УДК 612.67.О17.1:577.3:612.438

І. Ф. Лабунець

Вікові зміни циркадних і циркануальних коливань величини імунної відповіді та числа клітин у лімфоїдних органах тварин: можливий зв'язок з факторами тимуса

Исследованы циркадные и циркануальные колебания количества ядросодержащих клеток в тимусе, селезенке и величины иммунного ответа у самцов крыс Вистар и мышей линии СВА/Са разного возраста. У взрослых крыс (6-11 мес) наибольшее количество клеток в тимусе наблюдалось в ночное время суток, тогда как селезенки - в дневное. У молодых (3 мес) мышей пик числа тимоцитов и спленоцитов регистрировался осенью и весной соответственно, а титр (log_2) гемолизинов после иммунизации эритроцитами барана осенью был в 16 раз выше, чем весной. Между ритмическими изменениями количества клеток в тимусе и селезенке, с одной стороны, и между последними и титром тимического сывороточного фактора (ТСФ), с другой, существует корреляционная связь. С возрастом (с 4 мес у мышей и с 17 мес у крыс) уменьшаются масса органа и амплитуда не только ночного и осеннего пика числа клеток в тимусе и масса органа, но и титра гемолизинов осенью. Наблюдается смещение акрофазы показателей на другие сезоны года. У старых животных ритм большинства показателей становится монотонным. При старении изменяется характер внутрисистемных связей (появляются новые, ослабевают и исчезают существующие во взрослом организме). У мышей, длительно (в течение 18 мес) получавших тималин, число клеток в тимусе и селезенке не изменяется, но растет титр ТСФ и появляется "осенний" пик титра гемолизинов.

ВСТУП

Ритмічність організації фізіологічних процесів за часом є важливою рисою, притаманною живому організму [1, 11]. В останні роки все більше уваги приділяється вивченню хронобіологічних принципів функціонування імунної системи, а саме механізмів її регуляції.

Існує думка, що основним синхронізатором циркадної програми багатьох функцій організму, в тому числі й імунної системи, є нейроендокринні фактори [10, 25]. Так, встановлено вплив гормонів епіфіза та кори надниркових залоз на циркадні коливання деяких імунологічних показників.

Разом з тим процеси, які відбуваються в імунній системі, в першу чергу віддзеркалюють внутрішньосистемні відносини між клітинним складом і функцією її органів [3, 10]. Слід звернути увагу на можливість зв'язку ритмічності коливань цих показників у тимусі та селезінці. Відомо, що в останній розвивається імунна відповідь, сила якої зменшується у тварин з видаленим тимусом, оскільки тимус, як центральний орган імунної системи, виконує не тільки цитокринну, але й ендокринну функції. У дорослому організмі вміст деяких гормонів залози (тимічний сироватковий фактор - ТСФ; тимозин-α1) ритмічно змінюється [19, 21]. Важливо, що гормони тимуса впливають саме на ті процеси в імунній системі (міграція, проліферація, диференціація лімфоїдних клітин), циркадні взаємовідносини яких визначають вміст лімфоцитів у її органах [3, 10].

© І. Ф. Лабунець

З віком змінюється не лише ендокринна функція тимуса, але й її ритм [18, 19]. Встановлено порушення ритмічних коливань показників стану периферичної ланки імунної системи при старінні [15, 25]. У старих мишей характер зв'язків між кількістю тимоцитів і спленоцитів стає іншим і зменшується сила імунної відповіді на чужерідний антиген [2, 14, 16].

Мета нашої роботи - дослідити у тварин різного віку особливості циркадних і циркануальних коливань величини імунної відповіді, кількості клітин у лімфоїдних органах, маси останніх, а також оцінити можливість впливу на них тимічних факторів.

МЕТОДИКА

Експеримент був проведений на 9 дорослих (11 міс), 10 старіючих (17 міс) і 12 старих (27 міс) самцях щурів Вістар , а також на 216 молодих, дорослих (3-12 міс) та 102 старих (22-24 міс) самцях мишей лінії СВА/Са (розплідник Інститут геронтології АМН України).

Для дослідження циркадних ритмів імунної системи щурів їх перед дослідом тримали у спеціальній кімнаті з фіксованим світловим режимом 12:12 (вмикання світла з 7.00 до 19.00) протягом двох тижнів. За цей період відбувається стабілізація багатьох ритмів організму відносно заданого режиму освітлення [24] . Кров у щурів брали під тіопенталовим наркозом у денний (14.00) та нічний (2.00) час доби.

