

На правах рукописи



НАРВИШ Лариса Валентиновна

**ОРГАНИЗАЦИЯ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ СОДЕРЖАНИЯ
КАТЕХОЛАМИНОВ В СЕЛЕЗЕНКЕ, ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЕ
И МИЕЛОГРАММЫ ПРИ ГИПО- И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ
(экспериментальное исследование)**

03.00.13 – Физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Работа выполнена в Ставропольском государственном университете

Научный руководитель: доктор биологических наук
Джандарова Тамара Исмаиловна

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор
Мещеряков Федор Александрович
доктор биологических наук
Кондратенко Елена Игоревна

Ведущая организация: Институт возрастной физиологии РАО
(Москва)

Защита диссертации состоится 27 декабря 2006 года в 10 часов на заседании диссертационного совета ДМ 212.256.04. при Ставропольском государственном университете по адресу: 355009, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1, корпус 2, аудитория 506.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ставропольского государственного университета по адресу: 355009, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.

Автореферат разослан «25» ноября 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук



Т.И. Джандарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Как известно, иммунная система является одной из важнейших адаптационных систем организма (Дмитриев Д.А., Румянцева Е.Г., 2002). При воздействии различных неблагоприятных факторов, даже таких, как дестабилизация минерального обмена, гормонального баланса нарушается строение органов иммунной системы, изменяется обычное, нормальное взаимоотношение иммунокомпетентных клеток, содержание биогенных аминов и других биологически активных веществ (Бородюк Н.Р., 2003). Показана организующая и координирующая функция нейроэндокринной системы в формировании и реализации стресс-реакции со стороны кроветворной ткани (Зимин Ю.И., Хаитов Р.С., 1975; Гольдберг Е.Д., Дыгай А.Л., Хлусов И.А., 1997), основополагающим моментом которой признается наличие прямого и опосредованного через факторы гемопозиндуцирующего микроокружения нейрогормонального контроля процессов деления и созревания гемопозитических клеток (Ястребов А. П., Юшков Б. Г, Большаков В. Н., 1988). В настоящее время можно считать общепринятым положение о наличии в клетках иммунной системы рецепторов к гормонам, нейромедиаторам и нейромодуляторам (Романов О.А., Евстафьев В.В., Филиппович С.С., 1990). В последнее время к этому положению добавились многочисленные данные о наличии рецепторов к иммунным мессенджерам в эндокринных и нервных клетках. Под влиянием катехоламинов происходит активный выход лимфоцитов и гранулоцитов из селезенки. У иммунизированных животных адреналин вызывает селективное высвобождение из этого органа клеток, продуцирующих антитела (Гордон Д.С., Сергеева В.Е., Зеленова И.Г., 1982). Катехоламины выступают в качестве посредников между регуляторами высшего порядка – нервной и эндокринной системами – с одной стороны, и клеточными элементами иммунной системы – с другой (Соловьев Ю.К., 1964; Самохвалов Г.И., 1974; Стручко Г.Ю. и соавт., 2002). Несмотря на кажущуюся изученность эффектов биогенных аминов в организме, их роль в реакциях иммунной адаптации исследована недостаточно (Девойно Л.В., 2003).

Функциям иммунной и нейроэндокринной систем свойственны биологические ритмы активности (Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Летягин А.Ю., Шурлыгина А.В., 1992). Причем хронобиологические параметры функционирования иммунной и нейроэндокринной систем тесно взаимосвязаны, что имеет большое значение для регуляции иммунного статуса и иммунных реакций на организменном уровне (Шурлыгина А.В., Труфакин В.А., Гуштин Г.В., Корнева Е.А., 1999). Однако работ, посвященных временным аспектам нейроиммунных взаимоотношений, крайне мало. В литературе практически отсутствуют и данные о роли ОЩЖ и возможном влиянии гормональных

нарушений, возникающих при их дисфункции на ритмы содержания катехоламинов в тимусе и селезенке и клеточный состав красного костного мозга. Вместе с тем, изучение этих вопросов важно, поскольку воздействие указанных гормонов надпочечников и кальция на соответствующие центральные и периферические органы сопровождается ритмическими процессами, благодаря которым и осуществляется синхронизация, лежащая в основе работы указанных функциональных систем.

Исходя из вышесказанного, изменение обмена кальция может оказаться ведущим механизмом нарушений при гипо- и гиперпаратиреозе, вызывая изменение минерального обмена в клетках (Джандарова Т.И., 2003).

Трудность подобных хронобиологических исследований на человеке требует разработки, постановки и проведения модельных экспериментов на лабораторных животных. Это позволит изучить глубину и многогранность изменений в деятельности иммунных органов, возникающих при нарушении обмена кальция в процессе адаптации организма к смещению режима освещения как десинхронизирующему фактору в условиях нормы и дисфункции ОЩЖ.

