

© Коллектив авторов, 2015
УДК 612.017.1:613.165:599.323.4

Г.И. Литвиненко, О.Б. Грицык, Е.В. Мельникова, П.А. Авроров, М.В. Тендитник, А.В. Шурлыгина, В.А. Труфакин

ИЗМЕНЕНИЯ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС В ОТВЕТ НА ВВЕДЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ПРИ НАРУШЕНИИ СВЕТОВОГО РЕЖИМА

Лаборатория хронофизиологии (зав. — академик РАН В.А. Труфакин), Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск

Цель работы — с помощью корреляционного анализа выявить комплексную реакцию шишковидной железы (ШЖ) и иммунокомпетентных органов у крыс-самцов линии Вистар в ответ на введение мелатонина (МТ) при нарушении светового режима. Животных в течение 14 сут содержали при естественном или круглосуточном освещении (КО). Затем им в течение 7 сут вводили 0,9% раствор хлорида натрия или МТ, после чего крыс декапитировали, определяли массу тела, ШЖ, тимуса и селезёнки. Субпопуляции лимфоцитов тимуса и селезёнки исследовали методом проточной цитометрии. Количество липофусцина в ШЖ оценивали по интенсивности аутофлюоресценции замороженных срезов органа в диапазоне длины волн 560–600 нм. Установлено, что под влиянием МТ количество внутриорганных связей в иммунной системе увеличивается независимо от светового режима. При введении МТ у животных, находившихся при КО, количество межорганных связей уменьшается, появляются отрицательные корреляции между содержанием липофусцина в ШЖ и клеточным составом селезёнки. Наиболее выраженный синхронизирующий и адаптогенный эффект МТ проявляется в условиях КО.

Ключевые слова: тимус, селезенка, шишковидная железа, мелатонин, круглосуточное освещение

Освещение в ночное время — ситуация, с которой нередко приходится встречаться современному человеку (сменная работа, проживание в Заполярье в условиях полярного дня). Показано, что при круглосуточном освещении (КО) происходит подавление выработки мелатонина (МТ) шишковидной железой (ШЖ) [7], в пинеалоцитах начинается накопление гранул липофусцина, наступает ее инволюция (апоптоз клеток) [3]. Известно, что МТ обладает биоритмологическими, антиоксидантными [14], иммуномодулирующими свойствами [11]. Поэтому люди, подвергающиеся световому воздействию в ночное время суток, чаще страдают иммунодефицитными состояниями, онкологическими, аллергическими заболеваниями [8]. МТ используется для коррекции расстройств цикла сон—бодрствование при нарушениях светового режима. Однако сведения о влиянии МТ на состояние органов и клеток иммунной системы при изменении ритма чередования светлого и темного времени суток немногочисленны и противоречивы. В связи с этим возникает необходимость исследования взаимоотношений ШЖ и органов иммунной системы при введении

МТ в условиях естественного чередования дня и ночи и КО в эксперименте.

Цель настоящего исследования — изучить комплексную реакцию ШЖ и иммунокомпетентных органов в ответ на введение МТ при нарушении светового режима.

Материал и методы. В работе были использованы самцы крыс линии Вистар в возрасте 4 мес, которые были разделены на 4 группы по 7 животных в каждой. Животных первых 2 групп содержали при естественном световом режиме (ЕО): крысам 1-й группы (ЕО+ИР) в течение 7 сут в 18.00 ч 1 раз в сутки подкожно вводили 0,4 мл изотонического раствора (ИР) — 0,9% раствора хлорида натрия, а крысам 2-й группы (ЕО+МТ) — 10 мг/кг МТ (Sigma, США), растворённого в 0,4 мл ИР. Животных других двух групп содержали 2 нед при КО: крысам 3-й группы (КО+ИР) с 8-х по 14-е сутки в 18.00 ч 1 раз в сутки подкожно вводили 0,4 мл ИР, а 4-й группы (КО+МТ) — 10 мг/кг МТ, растворённого в 0,4 мл ИР. На 15-е сутки крыс взвешивали и декапитировали под этиминаловым наркозом в утреннее время суток (с 10.00 до 12.00 ч). Исследовали лимфоидные органы (тимус и селезенку), ШЖ. Органы взвешивали и вычисляли их весовые индексы по формуле: масса органа (мг)/масса тела (г). Из тимуса и селезёнки готовили клеточную суспензию, в камере Горяева подсчитывали количество ядросодержащих клеток в ней и в крови. Среди клеток тимуса и селезёнки определяли абсолютное количество и относительное содержание