Дослідження циркануальних коливань імунних показників проводили у мишей, яких утримували за умов природнього освітлення. Число клітин у тимусі та селезінці визначали протягом всіх сезонів року. Величину імунної відповіді оцінювали у весняний та осінній періоди року, для чого частину тварин різного віку (n=61) імунізували 3%-ю суспензією еритроцитів барана (ЕБ). Усіх мишей декапітували під ефірним наркозом вранці (10.00-11.00).

Для вивчення впливу тимуса на сезонні коливання імунологічних показників частина 4-місячних мишей, починаючи з весняного або осіннього періодів року, отримувала 0,9 %-й розчин хлориду натрію (n=22) або біологічно активний фактор тимуса тималін (n=24). Встановлено, що останній позитивно впливає на структуру та ендокринну функцію органа у тварин з імунодефіцитом [3]. Разова доза тималіну становила 0,5 мг на 100 г. Препарати вводили підшкірно курсами, які включали 5 ін'єкцій двічі на тиждень, всього 6 курсів. Інтервал між курсами 2 - 3 міс. Через 2 міс після останньої ін'єкції препаратів, у весняний або осінній періоди відповідно року 22-місячних мишей декапітували, попередньо імунізувавши частину тварин кожної групи ЕБ (n =26).

У тварин за титром ($\log_2$) ТСФ оцінювали ендокринну функцію тимуса [12]. Метод базується на здатності гормону відновлювати чутливість спонтанних розеткоутворюючих клітин (РУК) селезінки дорослих тварин з видаленим тимусом до антитимоцитарної сироватки. Титром ТСФ вважали останнє розведення сироватки, яке викликає 50%-ну редукцію числа РУК відносно контролю.

У тварин вимірювали масу лімфоїдних органів, а за відношенням маси (грам) тимуса та селезінки до маси тіла (грам) розраховували величину тимусного та селезінкового індексу (ТІ та СІ) відповідно. Загальну кількість клітин у лімфоїдних органах визначали вилученням із органів усіх лімфоцитів та їх підрахунку в клітинній суспензії в камері Горяєва з використанням 0,1%-го розчину трипанового синього.

Величину імунної відповіді оцінювали за титром ($\log_2$) гемолізинів, використовуючи основні принципи методу Mc Gregor і Gowans [22]. Послідовно розведену сироватку спочатку інкубували з 1%-ю суспензією ЕБ, а потім з комплементом морської свинки. Найбільше розведення сироватки, яке викликало гемоліз ЕБ, вважали за титр гемолізинів.

Цифрові результати обробляли статистично за допомогою критерію t Стьюдента та коефіцієнта кореляційного відношення (η) [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження циркадних коливань маси та числа клітин у лімфоїдних органах щурів різного віку наведено в таблиці. Видно, що у дорослих щурів маса тимуса та кількість клітин у ньому вночі збільшуються, а показники селезінки дещо зменшуються. У старіючих щурів маса тимуса знижується відносно значень дорослих тварин незалежно від часу доби майже вдвічі, тоді як для маси селезінки це зменшення не таке виразне. У цих тварин спостерігаються циркадні коливання маси тимуса, але амплітуда нічного підвищення показника порівняно з дорослими тваринами стає дещо меншою. Маса селезінки вночі суттєво зменшується.

У старих щурів маса тимуса та число клітин в ньому ще більше знижується, особливо виразно вночі. При цьому загальний вміст тимоцитів вдень у 6 разів менший, ніж у дорослих тварин, а вночі - вже у 20 разів. Крім того, зникають циркадні коливання показника і навіть спостерігається його деяке зниження вночі. Для маси селезінки та кількості в ній клітин, навпаки, властиве підвищення у цей час доби.

У дорослому організмі впродовж доби між числом клітин у тимусі та селезінці, а також між масою цих органів є кореляція (η = 0,56±0,12 і 0,48±0,11; $P<0,05$ відповідно). Якщо у старіючих тварин між показниками зв'язок ще виявляється (η = 0,52±0,24; $P<0,05$), то у старих - він відсутній (η = 0,32±0,21; $P> 0,05$).

Таким чином, у щурів з віком порушуються циркадні коливання маси лімфоїдних органів, числа клітин у них, а також зв'язок між ними.

Результати досліджень сезонних коливань вмісту клітин у лімфоїдних органах мишей різного віку наведено на рис. 1. У 3-місячних мишей загальне число тимоцитів значно підвищується восени і знижується взимку ($P<0,05$) тоді як кількість спленоцитів найвища весною.