Цель работы – изучить особенности организации, перестройки и синхронизации циркадианных ритмов содержания катехоламинов в вилочковой железе, селезенке и миелограммы в процессе адаптации к изменению режима освещения в условиях нормального функционирования ОЩЖ и при экспериментальных гипо- и гиперпаратиреозе.

В соответствии с этим были определены следующие задачи:

1. Изучить особенности организации циркадианных ритмов уровня катехоламинов в вилочковой железе, селезенке и миелограммы в условиях нормально функционирующих ОЩЖ при обычном и измененном световом режиме.

2. Исследовать влияние гипо- и гиперфункции околощитовидных желез на уровень, организацию и перестройку циркадианных ритмов содержания адреналина, норадреналина и дофамина в вилочковой железе и селезенке.

3. Изучить влияние дисфункции околощитовидных желез на клеточный состав и организацию циркадианных ритмов показателей миелограммы при обычном световом режиме и в процессе адаптации к измененному режиму освещения.

4. Исследовать особенности синхронизации циркадианных ритмов содержания катехоламинов в вилочковой железе и селезенке, показателей клеточного состава красного костного мозга в условиях нормального функционирования ОЩЖ и при экспериментальных гипо- и гиперпаратиреозе в условиях обычного и измененного светового режима.

Научная новизна. Получены новые данные, показывающие, что в условиях нормально функционирующих ОЩЖ при обычном световом режиме на-

личие циркадианных ритмов содержания катехоламинов в вилочковой железе и селезенке, лейкоэритробластического соотношения, индексов созревания нейтрофилов и эритрокариоцитов их перестройку в соответствии с новым режимом освещения.

В эксперименте на крысах впервые установлено, что гипо- и гиперпаратиреоз сопровождаются нарушением уровня катехоламинов в иммунных органах, организации их циркадианных ритмов при обычном световом режиме, а после смещения режима освещения – реорганизации их в соответствии с новыми условиями среды. Получен новый фактический материал, показывающий изменение клеточного состава красного костного мозга при дисфункции ОЦЖ. В частности, гипопаратиреоз и вызванная им гипокальциемия нарушают гемопоз в сторону увеличения образования лейкоцитов и снижения числа эритроцитов, а гиперпаратиреоз и вызванная им гиперкальциемия – увеличения образования эритроцитов и снижения числа лейкоцитов. Выявленные при обычном световом режиме циркадианные ритмы показателей миелограммы после изменения режима освещения дезорганизованы. Впервые показано, что нарушение функции ОЦЖ приводит к изменению нормальной синхронизации циркадианных ритмов содержания адреналина, норадреналина и дофамина в вилочковой железе и селезенке, показателей клеточного состава красного костного мозга между собой и со световым датчиком времени как при обычном, так и при смещенном световом режиме, что указывает на возникновение внешнего и внутреннего десинхроноза.

Научно-практическая значимость. Полученные данные углубляют и дополняют представления об особенностях гормонально-метаболических взаимоотношений, механизмов, осуществляющих взаимодействие нервной, эндокринной, иммунной систем и позволяющих говорить о функциональном единстве организма в процессе адаптации организма к изменяющимся условиям среды и о роли ОЦЖ в ритмической организации функций в организме человека и животных. Полученные экспериментальные данные при нарушении обмена кальция в организме указывают на возникновение стойких поломок уровня катехоламинов в вилочковой железе и селезенке, организации их циркадианных ритмов при обычном световом режиме и их адаптивной перестройки после смещения режима освещения в соответствии с новыми условиями среды. Выявленные нарушения сопровождаются изменениями клеточного состава красного костного мозга при дисфункции ОЦЖ – гипопаратиреоз вызывает увеличение образования лейкоцитов и снижение числа эритроцитов, а гиперпаратиреоз – увеличение образования эритроцитов и снижение числа лейкоцитов, а также структуры циркадианных ритмов показателей миелограммы.

Полученные данные представляют интерес с позиции охраны здоровья, поскольку существует достаточно большая группа людей, работающих в

ночную смену, вахтовым методом и т. д. Установленные экспериментальные данные могут стать научным обоснованием для создания норм лабораторных и функциональных показателей и лечь в основу индивидуального «лабораторного паспорта здоровья». Кроме того, практическая значимость определяется и тем, что в настоящее время частота заболеваний ОЩЖ составляет в среднем 25 – 30 на 100 000 населения ежегодно, причем, в 2 раза выше среди женщин, чем среди мужчин. Наиболее подвержен патологии возраст 25 – 50 лет, но отмечается нарастание заболеваемости после 60 лет, особенно среди женщин. На основе полученных данных может быть предложено детальное изучение обмена кальция, уровень которого в крови является результирующим показателем состояния кальцийрегулирующих механизмов и, прежде всего, функции ОЩЖ. Следует также отнестись осторожно к рекомендациям по масштабному и неконтролируемому применению препаратов и биологически активных пищевых добавок, содержащих кальций.