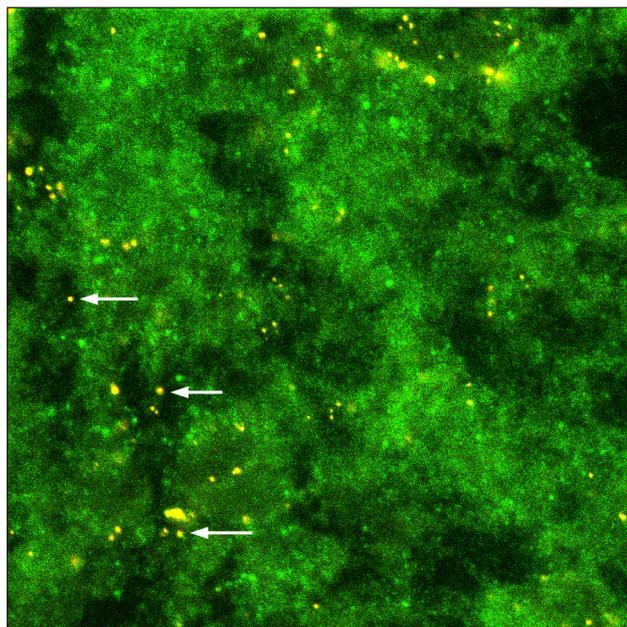
Сведения об авторах:

Литвиненко Галина Ивановна (e-mail: litv_g_i@mail.ru), *Грицык Оксана Борисовна*, *Мельникова Евгения Владимировна*, *Авроров Павел Александрович*, *Тендитник Михаил Владимирович*, *Шурлыгина Анна Вениаминовна*, *Труфакин Валерий Алексеевич*, лаборатория хронофизиологии, Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

субпопуляций лимфоцитов: Т-клеток ($CD3^+$), незрелых клеток ($CD4^+8^+$), Т-хелперов/индукторов ($CD4^+8^-$), эффекторно/киллерной субпопуляции Т-лимфоцитов ($CD4^+8^+$), регуляторных супрессорных лимфоцитов ($CD4^+25^+$), В-лимфоцитов ($CD45RA^+$), антигенпредставляющих, дендритных клеток, моноцитов ($CD11b/c$) с помощью моноклональных антител, меченных флюоресцеин-изотиоцианатом и фикоэритрином (BD Pharmingen, США), на проточном цитофлюориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Выделенные ШЖ помещали в среду для замораживания NEG 50 (Termo Microm Scientific, Германия), после чего замораживали в жидком азоте. Срезы толщиной 10 мкм были приготовлены с помощью микротом-криостата HM 560 MV (Termo Microm Scientific, Германия), помещены на предметные стекла, обработанные поли-L-лизинном (Biovitrum, Россия). ШЖ исследовали, измеряя интенсивность аутофлюоресценции криостатных срезов с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа LSM510 Meta (Carl Zeiss, Германия) согласно методу, описанному нами ранее [5, 13] (рисунок).

Все экспериментальные процедуры выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации по защите позвоночных животных, используемых для лабораторных и иных целей. Эксперимент был проведен в зимнее время года. Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ для ПК «Statistica 7». Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена.

Результаты исследования. Корреляционный анализ показал, что в группе ЕО+ИР между параметрами органов иммунной системы



Аутофлюоресценция гранул липофусцина в шишковидной железе у крыс в диапазоне частот 560–565 нм (стрелки).

Конфокальная микроскопия

и ШЖ существуют 4 корреляционных связи, причем с массой и индексом ШЖ коррелируют только масса селезенки и доля эффекторно-киллерной популяции клеток селезенки — $CD4^+8^+$ (табл. 1). В группе ЕО+МТ количество корреляционных

Таблица 1

Коэффициенты корреляции между морфофункциональными показателями шишковидной железы (ШЖ) и органов иммунной системы у крыс при естественном (ЕО) и круглосуточном (КО) освещении после введения изотонического раствора (ИР) и мелатонина (МТ)