У 4-місячних мишей найбільше число клітин у тимусі спостерігається вже весною,

Циркадні коливання маси та клітинності лімфоїдних органів у самців щурів різного віку при режимі освітлення 12:12 (M±m)

Показник	Дорослі щури	Старіючі щури	Старі щури
	День		
Маса тимуса, г	0,313±0,029 (5)	0,183±0,054 (5)	0,219±0,040(6)
Тимусний індекс, 10^{-3}	0,62±0,07	0,35±0,12	0,47±0,08
Число клітин у тимусі, 10^6	392,6±67,35	-	62,60±21,45**
Маса селезінки, г	1,298±0,054	1,244±0,066	1,119±0,094
Селезінковий індекс, 10^{-3}	3,81±0,52	2,93±0,13	2,56±0,20
Число клітин у селезінці, 10^6	1005,28±204,80	-	615,40±87,75
	Ніч		
Маса тимуса, г	0,646±0,087* (4)	0,321±0,033*** (5)	0,186±0,029** (6)
Тимусний індекс, 10^{-3}	1,68±0,13 *	0,73±0,085***,*	0,47±0,071**
Число клітин у тимусі, 10^6	84,13±47,50*	-	38,95±7,73**
Маса селезінки, г	1,144±0,077	1,065±0,099	1,628±0,037
Селезінковий індекс, 10^{-3}	3,04±0,39	2,42±0,13*	4,12±0,98
Число клітин у селезінці, 10^6	898,50±40,30	-	1161,40±395,60

Примітка. У дужках – кількість тварин.

*$P<0,05$ вірогідність різниць показників вдень та вночі у щурів одного і того ж віку;
**$P<0,01$ вірогідність різниць показників дорослих і старих щурів незалежно від часу доби;
***$P<0,05$ вірогідність різниць показників у старіючих тварин відносно значень дорослих і старих тварин.

а найменше - в осінньо-зимовий періоди року. У мишей цього віку значення цього показника восени нижче, ніж у 3-місячних (P<0,05). Сезонна акрофаза числа спленоцитів залишається незмінною. У 5 міс число клітин у лімфоїдних органах значно збільшується весною та взимку (P<0,05).

У 12-місячних мишей на тлі монотонності коливань кількості клітин у селезінці пік числа тимоцитів реєструється весною (P<0,05), а в інших сезонах він значно менший від значень у 3 – 4-місячних тварин. У старих мишей у всі пори року число тимоцитів ще більше знижується. Є різниця навіть значень 12- і 24-місячних тварин (P<0,05). Максимум значень припадає на весняну пору року. Найбільше зниження числа тимоцитів відносно значень 3-місячних мишей спостерігається восени (у 15 разів). Кількість спленоцитів залишається незмінною впродовж року.

Між сезонними змінами числа тимоцитів і спленоцитів є кореляція. У 3, 4, 12 та 24-місячних тварин η становить 0,91±0,25 (P<0,01), 0,68±0,24 (P<0,01), 0,35±0,15 (P>0,05) та 0,52±0,12 (P<0,05) відповідно.

Результати дослідження вікових змін сезонних коливань титру ($\log_2$) гемолізинів у імунізованих самців мишей лінії СВА/Са наведені на рис 2. Встановлено, що для мишей віком 3 і 4 міс властиве суттєве підвищення титру антитіл восени відносно весняного пе-ріоду (з 7,14±0,45, n =7 до 11,25±0,13, n =8; P <0,05 та з 6,7±0,6, n=9 до 10,25±0,29, n =5; P< 0,05 відповідно). У мишей віком 4 міс восени $\log_2$ вдвічі нижчий, ніж у віці 3 міс (P<0,05). У 5-місячних мишей титр гемолізинів весною та восени становить