Результаты исследования нашли применение в учебном процессе на кафедре анатомии, физиологии и гигиены человека Ставропольского государственного университета, на кафедре биологии и географии Московского государственного открытого педагогического университета им. М.А. Шолохова. Они включены в программу спецкурса «Биоритмы и их адаптивное значение», в магистерскую программу курса «Общие закономерности адаптации человека» и нашли отражение в курсах лекций по физиологии человека и животных, иммунологии, в дисциплинах специализации «физиология человека и животных».

Положения, выносимые на защиту

1. Гипо- и гиперпаратиреоз и вызванные ими гипо- и гиперкальциемия приводят к существенному изменению уровня катехоламинов в иммунных органах, нарушают организацию их циркадианных ритмов при обычном световом режиме, а после смещения режима освещения нарушают реорганизацию их в соответствии с новым свето-темновым циклом.

2. Гипопаратиреоз и вызванная им гипокальциемия нарушают гемопоэз в сторону увеличения образования лейкоцитов и снижения числа эритроцитов, а гиперпаратиреоз и вызванная им гиперкальциемия – увеличения образования эритроцитов и снижения числа лейкоцитов. Выявленные при обычном световом режиме циркадианные ритмы показателей миелограммы после изменения режима освещения дезорганизованы.

3. Нарушение функции ОЩЖ приводит к появлению хронобиологического дефекта, выражающегося в изменении нормальной синхронизации циркадианных ритмов содержания адреналина, норадреналина и дофамина в

вилочковой железе и селезенке, клеточного состава красного костного мозга между собой и со световым датчиком времени как при обычном, так и при смещенном световом режиме, что указывает на возникновение внешнего и внутреннего десинхроноза.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы докладывались на внутривузовских научно-практических конференциях (Ставрополь, 2003–2006), XI Международном симпозиуме «Эколого-физиологические проблемы адаптации» (Москва, 2003), II Международном симпозиуме «Проблемы ритмов в естествознании» (Москва, 2004), Межрегиональной конференции «Физиологические проблемы адаптации» (Ставрополь, 2003).

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 8 работ.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с изложением результатов исследования, обсуждения собственных результатов, заключения, выводов, библиографического указателя, включающего 137 отечественных и 28 иностранных источников. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц и 39 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на взрослых белых лабораторных крысах линии Вистар, полученных из Рапполово (Санкт-Петербург). Всего использовано 864 крысы. На 432 крысах поставлены основные эксперименты, 432 крысы служили донорами ОЩЖ. При работе с крысами полностью соблюдали международные принципы Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

Гипопаратиреоз создавали удалением ОЩЖ путем электрокоагуляции, а гиперпаратиреоз – трансплантацией под кожу шеи 3 пар дополнительных ОЩЖ от крыс-доноров. Контролем служили ложнооперированные и интактные крысы. Анализ данных показал, что ложная операция, которая заключалась в небольшом разрезании кожи шеи и проведении манипуляций как при пересадке или удалении околощитовидных желез без соответствующей операции, не оказывает существенного влияния на изучаемые функциональные показатели, а также на организацию и перестройку их циркадианных ритмов. Поэтому в дальнейшем сравнение показателей у крыс с экспериментальными гипо- и гиперпаратиреозом проводили с соответствующими данными интактных животных, которые и служили контролем.

Вначале все животные содержались при обычном световом режиме (12С:12Т), затем проводили смещение освещенности на 10 ч (10Т:14С). Ис-

следуемые показатели определяли методом временных серийных срезов (Карп В.П., Катинас Г.С., 1989, 1997) через каждые четыре часа: в 10, 14, 18, 22, 2 и 6 часов при обычном световом режиме и через 1, 2 и 3 недели после изменения режима освещения.

В вилочковой железе и селезенке определяли суточную динамику содержания адреналина, норадреналина и дофамина (Матлина Э.Ш., 1964; Коган Б.М., Нечаев Н.В., 1979). Для исследования клеточного состава красного костного мозга извлекали пунктат и готовили мазки-отпечатки. Полученные мазки-отпечатки красного костного мозга фиксировали этиловым спиртом, затем окрашивали азур-эозином по Романовскому–Гимзе, после чего проводили цитологическое исследование в микроскопе с иммерсионной системой. После определения клеточного состава красного костного мозга вычисляли лейкоэритробластическое соотношение, индекс созревания нейтрофилов и индекс созревания эритрокариоцитов.