Условия опыта	После введения ИР		После введения МТ	
	Пары показателей	r	Пары показателей	r
Естественное освещение	Масса ШЖ — индекс ШЖ	0,811	Масса ШЖ — индекс ШЖ	0,941
	Индекс ШЖ — масса С	-0,828	Масса ШЖ — доля $CD4^+8^+$ Т	0,941
	Масса ШЖ — доля $CD4^+8^+$ С	-0,840	Индекс ШЖ — доля $CD3^+$ С	0,828
	Индекс ШЖ — индекс С	-0,828	Масса ШЖ — доля $CD45RA^+$ С	-0,811
			Масса ШЖ — доля $CD4^+8^-$ Т	-0,924
			Индекс ШЖ — доля $CD4^+8^-$ С	-0,811
			Индекс ШЖ — доля $CD4^+8^-$ Т	-0,824
			Индекс ШЖ — доля $CD45RA^+$ С	-0,811
			Индекс ШЖ — доля $CD4^+25^+$ Т	-0,828
Круглосуточное освещение	Л ШЖ — доля $CD4^+8^-$ С	0,900	Л ШЖ — АК $CD45RA^+$ С	-0,928
	Масса ШЖ — индекс ШЖ	0,901	Л ШЖ — АК $CD11b/c$ С	-0,785
			Л ШЖ — АК $CD4^+8^+$ С	-0,892
			Л ШЖ — АК $CD4^+25^+$ С	-0,928
			Масса ШЖ — доля $CD45RA^+$ С	-0,881
			Масса ШЖ — индекс ШЖ	0,882

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: r — коэффициент корреляции Спирмена (все приведенные коэффициенты корреляции значимы при $P < 0,05$); АК — абсолютное количество клеток в органе ($\times 10^6$); С — селезенка; Т — тимус; Л — липофусцин (интенсивность аутофлюоресценции, усл.ед.).

связей увеличивается до 9 и появляются связи между массой и индексом ШЖ, а также клеточным составом тимуса (см. табл. 1).

В группе КО+ИР между параметрами органов иммунной системы и ШЖ существуют только 2 положительные корреляционные связи: количество липофусцина в ШЖ коррелирует с долей Т-хелперов/индукторов ($CD4^+8^-$) селезенки, масса ШЖ — с ее весовым индексом (см. табл. 1).

После введения МТ количество корреляционных связей между параметрами органов иммунной системы и ШЖ возрастает до 6, появляются отрицательные связи между количеством липофусцина в ШЖ и численностью субпопуляций спленоцитов (см. табл. 1).

Проведен корреляционный анализ клеточного состава и массы органов иммунной системы — тимуса и селезенки. При этом все полученные данные были разделены на 2 группы: 1) «внутриорганные» связи, определяемые между показателями одного и того же органа (тимуса или селезенки); 2) «межорганные» связи, определяемые между показателями разных органов. В группе ЕО+ИР имеются 12 положительных «внутриорганных» корреляционных связей и одна отрицательная. В этой же группе выявлены 4 «межорганные» связи, из них 3 — положительные и 1 — отрицательная. После введения МТ количество «внутриорганных» корреляционных связей возросло до 26. Количество «межорганных» связей увеличилось незначительно: в группе ЕО+ИР их было 4, а после введения МТ — стало 5 (табл. 2).

В группе КО+ИР общее количество «внутриорганных» корреляционных связей незначительно отличается от такового в группе ЕО+ИР, однако меняются их знак и направленность. Количество межорганных корреляционных связей в группе КО+ИР возросло до 9 (табл. 3).

В группе КО+МТ количество «внутриорганных» связей увеличилось до 28. Из них 11 положительных определяются между субпопуляциями клеток тимуса, 15 положительных — между субпопуляциями клеток селезенки и 2 отрицательные — между массой селезенки и ее клеточным составом. Количество межорганных корреляционных связей в группе КО+МТ снизилось до 2 (см. табл. 3).

Обсуждение полученных данных. Для характеристики взаимосвязей между показателями мультипараметрических систем и оценки степени напряженности внутри их и межсистемных взаимодействий применяется корреляционный анализ [2]. Мы использовали основные положения концепции «мобилей», рассматривающей иммунный и эндокринно-иммунный гомеостаз как

сложную систему компонентов, работающую во взаимосвязи всех ее составляющих, в которой напряженность функционирования определяется количеством и силой связей между отдельными параметрами [2].

Ранее нами было установлено, что у крыс линии Вистар КО оказывает влияние на процессы центрального Т-лимфопоэза [5], изменяя характер и направленность связей между массой тимуса и численностью различных субпопуляций тимоцитов. Было выявлено также, что в этих условиях происходит увеличение количества корреляционных связей между субпопуляциями клеток тимуса и селезенки, что может свидетельствовать о возросшей напряженности [2] функционирования иммунной системы и дезадаптационных реакциях [1], сопровождающих нарушение циркадианных ритмов.