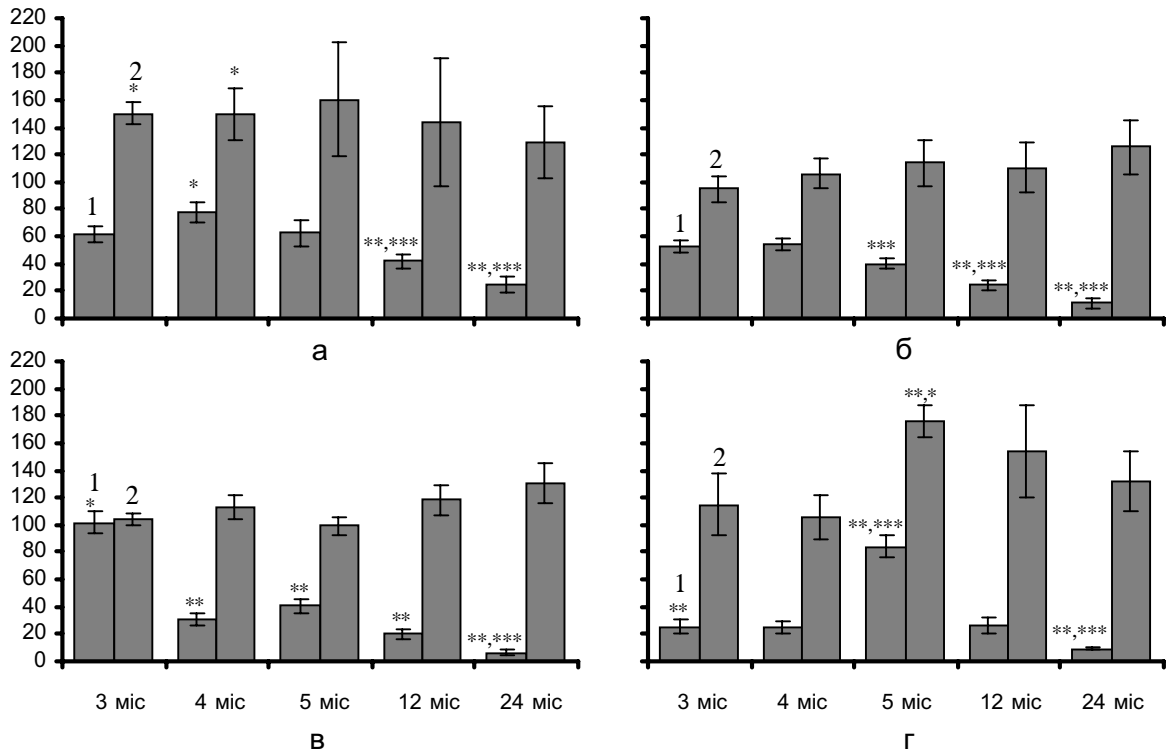

Рис. 1. Зміна загального числа клітин (10^6) у тимусі (1) та селезінці (2) самців мишей лінії СВА/Са різного віку весною - а, літом - б, осінню - в та зимою - г; (M±m).

*P<0,05 вірогідність різниць показників 3- і 4-місячних мишей залежно від сезону; **P<0,05 вірогідність різниць показників тварин різного віку порівняно з 3-місячними; ***P<0,05 вірогідність різниць показників різного віку порівняно з 4-місячними.

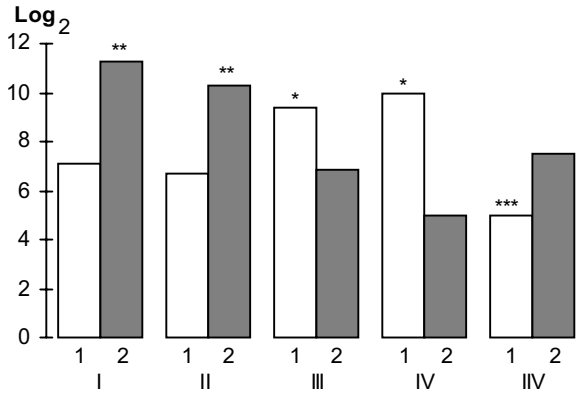

Рис. 2. Титр гемолізинів (log_2) у сироватці крові імунізованних самців мишей лінії СВА/Са різного віку у весняний (1) та осінній (2) періоди року P<0,05. (I – 3 міс, II – 4 міс, III – 5 міс, IV - 12 міс, V – 24 міс). *PIII, IV – PI, II; **PI, II порівняно зі значеннями у тварин більш старшого віку; ***PV – PI, III, IV.

9,37±0,29 (n=8) і 6,88±0,26 (n=8); P<0,05, відповідно, а у 12-місячних - 10,0±0,39 (n=8) і 5,0±0,93 (n=8); P< 0,05 відповідно. У мишей віком 5 і 12 міс показник різко підвищується весною та зменшується восени порівняно з більш молодими тваринами.

У старих мишей титри гемолізинів весною та восени суттєво не відрізняються між собою і складають 5,0±0,7 (n=6) і 7,50±0,91 (n=6) відповідно. Ці показники значно нижчі, ніж у 3, 5 та 12-місячних мишей весною та 3 і 4-місячних тварин восени. У старих мишей титр гемолізинів падає відносно значень 3-місячних тварин більш виразно восени, ніж весною (у 16 та 4 рази відповідно).