Данные обрабатывались на компьютере с использованием t-критерия Стьюдента и «Косинор-анализ» – для расчета амплитуды и акрофазы циркадианных ритмов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Циркадианные ритмы содержания катехоламинов в вилочковой железе. У интактных крыс при обычном световом режиме выявлены четкие циркадианные ритмы катехоламинов в вилочковой железе с максимумом их функций в светлое время суток. Причем, развертывание циркадианных ритмов происходило последовательно: акрофаза дофамина приходилась на 11,8 ч, норадреналина – на 19,5 ч, адреналина – на 21 ч. После изменения режима освещения ритмы содержания адреналина и дофамина в вилочковой железе начинают перестраиваться, а акрофаза уровня норадреналина существенно не меняла свое положение. Следовательно, к концу третьей недели адаптивная перестройка циркадианных ритмов содержания катехоламинов в железе еще в полной мере не завершается.

У крыс с гипо- и гиперпаратиреозом существенно изменялись уровень и суточная динамика содержания катехоламинов в вилочковой железе. В условиях гипопаратиреоза при обычном световом режиме уровень катехоламинов в вилочковой железе был достоверно выше, а после изменения режима освещения – достоверно ниже по сравнению с контролем. Однако в конце второй и третьей недель нового свето-темнового цикла содержание адреналина в железе у этих животных повышалось. У крыс с гиперпаратиреозом содержание адреналина, норадреналина и дофамина в вилочковой железе при обычном световом режиме достоверно выше по сравнению с аналогич-

ными показателями контрольных животных. После изменения режима освещения уровень адреналина в железе достоверно снижается и повышается снова в конце третьей недели. Содержание норадреналина на первой неделе нового режима остается на высоком уровне, а на второй и третьей неделях существенно снижается. Изменение режима освещения приводит вначале к снижению уровня дофамина в вилочковой железе, на второй неделе – к повышению, а к концу третьей недели – снова к снижению по сравнению с показателями контрольных крыс. Циркадианные ритмы содержания катехоламинов в вилочковой железе у крыс обеих экспериментальных групп были дезорганизованы уже при обычном световом режиме – положение их акрофаз значительно отличались от показателей контрольных животных. После изменения режима освещения рассогласование ритмов катехоламинов в вилочковой железе у экспериментальных животных между собой и режимом освещения усиливается.

Циркадианные ритмы содержания катехоламинов в селезенке. При обычном световом режиме у интактных крыс выявлены четкие циркадианные ритмы содержания адреналина и дофамина в селезенке с максимумом их функций в светлое время, норадреналина – в темное время суток. После изменения режима освещения ритмы содержания адреналина, норадреналина и дофамина в вилочковой железе перестраиваются, хотя реорганизация ритма норадреналина в полной мере еще не завершается.

У крыс, как с гипо-, так и гиперпаратиреозом концентрация адреналина в селезенке была достоверно выше по сравнению с контролем на протяжении всего эксперимента. Уровень же норадреналина и дофамина в селезенке у животных с гиперпаратиреозом был достоверно выше, чем у контроля при обычном режиме освещения и значительно снижался после изменения светового режима. У крыс гиперпаратиреозом уровень норадреналина в селезенке существенно не изменялся, а дофамина – был значительно выше при обычном и ниже при измененном световом режиме. Циркадианные ритмы содержания катехоламинов в селезенке у крыс обеих экспериментальных групп были дезорганизованы уже при обычном световом режиме. После изменения режима освещения рассогласование ритмов катехоламинов в селезенке у экспериментальных животных между собой и режимом освещения усиливается.

Циркадианные ритмы клеточного состава красного костного мозга. У интактных крыс при обычном световом режиме выявлен четкий циркадианный ритм лейкоэритробластического соотношения с акрофазой в светлое время суток, который после изменения режима освещения перестраивается в соответствии с новыми условиями среды на первой же неделе, однако к концу третьей недели акрофаза возвращается в свое исходное положение. Максимум индекса созревания нейтрофилов при обычном ре-

жиме освещения установлен в темное время суток, циркадианный ритм его слабо выражен, но после изменения режима освещения он организуется и перестраивается в соответствии с новым чередованием света и темноты. Максимальные значения индекса созревания эритрокариоцитов выявлены также в темное время суток, циркадианный ритм которого после изменения светового режима перестраивается в соответствии с новым светотемновым циклом.

У крыс с гипопаратиреозом клеточный состав красного костного мозга характеризовался достоверно высокими значениями лейкоэритробластического соотношения и низким индексом созревания нейтрофилов на протяжении всего эксперимента по сравнению с контролем. Индекс созревания эритрокариоцитов у них при обычном световом режиме был достоверно ниже, а после изменения режима освещения достоверно выше, чем у контрольных животных. Выявленные изменения клеточного состава красного костного мозга, возможно, указывают на то, что в условиях гипофункции околотитовидных желез наблюдается высокое содержание в нем молодых незрелых форм нейтрофилов, в отличие от контрольных животных. При этом у этих животных индекс созревания эритрокариоцитов в условиях обычного светового режима существенно снижен за счет увеличения молодых клеток, а после изменения режима освещения наблюдается подавление эритропоза – данный индекс существенно снижен за счет снижения числа молодых клеток. По результатам косинор-анализа выявлены циркадианные ритмы лейкоэритробластического соотношения и индекса созревания нейтрофилов, а ритм индекса созревания эритрокариоцитов недостоверен. После изменения режима освещения ритмы всех изучаемых индексов дезорганизованы, а на второй и третьей неделях нового режима освещения они близки разрушению.