МТ широко применяется для коррекции десинхронозов, вызванных нарушением светового режима, а также используется для иммунотерапии [4, 6]. В настоящем исследовании показано, что характер действия МТ на эпифизарно-иммунные и «внутрииммунные» взаимоотношения зависит от светового режима, при котором находились животные. Так, МТ при введении крысам в условиях ЕО повышает количество корреляционных связей между клеточным составом тимуса и весовыми параметрами (масса, весовой индекс) ШЖ, что может быть отражением усиления ее регуляторной роли в центральном Т-лимфопоэзе [10]. В случае введения МТ на фоне КО обращает на себя внимание появление отрицательных корреляционных связей между содержанием липофусцина в ШЖ и клеточным составом селезенки. Липофусцин в ШЖ является маркером повреждения ее клеток свободными радикалами, которые образуются вследствие снижения уровня эндогенных антиоксидантов, наиболее активным из которых является МТ [9, 12]. Именно блокада синтеза МТ и происходит при ночном освещении [7]. Введение экзогенного гормона, по-видимому, приводит к снижению активности процессов перекисного окисления, «очищению» пинеалоцитов от липофусцина и восстановлению их функций. Вполне вероятно, что при этом происходит усиление влияния ШЖ на периферический отдел иммунной системы за счет уменьшения степени повреждения ее клеточных элементов.

Влияние МТ на количество внутриорганных корреляционных связей в иммунной системе заключается в резком повышении их количества независимо от светового режима, при котором содержались животные. В данном случае можно предположить проявление его синхронизирующе-

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между показателями органов иммунной системы у крыс при естественном освещении после введения изотонического раствора (ИР) и мелатонина (МТ)

Корреляционные связи	После введения ИР		После введения МТ	
	Пары показателей	r	Пары показателей	r
Внутриорганные	AK CD3 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,885	AK CD3 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,885
	AK CD3 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,828	AK CD3 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,924
	AK CD3 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁻ T	0,942	AK CD3 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,828
	AK CD3 ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,900	AK CD4 ⁺ 8 ⁻ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,976
	AK CD3 ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C	0,900	AK CD4 ⁺ 8 ⁻ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,904
	AK CD3 ⁺ C — AK CD45RA ⁺ C	0,900	AK CD4 ⁺ 8 ⁻ T — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ T	0,828
	AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C — AK CD45RA ⁺ C	0,885	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,952
	AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,900	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ T	0,952
	AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C — AK CD11b/c C	0,942	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ T	0,957
	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C — AK CD11b/c C	0,942	Доля CD4 ⁺ 8 ⁺ T — доля CD4 ⁺ 8 ⁻ T	-0,823
	Доля CD3 ⁺ C — доля CD11b/c C	0,900	AK CD45RA ⁺ C — AK CD11b/c C	0,904
	Масса C — доля CD4 ⁺ 25 ⁺ C	-0,828	AK CD45RA ⁺ C — AK CD3 ⁺ C	0,900
	—	—	AK CD45RA ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C	0,885
	—	—	AK CD45RA ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,880
	—	—	AK CD45RA ⁺ C — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ C	0,857
	—	—	AK CD11b/c C — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ C	0,880
	—	—	AK CD11b/c C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,942
	—	—	AK CD11b/c C — AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C	0,942
	—	—	AK CD11b/c C — AK CD3 ⁺ C	0,904
	—	—	AK CD3 ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C	0,900
—	—	AK CD3 ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,880	
—	—	AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,714	
—	—	AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,900	
—	—	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ C	0,785	
—	—	Доля CD11b/c C — доля CD45RA ⁺ C	0,728	
—	—	Доля CD3 ⁺ C — доля CD4 ⁺ 8 ⁻ C	-0,778	
Межорганные	Масса T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,885	Доля CD4 ⁺ 8 ⁻ T — доля CD45RA ⁺ C	0,807
	Масса T — AK CD11b/c C	0,828	Доля CD4 ⁺ 8 ⁺ T — доля CD4 ⁺ 8 ⁻ C	-0,898
	Доля CD4 ⁺ 25 ⁺ T — доля CD4 ⁺ 8 ⁻ C	-0,828	Доля CD4 ⁺ 8 ⁺ T — доля CD45RA ⁺ C	-0,742
	AK CD3 ⁺ T — AK CD3 ⁺ C	0,900	Масса T — AK CD11b/c C	0,714
	—	—	Доля CD4 ⁺ 8 ⁺ T — доля CD3 ⁺ C	0,714