Таким чином, для 3-місячних мишей лінії СВА/Са властиві циркануальні коливання числа клітин у лімфоїдних органах та функції останніх. Перші ознаки змін ритму виявляються у 4-місячному віці і характеризуються зменшенням амплітуди і зміщенням акрофази значень показників на інші сезони року. Надалі з віком ці зміни поглиблюються і ритми набувають рис монотонності. При старінні зв'язок між ритмами показників слабшає або зовсім зникає.

Раніше нами було встановлено, що ритмічні коливання ендокринної функції тимуса у тварин мають вікові особливості [6, 8]. Так, у щурів у віці 11,17 та 27 міс титр ТСФ (log2) вдень становив 4,16±0,53, 2,50±0,70 і 1,25±0,32 відповідно, тоді як у нічний час доби 7,30±0,53, 4,70±0,94 та 3,25±0,43 відповідно. Якщо у дорослих тварин титр тимічного гормону вночі порівняно з таким, але виміряним вдень, підвищується у 8 разів, то у старіючих і старих тварин тільки у 4 рази. При старінні, особливо у віці 27 міс, титр ТСФ зменшується незалежно від часу доби, але більш істотно вночі (вдень та вночі у 8 та 16 разів відповідно). Слід зазначити схожу спрямованість добових коливань титру ТСФ і показників стану тимуса у дорослих тварин, а також їх змін у старіючих. У старих щурів у разі підвищення титру ТСФ вночі, навпаки, збільшується маса селезінки та вміст у ній клітин.

У 3-місячних мишей титр ТСФ весною, влітку, восени та взимку становив 4,50±0,40, 6,88±0,27, 5,70±0,43 і 4,30±0,36 відповідно. У цьому віці значення показника найвищі у літньо-осінній період. У віці 4 міс взимку та весною титр ТСФ не змінюється, тоді як влітку та восени значно зменшується (до 5,23±0,40 та 4,78±0,30 відповідно). У 12-місячних мишей ритм титру ТСФ стає монотонним, а у старих - інвертованим. У останніх показник знижується влітку до 2,55±0,21 і залишається на рівні 3,0 в інші сезони року.

Нами встановлено, що у тварин існує кореляційний зв'язок між коливаннями титру ТСФ і імунологічними показниками. Так, у дорослих щурів η титру ТСФ, з одного боку, та маси тимуса і селезінки, з іншого, становив 0,62±0,20 та 0,58±0,21; P<0,05 відповідно. У віці 17 міс η був 0,59±0,23; P<0,05 та 0,71±0,18; P<0,01 відповідно. У старих щурів кореляція між титром ТСФ та масою селезінки зберігається (η = 0,54±0,22; P<0,05), але зникає щодо маси тимуса (P>0,05).

У 3, 4, 5, 12 та 24-місячних тварин η становить 0,67±0,18, 0,75±0,10, 0,53±0,16, 0,48±0,17; P<0,05 відповідно. Величина титру η ТСФ і числа спленоцитів у цих вікових групах була 0,33±0,21 (P>0,05), 0,62±0,15

(P<0,05), 0,82±0,10 (P<0,05), 0,35±0,19 (P>0,05) відповідно.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що у молодих мишей і дорослих щурів існують внутрішньосистемні зв'язки не лише між ритмічними коливаннями маси, числа клітин і функції лімфоїдних органів, але й між останніми і ритмами ендокринної функції тимуса. Характер співвідношень і зв'язків між коливаннями окремих показників залежить від виду ритму і з віком змінюється (з'являються нові зв'язки, слабшають і зникають ті, що існували у дорослому організмі, виникає десинхронізація ритмів).

Відомо, що в організмі можлива як швидка модуляція активності функціонуючих у даний період часу імунокомпетентних клітин, так і регуляція потенційних можливостей останніх через зміни кількості клітин-попередників, із яких розвиваються всі імунно-компетентні клітини [4, 13]. Гормони тимуса, у тому числі і ТСФ, не тільки безпосередньо впливають на активність імунної системи, але й взаємодіють при цьому з нейроендокринними факторами, які значною мірою і визначають ці відмінності в модуляції функції системи. Тому можливо припустити, що встановлені нами особливості циркадних і циркануальних коливань імунологічних показників частково є проявом їх фазових взаємовідносин з ендокринною функцією тимуса. Так, у добових ритмах збільшення вночі числа клітин у тимусі пояснюється можливістю збільшення міграції Т-клітин-попередників із кісткового мозку в залозу і підвищенням проліферації тимоцитів у цей час доби [10]. Вказані процеси проходять за участю ТСФ, оскільки вони посилюються під його впливом [3, 17]. Не виключено, що такі взаємозв'язки ТСФ і загальної кількості тимоцитів спрямовані на активацію та/або збільшення вмісту регуляторних Т-клітин з хелперними функціями, оскільки в темновий період доби сила імунної відповіді підвищується [10].