В условиях экспериментального гиперпаратиреоза средние значения лейкоэритробластического соотношения в красном костном мозге были существенно снижены на протяжении всего эксперимента. При этом выявлен его циркадианный ритм, акрофаза которого в отличие от контрольных животных приходится на начало светлого периода суток, однако после изменения режима освещения он не перестраивается. Индекс созревания нейтрофилов у них был достоверно выше по сравнению с контролем при обычном световом режиме, а в новых условиях светотемнового цикла его уровень значительно снижается. Индекс созревания эритрокариоцитов при обычном световом режиме достоверно выше, чем у контроля. Изменение режима освещения вначале приводит к снижению данного индекса, а на второй и третьей неделях – достоверному увеличению его значений по сравнению с показателями интактных животных. Выявленные изменения позволяют предполагать гиперплазию красного ростка костного мозга – лейкоэритробластическое со-

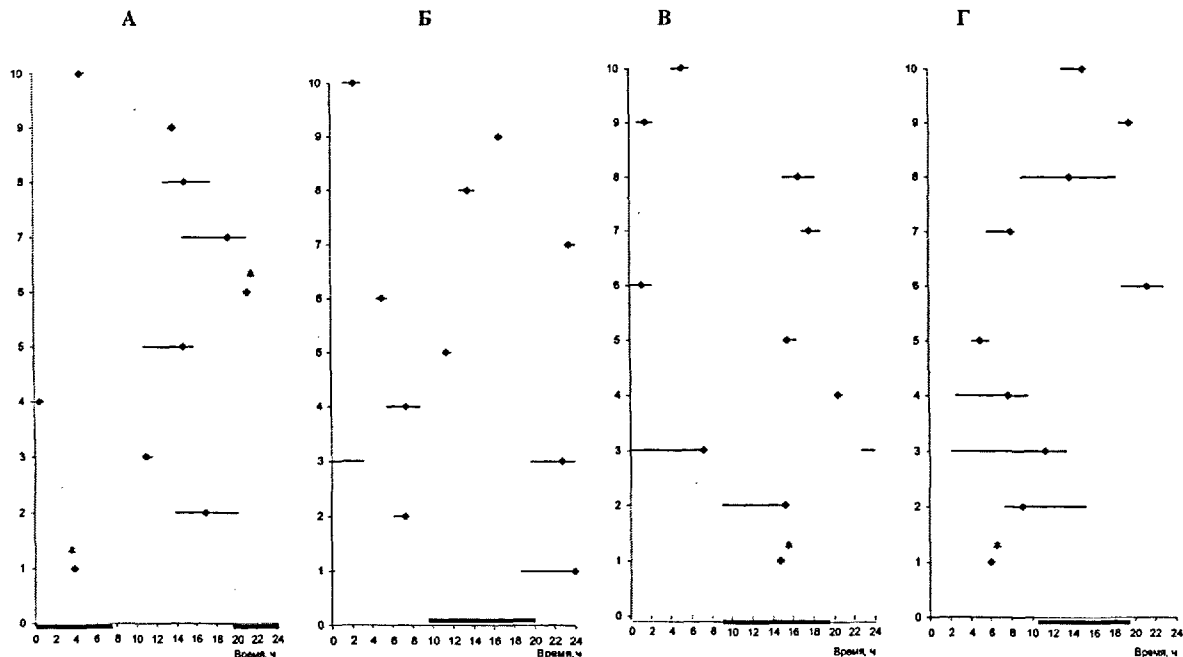


Рисунок 2. Акрофазы циркадианных ритмов показателей физиологических функций у крыс с гипопаратиреозом

А- обычный световой режим; после смещения режима освещения: Б- через одну неделю; В- через 2 недели; Г- через 3 недели

10-общий кальций в плазме крови; 9- Адреналин в вилочковой железе; 8- норадреналин в вилочковой железе; 7- дофамин в вилочковой железе; 6- адреналин в селезенке; 5- норадреналин в селезенке; 4- дофамин в селезенке; 3- индекс лейко/ эритро в мазках красного костного мозга; 2- индекс созревания нейтрофилов в мазках красного костного мозга; 1- индекс созревания эритробластов в мазках красного костного мозга. Горизонтальные линии - доверительные интервалы акрофаз.

