У людей с высоким утренним содержанием М в слюне отмечается повышение ранее пониженного числа Th-1-лимфоцитов в крови, усиленная продукция провоспалительных цитокинов и активация макрофагов. Вечером, на максимуме Т-клеточного и макрофагального звеньев иммунитета возрастание концентрации гормона совпадало с их ограничением. Установлено, что изменение длины фотопериода существенно отражается на кривой суточной выработки М, что изменяет иммунологическую реактивность. У крыс при частой смене длины фотопериода в крови резко падало содержание лейкоцитов и лимфоцитов, снижались способность В-клеток продуцировать антитела и число Т-хелперов. Регулярное введение М предупреждало развитие подобных нарушений. Под влиянием света снижается в крови содержание М и медиаторов (норадреналина и ацетилхолина) в голов-

ном мозге, но реципрочно возрастает уровень кортизола плазмы, серотонина, дофамина и ГАМК в мозговой ткани. Показано, что различные виды иммунопатологии сопровождаются дезорганизацией естественной ритмики отдельных ИП, что по времени четко совпадает с нарушением циркадианной динамики секреции мелатонина. У больных сепсисом или раком легкого обнаружено резкое ослабление суточной экскреции с мочой метаболитов М. После введения онкологическим пациентам интерлейкина-2 ритмика образования гормона нормализовалась. Взаимосвязь циркадианнных иммуно-гормональных дизритмических проявлений показана и при ишемическом инсульте. Падение уровня М в моче сопровождалось у больных снижением клеточного иммунитета, понижением числа лимфоцитов некоторых субпопуляций. При ревматоидном артрите содержание М в крови повышено ночью, пик выработки гормона сдвинут на ранние утренние часы. Клинически этому соответствуют утренняя припухлость и тугоподвижность суставов, а по лабораторным данным отмечается активация иммунитета в виде усиленной продукции цитокинов лимфоцитами и макрофагами. Сезонные колебания ИС также сопряжены с флюктуациями в деятельности эпифиза. Имеющиеся факты позволяют рассматривать эпифизарный М в роли своеобразного координатора иммунных функций в определенные сезоны года. Суточный и сезонный периодизм в деятельности эпифиза ответственен за ритмические колебания иммунитета. Их тесное взаимодействие, очевидно, устроено по принципу обратной связи. Первичное изменение ИС заметно отражается на состоянии клеточных элементов железы - пинеалоцитов, обуславливая изменение активности ферментов, участвующих в синтезе М. Важным участником этого периодизма служит гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система. Во многих ситуациях (сроки выработки, влияние на отдельные ИП) М и кортикостероиды ведут себя как функциональные антагонисты. Показана сопряженность в отношениях эпифизарного и адренкортикальных гормонов. В совокупности М и кортизол участвуют в управлении суточной и сезонной периодичностью изменений массы лимфоидных органов, числа периферических лимфоцитов разных популяции, темпах продукции ими цитокинов. Таким образом, деятельность любых элементов иммунной системы, подобно другим физиологическим отправлениям, имеет отчетливую ритмическую природу. Любой патологический процесс сопровождается поломкой биоритмов, в том числе иммунного генеза. К организации иммунного ритмостаза привлекаются разнообразные нервные и эндокринные факторы. Являясь эффективным иммуномодулятором и выполняя важную роль синхронизатора циркадианного и сезонного периодизма, мелатонин координирует ритмические процессы в иммунной системе. Нарушения секреторной активности эпифиза влекут за собой перестройку иммунного ритмостаза и предрасполагают к развитию иммунной и других видов патологии. Эпифизарная гиперактивность порой может оборачиваться чрезмерной активацией иммунитета с негативными последствиями для аутоиммунной патологии.

### ВЛИЯНИЕ ЛИЗОФОСФАТИДИЛХОЛИНА НА ПРОЯВЛЕНИЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ИНОТРОПНОГО ЭФФЕКТА АДРЕНАЛИНА В ОПЫТАХ С ИЗОЛИРОВАННЫМ МИОКАРДОМ КРЫСЫ

\*Пенкина Ю.А., \*\*Циркин В.И., \*\*\*Проказова Н.В.

*\*Вятский государственный гуманитарный университет, Киров,  
\*\*Кировская государственная медицинская академия, Киров,  
\*\*\*Институт экспериментальной кардиологии РКНП, Москва*

Ранее было установлено [1,3], что лизофосфатидилхолин (ЛФХ) снижает чувствительность миокарда лягушки, крысы и кролика к действию ацетилхолина. Нами [2] в опытах с изолированным желудочком сердца лягушки установлено, что ЛФХ в концентрациях  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-5}$  М снижал амплитуду вызванных сокращений, а в концентрациях  $10^{-10}$ ,  $10^{-8}$ - $10^{-5}$  М снижал положительный инотропный эффект адреналина ( $5,5 \times 10^{-6}$  М). Целью данной работы явилось изучение влияния ЛФХ на положительный инотропный эффект адреналина в опытах с изолированным миокардом крысы.

Опыты проведены на 15 полосках (длина 4-5 мм, ширина 3-5 мм) правого желудочка сердца 15 крыс. Полоски помещали в термостатируемую рабочую камеру (объемом 1 мл) «Миоцитографа» и перфузировали с помощью шприцевого дозатора оксигенированным раствором Кребса (рН-7,4) при  $37^{\circ}\text{C}$  (1,7 мл/мин). Сократительную активность полосок, вызываемую стимулами от электростимулятора ЭСЛ-1 (1 Гц, 5 мс, 25-30 В), регистрировали с помощью датчика силы FSL05N2C фирмы Honeywell (США). Сигнал с датчика поступал на корректирующий усилитель, соединенный с АЦП (плата ЛА-70), и записывался на жесткий диск ПК в виде цифровых значений. После периода вработывания (60 минут) последовательно оценивали влияние адреналина ( $5,5 \times 10^{-7}$  М) и ЛФХ ( $10^{-10}$  –  $10^{-4}$  М), а также их смеси на инотропную функцию сердца. Достоверность различий оценивали по критерию Уилкоксона, считая их достоверными при  $p < 0,05$  (Гланц С., 1999).

Установлено, что адреналин сам по себе повышал среднюю амплитуду вызванных сокращений (до  $112 \pm 8\%$  - ...  $120 \pm 7\%$  от исходного уровня). ЛФХ в концентрации  $10^{-10}$  М не влиял на амплитуду вызванных сокращений (она составила  $105,6 \pm 4,9\%$  от исходного уровня), а в концентрациях  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  М достоверно повышал сократительную активность миокарда крысы соответственно до  $133,6 \pm 7,5\%$ ,  $151,9 \pm 33,9\%$ ,  $146,7 \pm 17,7\%$ ,  $126,9 \pm 7,6\%$  от исходного уровня, а в концентрациях  $10^{-5}$  М и  $10^{-4}$  М они не оказывали достоверного влияния (соответственно  $111,1 \pm 6,8\%$  и  $101,1 \pm 3,3\%$ ), что, вероятно, обусловлено повреждающим эффектом ЛФХ в высоких концентрациях. Показано, что ЛФХ в концентрациях  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  М не влиял на положительный инотропный эффект адреналина ( $5,5 \times 10^{-7}$  М), а в концентрациях  $10^{-8}$ ,  $10^{-5}$  и  $10^{-4}$  М он снижал положительный инотропный эффект адреналина - средняя амплитуда вызванных сокращений в присутствии адреналина на