Хоча число ядровмісних клітин у селезінці щурів вночі змінюється не так виразно як в тимусі, ці показники кореляційно пов'язані, що може свідчити про певний взаємний вплив лімфоїдних органів протягом доби. Встановлено, що у "спленектомованих" тварин число тимоцитів істотно збільшується [14]. Тимус постачає Т-клітини для селезінки і збільшення кількості клітин у тимусі на тлі зменшення числа спленоцитів частково відображає послаблення міграції лімфоцитів із залози на периферію. Не виключено, що зв'язок між титром ТСФ і числом клітин у селезінці є проявом опосередкованного впливу гормону на показник через зміни клітинного складу тимуса.

У циркануальних ритмах відношення коливань титру ТСФ і загальної кількості клітин у тимусі 3-місячних тварин імовірніше має іншу спрямованість, оскільки їх найбільші величини не збігаються в межах однієї пори року. На наш погляд, різке посилення ендокринної функції тимуса влітку може віддзеркалювати регуляцію залозою потенційних можливостей імунної системи і має "попереджувальний" характер відносно її активації восени. Так, якщо в осінній період у молодих тварин вміст і активність макрофагів, Т-хелперів і сила імунної відповіді зростає, то влітку ці показники суттєво не змінюються або навіть зменшуються [23]. Разом з тим улітку в кістковому мозку збільшується число стромальних клітин-попередників для колоній фібробластів [20]. Це може мати значення для подальшого сезонного диференціювання в органі клітин-попередників для Т-лімфоцитів і гранулоцит-макрофагальних колоній, а також збільшення кількості останніх восени [20]. Вміст стромальних клітин-попередників у кістковому мозку мишей з видаленим тимусом суттєво падає [7].

Водночас у циркануальних коливаннях функцій імунної системи у молодих тварин вплив ТСФ може бути спрямований також на швидку, в межах однієї пори року, активацію її периферичної ланки. Нами встановлено, що у молодих мишей за умов різкого підвищення титру ТСФ у циркуляції після однієї ін'єкції тималіну через 24-48 год функція макрофагів значно активується [5]. Ча-

стка СД8+ клітин серед усіх спленоцитів зменшується вже через 1 год після їх інкубації in vitro з ТСФ у концентрації, яка відповідає значенням титру гормону виміряного у мишей восени [8]. Мабуть, підвищення титру гемолізинів восени пояснюється подвійним впливом ТСФ як на функцію кісткового мозку, так і на кооперативну взаємодію макрофагів і регуляторних Т-клітин. У тварин з дефіцитом гормонів тимуса сила імунної відповіді падає, а титри ТСФ і гемолізинів восени корелюють між собою (η=0,62±0,24; P<0,05).

Слід відмітити, що сезонне посилення імунної відповіді не збігається зі збільшенням числа клітин у селезінці і, навпаки, що, можливо, є проявом певних відносин між кількістю та функцією клітин в органі. Розбіжність значень у сезонах, в яких спостерігалось найбільше число тимоцитів і спленоцитів може бути відображенням скоординованих за часом внутрішньосистемних процесів міграції, проліферації та деструкції клітин [10].

Враховуючи важливість гормонів тимуса для збереження ритмічних коливань функції лімфоїдних органів і числа клітин у них, слід гадати, що вікові зміни ритму ендокринної функції залози є однією зі складових патогенетичної ланки порушень імунологічних показників з віком. При цьому має значення не лише безпосередній вплив гормону тимуса на органи імунної системи, але й вікові особливості його відносин з гормонами епіфіза та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркововозалозної системи [17, 20]. Не виключено, що дія останніх на ритмічні коливання імунної системи реалізується на рівні тимічного епітелію [3, 13]. Хоч зміни циркануального ритму ТСФ спостерігаються вже у дорослих мишей і посилюються з віком, у старих тварин зберігаються прояви циркадних коливань функції тимуса. Це свідчить про важливу адаптаційну роль гормонів тимуса для функціонування імунної системи при старінні, хоча чутливість її органів до впливу факторів залози з віком може змінюватись [5]. Слід зазначити більш виразний і прискорений розвиток вікових змін циркануального ритму титру ТСФ і числа клітин у лімфоїдних органах. Можливо, це пояснюється тим, що циркадний ритм забезпечується більш обширними адаптаційними механізмами [1].