— Темная фаза суток; *— ритм разрушен

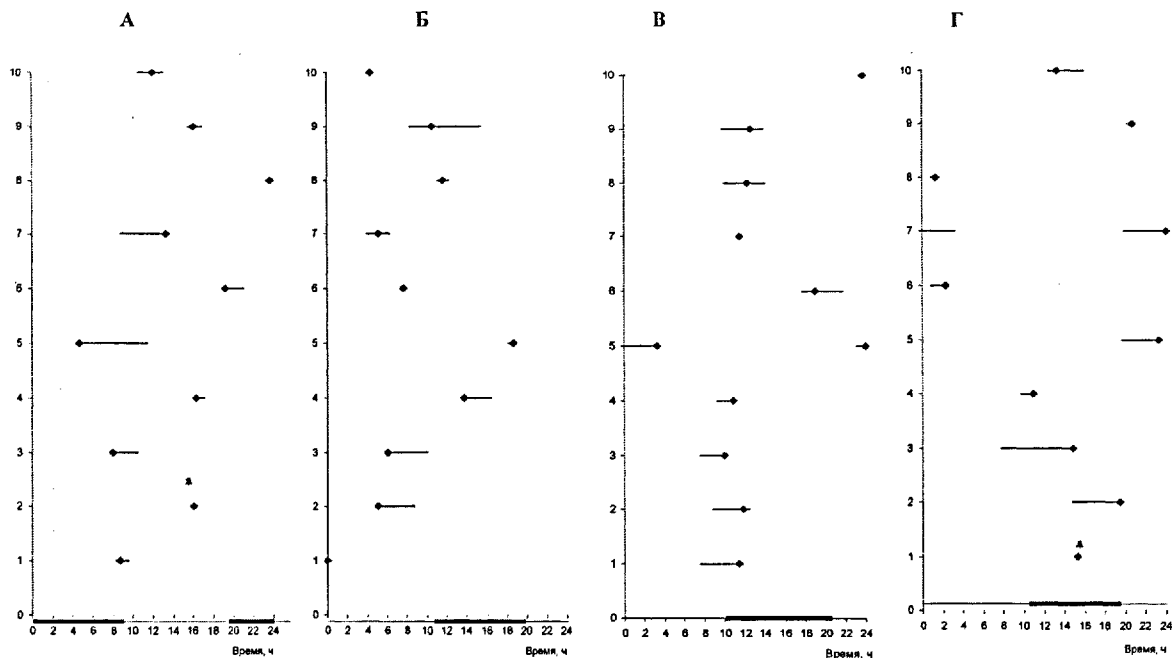


Рисунок 3. Акрофазы циркадианных ритмов показателей физиологических функций у крыс с гиперпаратиреозом
 А- обычный световой режим; после смещения режима освещения: Б- через одну неделю; В- через 2 недели; Г - через 3 недели
 10-общий кальций в плазме крови; 9- Адреналин в вилочковой железе; 8- норадреналин в вилочковой железе; 7- дофамин в вилочковой железе; 6- адреналин в селезенке; 5- норадреналин в селезенке; 4- дофамин в селезенке; 3- индекс лейко/ эритро в мазках красного костного мозга; 2- индекс созревания нейтрофилов в мазках красного костного мозга; 1- индекс созревания эритробластов в мазках красного костного мозга. Горизонтальные линии - доверительные интервалы акрофаз.

_____ Темная фаза суток; * — ритм разрушен

в вилочковой железе, селезенке, лейкоэритробластического соотношения, индексов созревания нейтрофилов и эритрокариоцитов в красном костном мозге. В частности, существенно нарушается их согласованность между собой и со световым режимом, которые еще больше усугубляются после смещения режима освещения. При этом наиболее существенные изменения наблюдаются у крыс с гиперпаратиреозом, у которых внутренняя связь между показателями содержания общего кальция в крови, содержания катехоламинов в вилочковой железе и селезенке, клеточного состава красного костного мозга сведена к минимуму, а изменение режима освещения еще больше отдаляет их согласованность между собой и со световым датчиком времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные материалы убедительно показывают, что в условиях нормального функционирования ОЦЖ при обычном световом режиме содержание катехоламинов в вилочковой железе и селезенке, лейкоэритробластического соотношения, индексов созревания нейтрофилов и эритрокариоцитов имеют выраженную циркадианную периодичность. При этом синхронность циркадианных ритмов является отражением адаптации к условиям среды и свидетельствует о нормальном физиологическом состоянии организма. После изменения режима освещения суточные ритмы большинства изучаемых показателей перестраиваются в соответствии с новыми условиями среды.