го эффекта [14] на процессы, формирующие клеточный состав органов иммунной системы, тем более что все эти связи положительные и, следовательно, отражают синхронное снижение или увеличение численности различных субпопуляций тимоцитов, или клеток селезенки. Количество «межорганных» связей, наоборот, уменьшается, но только при введении гормона животным, находящимся в условиях КО. В данном случае наиболее вероятным представляется предположение, что эти корреляции отражают напряженность функционирования иммунной системы и

состояние механизмов адаптации [1, 2]. Введение МТ восстанавливает нормальный суточный ритм клеточного состава лимфоидных органов, нарушенный КО, приводит к коррекции десинхронизации в иммунной системе [4] и снимает напряженность ее функционирования, что, вероятно, и выражается в уменьшении количества «межорганных» корреляционных связей.

Таким образом, световой режим, при котором содержались животные, имеет значение для направленности и выраженности действия МТ на взаимоотношения между морфофункциональными

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между весовыми и клеточными показателями органов иммунной системы у крыс при круглосуточном освещении после введения изотонического раствора (ИР) и мелатонина (МТ)

Корреляционные связи	После введения ИР		После введения МТ	
	Пары показателей	r	Пары показателей	r
Внутриорганные	AK CD3 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ T	0,928	AK CD3 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,928
	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,828	AK CD3 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ T	0,928
	AK CD3 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,828	AK CD3 ⁺ T — масса T	0,892
	Доля CD3 ⁺ T — доля CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,767	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,928
	AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C — AK CD3 ⁺ C	0,892	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ T	0,928
	AK CD45RA ⁺ C — CD11b/c C	0,892	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T — масса T	0,892
	Доля CD3 ⁺ C — доля CD11b/c C	-0,857	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T — масса T	0,964
	AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,964	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ T	0,857
	AK CD3 ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,928	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T — ОКК T	0,928
	Доля CD3 ⁺ C — доля CD45RA ⁺ C	-0,857	AK CD4 ⁺ 25 ⁺ T — ОКК T	0,928
	—	—	AK CD4 ⁺ 25 ⁺ T — масса T	0,857
	—	—	AK CD45RA ⁺ C — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ C	0,928
	—	—	AK CD45RA ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,964
	—	—	AK CD45RA ⁺ C — AK CD3 ⁺ C	0,928
	—	—	AK CD45RA ⁺ C — ОКК C	0,964
	—	—	AK CD45RA ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C	0,928
	—	—	AK CD11b/c C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,857
	—	—	AK CD11b/c C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,821
	—	—	AK CD11b/c C — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ C	0,857
	—	—	AK CD3 ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,857
	—	—	AK CD3 ⁺ C — ОКК C	0,964
	—	—	AK CD4 ⁺ 8 ⁻ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,857
	—	—	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,785
	—	—	AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C — AK CD4 ⁺ 25 ⁺ C	0,964
—	—	AK CD4 ⁺ 25 ⁺ C — ОКК C	0,821	
—	—	Доля CD11b/c C — доля CD4 ⁺ 8 ⁺ C	0,857	
—	—	Доля CD4 ⁺ 8 ⁻ C — масса C	-0,928	
—	—	Доля CD3 ⁺ C — доля CD45RA ⁺ C	-0,810	
Межорганные	AK CD11b/c C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,885	Доля CD4 ⁺ 25 ⁺ C — доля CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,786
	AK CD45RA ⁺ C — AK CD3 ⁺ T	0,942	Доля CD4 ⁺ 25 ⁺ C — доля CD4 ⁺ 8 ⁻ T	-0,785
	AK CD45RA ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁻ T	0,942	—	—
	AK CD45RA ⁺ C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,942	—	—
	Доля CD4 ⁺ 8 ⁻ T — доля CD11b/c C	-0,928	—	—
	AK CD4 ⁺ 25 ⁺ T — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ C	-0,828	—	—
	Доля CD4 ⁺ 8 ⁻ T — доля CD3 ⁺ C	0,857	—	—
	AK CD11b/c C — AK CD3 ⁺ T	0,885	—	—
AK CD11b/c C — AK CD4 ⁺ 8 ⁺ T	0,885	—	—	

Примечание. ОКК — общее количество клеток.

ми параметрами ШЖ и органов иммунной системы. При этом именно в условиях КО проявляется наиболее выраженный синхронизирующий и адаптогенный эффект гормона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Невидимова Т.И. и др. Система иммунитета и уровень тревожности при адаптации человека к новым условиям жизнедеятельности // Фундаментальные исследования. 2012. № 9 (часть 1). С. 17–21.

2. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука, 1990.
3. Линькова И. С., Полякова В. О., Кветной И. М. Единый механизм ремоделирования межклеточного матрикса в ткани тимуса и эпифиза при старении // Успехи геронтологии. 2011. Т. 24, № 3. С. 420–422.
4. Литвиненко Г. И., Шурлыгина А. В., Вербицкая Л. В. и др. Суточная динамика клеточного состава тимуса и лимфоузлов мышей в норме, при постоянном освещении и при введении мелатонина // Бюл. экспер. биол. 2005. Т. 140, № 8. С. 181–185.
5. Литвиненко Г. И., Шурлыгина А. В., Гризык О. Б. и др. Взаимоотношения морфофункциональных показателей шишковидной железы и органов иммунной системы у крыс при естественном световом режиме и круглосуточном освещении // Морфология. 2014. Т. 145, вып. 2. С. 26–30.
6. Ширинский В. С., Непомнящих В. М., Леонова М. И. и др. Иммунофармакодинамика и эффективность гормона эпифиза мелатонина у больных atopическим дерматитом // Росс. иммунол. журн. 2008. Т. 2, № 11. С. 221.
7. Ahmad R., Haldar S. Photoperiodic regulation of MT1 and MT2 melatonin receptor expression in spleen and thymus of a tropical rodent *Funambulus pennanti* during reproductively active and inactive phases // Chronobiol. Int. 2010. Vol. 27, № 3. P. 446–462.
8. Borugian M. J., Gallagher R. P., Friesen M. C. et al. Twenty-four-hour light exposure and melatonin levels among shift workers // J. Occup. Environ. Med. 2005. Vol. 47, № 12. P. 1268–1275.
9. Doublea K. L., Dedova V. N., Fedorow H. et al. The comparative biology of neuromelanin and lipofuscin in the human brain // Cell. Mol. Life Sci. 2008. Vol. 65. P. 1669–1682.
10. Esquifino A. I., Pandi-Perumal S. R., Cardinali D. P. Circadian organization of the immune response: A role for melatonin // Clin. Appl. Immunol. Rev. 2004. Vol. 4, № 6. P. 423–433.
11. Guerrero J. M., Reiter R. J. Melatonin-immune system relationships // Curr. Top. Med. Chem. 2002. № 2. P. 167–179.
12. Maharaj D. S., Glass B. D., Daya S. Melatonin: new places in therapy // Biosci. Rep. 2007. Vol. 27, № 6. P. 299–320.
13. Marmorstein A. D., Marmorstein L. Y., Sakaguchi H., Hollyfield J. G. Spectral profiling of autofluorescence associated with lipofuscin, bruch's membrane, and sub-RPE deposits in normal and AMD eyes // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002. Vol. 43, № 7. P. 2435–2441.
14. Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al. Melatonin and female reproduction // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2014. Vol. 40, № 1. P. 1–11.

Поступила в редакцию 09.02.2015

THE CHANGES OF THE INTERRELATIONS OF THE PINEAL GLAND AND THE ORGANS OF THE IMMUNE SYSTEM IN RATS IN RESPONSE TO MELATONIN ADMINISTRATION IN LIGHT REGIME DISTURBANCES

G.I. Litvinenko, O.B. Gritzkyk, Ye. V. Mel'nikova, P.A. Avrorov, M.V. Tenditnik, A.V. Shurlygina, V.A. Trufakin

In this work the correlation analysis was applied to detect the integrated response of the pineal gland (PG) and immunocompetent organs of male Wistar rats in response to administration of melatonin (MT) in light regime disturbances. Animals were kept for 14 days under natural or continuous light (CL). Then for 7 days they received the injections of either 0.9% solution of sodium chloride or MT, after which the rats were decapitated and the mass of their body, PG, thymus and spleen was determined. The lymphocyte subpopulations of the thymus and spleen were studied by flow cytometry. The amount of lipofuscin in PG was assessed by the intensity of autofluorescence in organ frozen sections in 560–600 nm wavelength range. It was found that under the influence of MT, the number of intraorgan correlations in the immune system increased, regardless of the light regime. In animals on CL treated with MT, the number of interorgan connections was reduced, while negative correlations appeared between PG lipofuscin content and cellular composition of the spleen. The synchronizing and adaptogenic effects of MT were most pronounced under conditions of CL.

Key words: *thymus, spleen, melatonin, pineal gland, round-the-clock illumination*

Laboratory of Chronophysiology, RAS Siberian Branch Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Novosibirsk