На наступному етапі ми досліджували можливість збереження циркануальних коливань імунологічних показників за допомогою довготривалого введення тималіну. Встановлено, що препарат не впливає істотно на загальне число клітин у тимусі та селезінці і не відновлює характер їх циркануальних коливань. Разом з тим, під дією тималіну титр гемолізинів у імунізованних старих мишей значно підвищується як весною, так і восени і не відрізняється від значень у молодих тварин. При цьому значення показника у старих тварин, що отримали 0,9 %-й розчин хлориду натрію і препарат, склали весною 3,66±0,35 (n=6) і 6,50±0,28 (n=7; P<0,05) та восени 5,50±0,3 (n=6) і 11,67±0,55 (n=7; P<0,05) відповідно.

У механізмі позитивного впливу тималіну на вміст антитіл у крові старих тварин має значення як його безпосередня дія на імунну систему, так і поліпшення ендокринної функції залози [3, 5]. Нами встановлено, що у старих мишей після введення 0,9 %-го розчину хлориду натрію і тималіну титр ТСФ весною становив 4,80±0,43 (n=5) і 7,66±0,89 (n=6; P<0,05) відповідно, а восени – 4,30±0,43 (n=6) і 8,08±0,34 (n=6; P<0,05) відповідно. Крім того, у старих мишей восени після ін'єкції тималіну підвищується фагоцитарна активність перитонеальних макрофагів і зменшується вміст СД8+клітин у селезінці [5, 8]. Ці результати є ще одним підтвердженням не тільки лабільності вікових змін ендокринної функції тимуса і можливості її активації у старому організмі, але й регуляторного характеру послаблення антитілоутворення при старінні.

Разом з тим, слід зазначити, що у старих мишей після ін'єкцій тималіну різниця між титром антитіл восени та весною більш виразна, ніж у молодих і становить 64 та 16

разів відповідно, в основному внаслідок значного підвищення значень восени. Це може частково пояснюватися відсутністю сезонних коливань титру ТСФ у таких тварин і змінами вмісту глюкокортикоїдів, які впливають на силу та специфічність імунної відповіді на чужорідний антиген [4, 8, 13]. Тому одночасне або самостійне використання факторів, які діють на нейроендокринний баланс старіючого організму може більш позитивно вплинути на сповільнення вікових змін цирканнуального ритму імунної системи. Такі властивості значною мірою мають фактори епіфіза, які сповільнюють формування вікових змін циркадних взаємовідносин гормональної функції тимуса та кори надниркових залоз у тварин і зберігають у них різницю між сезонними значеннями титру антитіл [6, 20].

I.F. Labunets

AGE CHANGES OF CIRCADIAN AND CIRCANNUAL FLUCTUATIONS OF FUNCTION AND CELLULARITY OF THE LYMPHOID ORGANS IN ANIMALS: A POSSIBLE RELATION TO THYMIC FACTORS

The 24-hour and seasonal fluctuations of cellularity of thymus and spleen and antibody levels in male CBA/Ca mice and Wistar rats of different ages were investigated. In adult rats (6-11 mo) the peaks of thymus and spleen cellularity were at nights and in the daytime, respectively. In young mice (3 mo) the thymus and spleen cellularity were highest in autumn and spring, respectively. The titer (log2) of hemolysines in autumn was 16 times greater than in spring. Correlations between the rhythmical changes of cellularity of thymus and spleen and between the latter and the factor thymic serique (FTS) titer were found. With age (4 month and onward in mice and 17 months in rats), the peaks of amounts of cells in thymus and of its mass in night and in autumn and of the antibodies titers in autumn were diminished. The displacement of the acrophases of indicers to other seasons was seen. In old animals the rhythm of indices became monotonous. In aging the intrasystemic relations underwent changes (new relation appeared, while the existing ones weakened or disappeared). The chronic (18 mo) administration of thymus preparation thymalin increased FTS titer and promoted the appearance of the peak of antibodies in autumn.