Гипо- и гиперпаратиреоз и вызванные ими гипо- и гиперкальциемия сопровождаются существенным изменением уровня катехоламинов в иммунных органах и значений показателей миелограммы. При этом гипопаратиреоз нарушает гемопоэз в сторону увеличения образования лейкоцитов и снижения числа эритроцитов, а гиперпаратиреоз – увеличения образования эритроцитов и снижения числа лейкоцитов. Кроме того, в условиях гипо- и гиперпаратиреоза циркадианные ритмы изучаемых показателей рассогласованы между собой и со световым режимом, что свидетельствует о дезадаптации и развитии патологических состояний в организме. Дисфункция ОЦЖ приводит к появлению хронобиологического дефекта, выражающегося в изменении нормальной синхронизации циркадианных ритмов содержания адреналина, норадреналина и дофамина в вилочковой железе и селезенке, показателей клеточного состава красного костного мозга между собой и со световым датчиком времени как при обычном, так и при смещенном световом режиме, что указывает на возникновение внешнего и внутреннего десинхроноза.

Полученные данные и анализ литературы позволяют считать, что ведущим механизмом нарушения уровня функционирования и ритмической организации центральных и периферических иммунных органов при дисфункции ОЦЖ, несомненно, является изменение уровня кальция в клетках, связанное с гипо- или гиперкальциемией во внеклеточной среде и перераспределением его между кровью и органами. Еще задолго до того, как была установлена универсальная роль ионов кальция в опосредовании действия различных митогенных стимулов на клетки, стали известны факты о том, что на процессы гемопоза в костном мозге влияют изменения концентрации кальция в крови. Кальций, как универсальный вторичный мессенджер регулирует, например, активацию, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов. Нарушения же кальциевого обмена, как следует из наших данных, значительно изменяет уровень катехоламинов в иммунных органах – ионы кальция необходимы для синтеза и секреции катехоламинов как в надпочечниках, так и нервных окончаниях, а как видно из обзора литературы, в лимфоидных органах широко представлены симпатический отдел вегетативной нервной системы и катехоламины, выделяемые нервными окончаниями. Полученные данные указывают на разобщение процессов кроветворения, усиливающиеся или ослабляющиеся по мере изменения концентрации катехоламинов. При этом снижается пластичность механизмов гемопоза и циркадианных ритмов показателей клеточного состава красного костного мозга в процессе адаптации к изменению режима освещения. Это в свою очередь может обуславливать срыв компенсаторно-приспособительных процессов при воздействии стресс-факторов. Изучение особенностей синхронизации циркадианных ритмов содержания катехоламинов в вилочковой железе и селезенке, миелограммы показало, что в условиях нарушения обмена кальция можно говорить о разрушении позитивной причинно-следственной взаимосвязи ОЦЖ и иммунной системы, характерной для стресс-реакции. Таким образом, изменения параметров иммунной системы при дисфункции ОЦЖ, могут свидетельствовать о развитии и внешнего, и внутреннего десинхроноза и изменении структурно-функциональных параметров центральных и периферических органов иммунной системы при нарушении светового режима.

ВЫВОДЫ

1. У интактных крыс при обычном световом режиме выявлены циркадианные ритмы содержания катехоламинов в вилочковой железе и селезенке с максимумом их функций в светлое время суток. После изменения режима освещения ритмы содержания адреналина, норадреналина и дофамина в

иммунных органах перестраиваются, хотя реорганизация ритма в полной мере еще не завершается.

2. У интактных крыс при обычном световом режиме выявлены четкие циркадианные ритмы лейкоэритробластического соотношения с акрофазой в светлое время, индексов созревания нейтрофилов и эритрокариоцитов с акрофазой в темное время суток. При изменении светового режима циркадианные ритмы показателей миелограммы перестраивались на первой же неделе в соответствии с новыми условиями среды.

3. В условиях гипо- и гиперпаратиреоза содержание катехоламинов в вилочковой железе и селезенке при обычном световом режиме достоверно увеличивалось по сравнению с контролем. Изменение светового режима сопровождалось вначале значительным снижением, а к концу третьей недели – повышением уровня катехоламинов в вилочковой железе и селезенке у крыс с гипопаратиреозом и адреналина у крыс с гиперпаратиреозом. Уровень норадреналина и дофамина в вилочковой железе при гиперпаратиреозе снижался к концу третьей недели нового свето-темного цикла.

4. У крыс как с гипо-, так и с гиперпаратиреозом амплитудно-фазовые нарушения циркадианные ритмы содержания катехоламинов в вилочковой железе и селезенке наблюдались уже при обычном световом режиме. После изменения режима освещения у экспериментальных животных рассогласование ритмов катехоламинов между собой и режимом освещения усиливалось.

5. У крыс с гипопаратиреозом миелограмма характеризовалась высокими значениями лейкоэритробластического соотношения и низким индексом созревания нейтрофилов на протяжении всего эксперимента по сравнению с контролем. Индекс созревания эритрокариоцитов при обычном световом режиме был достоверно ниже, а после изменения режима освещения достоверно выше, чем у контрольных животных. Выявленные изменения указывают на высокое содержание в красном костном мозге молодых незрелых форм нейтрофилов. В условиях экспериментального гиперпаратиреоза значения лейкоэритробластического соотношения были существенно снижены на протяжении всего эксперимента. Индексы созревания нейтрофилов и эритрокариоцитов были достоверно выше по сравнению с контролем при обычном световом режиме. Изменение режима освещения сопровождается снижением значений данных индексов, а на второй и третьей неделях – увеличением величины индекса созревания эритрокариоцитов.

6. Выявлены циркадианные ритмы лейкоэритробластического соотношения и индексов созревания нейтрофилов и эритрокариоцитов в условиях гипо- и гиперпаратиреоза при обычном световом режиме, однако они были дезор-

ганизованы между собой и с режимом освещения. После изменения режима освещения ритмы всех показателей миелограммы также дезорганизованы, а на второй и третьей неделях нового режима освещения они близки разрушению.

7. У интактных крыс циркадианные ритмы катехоламинов в иммунных органах и показателей миелограммы синхронизированы между собой и с режимом освещения. При изменении режима освещения вначале ритмы катехоламинов дезорганизованы, а к концу третьей недели синхронизируются между собой и с режимом освещения. Гипо- и гиперпаратиреоз сопровождаются существенными нарушениями в синхронизации циркадианных ритмов содержания катехоламинов в вилочковой железе, селезенке, лейкоэритробластического соотношения, индексов созревания нейтрофилов и эритрокариоцитов в красном костном мозге уже в условиях обычного светового режима, что еще больше усугубляются после смещения режима освещения. При этом наиболее существенные изменения выявлены у крыс с гиперпаратиреозом.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Сашков В.А., Поддубная Т.С., Нарвыш Л.В. Влияние гипопаратиреоза на формирование реакции пассивного избегания у крыс // Экология. Культура. Образование. -Ставрополь. -2003. -Выпуск 9. -С. 18-21.

2. Сашков В.А., Поддубная Т.С., Нарвыш Л.В. Циркадианные ритмы поведения крыс с экспериментальным гиперпаратиреозом // Мат. межрегион. конф. «Приоритеты экологии и культуры в образовании». -Ставрополь. 2003. -С. 76.

3. Юшкова Л.Н., Джандарова Т.И., Белан О.А., Нарвыш Л.В. Особенности суточной динамики гематологических показателей при экспериментальном гипопаратиреозе // Мат. XI Междунар. симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации». -Москва.: РУДН. -2003. -С. 648-649.

4. Джандарова Т.И., Нарвыш Л.В. Циркадианные ритмы содержания катехоламинов в крови при нарушении обмена кальция // Мат. межрегион. конф. «Физиологические проблемы адаптации». -Ставрополь. -2003. -С. 176-179.

5. Юшкова Л.Н., Нарвыш Л.В., Джандарова Т.И. Суточная динамика общего кальция, количества эритроцитов и гемоглобина в крови при изменении режима освещения в условиях гиперпаратиреоза // Мат. второго междунар. симпозиума «Проблемы ритмов в естествознании». -Москва.: РУДН. -2004. -С. 508-410.

6. Нарвыш Л.В. Суточная динамика содержания катехоламинов в селезенке и вилочковой железе при гипопаратиреозе в условиях обычного светового режима // Альманах «Новые исследования». -М.: «Вердана». 2004. -№ 1-2. -С. 277-278.

7. Нарвыш Л.В. Особенности циркадианной ритмики гемопоза при гипопаратиреозе в процессе адаптации к измененному режиму освещения // Сборник научных работ «Естествознание и гуманизм». -Томск. -2006. Т.3. - №1. -С. 123-125.

8. Джандарова Т.И., Нарвыш Л.В., Поддубная Т.С., Костин О.И., Юшкова Л.Н. Особенности синхронизации циркадианных ритмов эндокринных функций, показателей вариационной пульсометрии и поведенческих реакций при гипо- и гиперпаратиреозе // Вестник СГУ. -Ставрополь. -2006. -Выпуск 47. -С. 202-210.

Список сокращений:

ОЩЖ – околощитовидные железы

ПТЭ – паратиреоидэктомия

ПТГ – паратгормон

ТОЩЖ – трансплантация околощитовидных желез

Отпечатано в ООО «Бюро Новостей»,
355002, г. Ставрополь, ул. Лермонтова, 191/43

Подписано в печать 22.11.2006 г.
Формат 60x84/16. Усл. п. л. 1,28.
Гартитура «Times». Бумага офсетная. Печать офсетная.
Тираж 100 экз.