Institute of Gerontology AMS of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ашофф Ю.Обзор биологических ритмов. - В кн.: Биологические ритмы / Под ред.Ю.Ашоффа. - Т. 1. – М.: Мир, 1984. - С. 12-22.
2. Бутенко Г.М. Иммунитет и старение // Імунологія та алергологія-1998. - N 2. - С. 26-29.
3. Иммунобиология гормонов тимуса / Под ред. Ю.А.Гриневича, В.Ф.Чеботарева. - К.: Здоров'я, 1989. – 152 с.
4. Корнева Е.А. Интеграция комплекса исследованных механизмов нейрогуморальной модуляции иммуногенеза с позиций системного подхода. - В кн.: Иммунофизиология / Под ред. Е.А.Корневой. – С.-П., Наука. - 1993. - С. 656-669.
5. Лабунец И.Ф., Терешина О.П., Максюк Т.В. и др. Новые подходы к применению тималина и эпиталамина в стареющем организме // Фарм. вісн. - 1997. - № 1. - С. 45-47.
6 Лабунець І.Ф., Магдич Л.В. Вплив епіталаміну на формування вікових змін циркадних взаємовідносин функції тимуса та кори надниркових залоз у тварин // Ендокринологія. - 1999. - 4, № 2. - С. 250.
7. Лабунец И.Ф., Максюк Т.В., Бутенко Г.М. Влияние биологически активных факторов тимуса на функции костного мозга у взрослых и старых мышей линии СВА/Са // Пробл.старения и долголетия. - 2000. - 9, N 1. - С. 20-27.
8 Лабунець І.Ф., Магдич Л.В., Максюк Т.В., Бутенко Г.М. Фактори тимуса і адаптивні зміни функцій імунної системи у мишей лінії СВА/Са різного віку. - В кн.: Тез. Доп. III Нац. конгресу геронтологів та геріатрів України (Київ, 26-28 вер. 2000 р.). – К., 2000. - С. 160.
9. Лакин Г.Ф. Биометрия. - М.: Высш. школа, 1973. – 343 с.
10. Труфакин В.А., Шурыгина А.В. Циркадная организация нейроэндокринной регуляции иммунного гомеостаза. - В кн.: Иммунофизиология / Под ред.Е.А.Корневой. - С.-П., Наука. - 1993. - С. 465-502.
11. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И.Комарова. - М.: Медицина, 1989. – 400 с.
12. Bach J.F.,Dardenne M., Bach M.A., Demonstration of a circulation thymic hormone in mouse and in man // Transplant. Proc. - 1973. - 1, N 1. - P. 99-104.
13. Besedovsky H.O., del Rey A. Immuneneuroendocrine interactions: facts and hypotheses // Endocrine Reviews. - 1996. - 17, N 1. - P.64-102.

14. Butenko G.M., Andrianova L.F., Kharazi A.I. et al. Interrelations between central and peripheral lymphoid organs in aging. – In.: 4th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology. (Oct. 31 - Nov. 3. 1991). – Yokohama, 1991. - P. 385.
15. Casale G.,P.de Nicola.Circadian rhythms in the aged:a review//Arch.Gerontol.Geriatr. - 1984. - 3, N 4. - P. 267-284.
16. Ginaldi L., Martinis M.D., D"Ostilio A. et al. Immunological changes in the elderly // Aging. Clin. Exp. Res. - 1999. - 11, N 5. - P. 281-286.
17. Goya R.G., Bolognani F. Homeostasis, thymic hormones and aging//Gerontology. - 1999. - 45, N 3. - P. 174-178.
18. Hirocawa K. Immunity and aging // Principles and practice in geriatric medicine / Ed.M.S.G.Parthy. - John Willey and Sons Ltd, 1998. - P. 35-47.
19. Labunets I.F. Age-related biorhythmical dysfunction of the pineal gland, thymus and hypophyseal-adrenal system in healthy subjects // Aging: Immunology and infectious disease. - 1996. - 6, N 3. - P. 167-176.
20. Labunets I., Magdich L., Maksyuk T., Butenko G. The pineal hyperfunction retards the aging disturbanses of immune and endocrine systems circadian rhythms. – In.: 2nd Eur. Congress of biogerontology, (August 25-28, 2000, St-Petersburg). - Advances in Gerontology. – 2000. -5. - P. 63-64.
21. Mc Gillis J.P., Hall N.R., Goldstein A.L.Circadian rhythms of thymosin- α1 in normal and thymectomized mice // J.Immunol. - 1983. - 131, N 1. - P. 148-151.
22 Mc Gregor D.D., Gowans J.L. The antibody response of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct // J.Exp.Med. - 1963. - 118, N 2. - P. 303-308.
23. Melnikov O.F., Nicolsky I.S., Dugovskay L.A. et al. Seasonal aspects of immunological reactivity of the human and animal organism // J. Hygiene, Epidemiol. and Immunol. - 1987. - 31, N 2. - P.225-230.
24. Reiter R.J. Pineal function during aging: attenuation of the melatonin rhythm and its neurobiological consequences // Acta Neurobiol. Exp. - 1994. - 54 (Suppl.). - P.31-39.
25. Touitou Y., Bogdan A., E.Haus, Touitou C. Modifications of circadian and circannual rhythma with aging // Exp. Gerontol. - 1997. - 32. - N4/5. - P.603-614.

Ін-т геронтології АМН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 18.10.2000