
Глава 10

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ ИММУННОЙ, КРОВЕТВОРНОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ

Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Повещенко А.Ф., Козлов В.А.

Структурно-функциональная асимметрия является фундаментальным свойством многих живых организмов, в частности, млекопитающих. В то же время, несмотря на довольно длительную историю изучения, указанная асимметрия по-прежнему представляется загадочным феноменом, причины, закономерности формирования, проявления и значение которого остаются во многом неясными. Так, в течение длительного времени основным объектом исследований в рамках феномена служил головной мозг, его полушария. Постепенное накопление данных о структурно-функциональной асимметрии полушарий привело к необходимости ответа, в частности, на вопросы о том, каковы ее причины и существует ли подобная асимметрия других основных гомеостатических, адаптационных систем – эндокринной, иммунной и кроветворной, и если существует, каково ее значение для их функционирования? Кроме того, накопление данных в любой области фундаментальной науки подводит к необходимости их использования на практике. В связи с этим, настоящая работа посвящена анализу следующих вопросов:

1. Возможные причины асимметрии живых организмов.
2. Структурно-функциональная асимметрия нейроэндокринной, кроветворной и иммунной систем, взаимодействие систем на уровне их асимметрии.
3. Прикладные аспекты асимметрии нейроэндокринной, кроветворной и иммунной систем.

Возможные причины асимметрии живых организмов

В настоящее время имеется много данных о латерализации организмов, живущих на Земле. Так, например, в работе Bisazza et al. (1997, 1998); Timmel (1989) сообщается о существовании асимметрии эпителиального муса у некоторых видов рыб и амфибий, расположения глаз и дорсально-вентральной оптической хиазмы у плоских рыб, размера легких и на-

правления свертывания кольцом у пресмыкающихся. По данным Harris et al. (1996) структурно-функциональная асимметрия мозга обнаружена у большинства видов позвоночных.

Морфологическое изучение звездчатых ганглиев у новорожденных кошек в возрасте 10, 20 дней, а также у взрослых животных показало, что существует асимметрия максимального диаметра и среднего размера нейронов правого и левого ганглиев. При этом у взрослых животных была выявлена асимметрия клеточной плотности справа и слева (Маслюков и др., 1999). Исследование мозга кошек в группах разного возраста, от эмбриогенеза до взрослого состояния, показало, что различные структуры мозга справа и слева отличаются по размеру. Выраженность и направленность асимметрии этих структур меняется с возрастом. (Villablanca et al., 2000).

Rosen et al. (1989, 1991, 1996) описали морфологическую асимметрию мозга крыс, выраженность которой меняется в онтогенезе и связана с развитием каллозальных связей – чем больше связей, тем меньше асимметрия.

Westergaard, Suomi (1996) проводили бимануальное тестирование у 45 капуцинов и 55 макак резус. Обезьянам предлагали пластиковые тубики, из которых надо было достать пищу. Оказалось, макаки предпочитают использовать правую лапу, а капуцины, не имея видовой моторной преференцией, более часто, чем макаки, действуют предпочитаемой лапой, причем с возрастом латерализация этого параметра возрастает.

Асимметрия у человека лучше всего охарактеризована по латерализации рук. При этом онтогенетические аспекты указанной асимметрии изучены недостаточно. Так, обследование 72 эмбрионов человека в возрасте 10 недель показало, что у них существует значительное предпочтение движений правой руки по сравнению с левой. Авторы полагают, что поскольку указанная латеральность проявляется на ранней стадии гестации, то, скорее всего, за это ответственны процессы на уровне мышечной или спинальной детерминации. (Hepper, McCartney, Shannon, 1998).

Kornhuber et al. (1989) изучали активность моноаминоксидаз А и В во фронтальном кортексе у детей в постнатальном периоде и показали, что MAO-A – активность быстро снижается в первые 2 года жизни и остается значительной только слева, в то время как MAO-B служит маркером правого полушария мозга.

По данным Aboitiz et al. (1992), изучавшим связь между анатомической асимметрией planum temporale и размерами различных регионов corpus callosum у мужчин и женщин – правшей, различий в размерах ука-

занных районов между сравниваемыми группами практически нет. В то же время, исследователями описаны различия на уровне корреляционных связей между размерами этих районов – у мужчин она есть, а у женщин нет. Эти данные свидетельствуют в пользу концепции об онтогенезе полушарной специализации через изменение каллозальных связей, а также о половых различиях в межполушарной организации.

Каковы возможные причины указанной асимметрии? На наш взгляд, основной причиной структурно-функциональной асимметрии живых организмов, как и любого другого фенотипического признака, являются генотипические особенности, которые, однако, могут подвергаться эпигенетическим модуляциям. В связи с этим, в настоящей работе хотелось бы сосредоточиться на обзоре данных, свидетельствующих о базовой роли генотипа в формировании указанной асимметрии.

В 1979 г. была предпринята, видимо, одна из первых попыток получить методом генной селекции мышей, детерминированных по предпочтению использования передней лапы. Авторы пришли к заключению, что генотипически контролируется степень латерализации, в то время как направленность латерализации не находится под жестким генетическим контролем. На нее влияют также условия окружения в раннем онтогенезе (Бианки и др., 1979).

Betancur et al. (1991; 1991; 1992) исследовали моторную асимметрию мышей линий C3H/He, C3H/OuJlco и NZB. Оказалось, что мыши NZB характеризуются более выраженной моторной асимметрией по сравнению с двумя сублиниями C3H, а мыши C3H/He латерализованы более сильно, чем сублиния C3HOuJlco. По мнению авторов, эти различия можно объяснить генетическими факторами.

Ранее развитие селезенки в эмбриогенезе описывали как рудимент мезодермальной мезенхимы в левом мезогастриуме. Однако в настоящее время удалось обнаружить ген *Nkx2-5*, который служит маркером селезеночных тканей-предшественников. При этом пре-селезеночные ткани локализованы сначала в симметричных доменах с двух сторон эмбриона, однако в процессе эмбриогенеза только «левая» ткань формирует зрелую селезенку, что является результатом преимущественного развития соответствующих селезеночных прекурсоров. По мнению исследователей обнаруженный ген может функционировать как часть латерализующего каскада (Patterson et al., 2000). Принципиально сходного мнения придерживаются также Miller, White (1998), которые пишут о том, что асимметричная пролиферация клеток эмбрионов связана с генетическим каскадом.

Gaio et al. (1999) пишут о том, что во время эмбриогенеза сердце, ассоциированные сосуды и внутренние органы развиваются асимметрично. Авторы полагают, что секретируемые ростовые факторы семейства TGF β играют решающую роль в развитии лево-правой асимметрии. Мутанты по скрытым аллелям генов этого семейства погибают на первой неделе жизни от кардио-уродств, таких как неправильное развитие крупных артерий и атриально-вентрикулярные дефекты. Кроме того, у мутантов обнаруживаются дефекты асимметрии – правый изомеризм легких, правое положение желудка, гипоплазия селезенки. Эти данные также подтверждают роль генов в сигнальном каскаде, который приводит к лево-правой асимметрии.

В то же время, согласно Chen et al. (2000) два гомолога мышинового гена *lefty-1* – *LEFTY A* and *LEFTY B* были проанализированы у пациентов с лево-правыми аномалиями, но мутации этих генов не обнаружили. Исследователи полагают, что, возможно, за аномалии отвечают другие гены.

Показано, что аллельные мышинные мутации *inversus vescerum* (*iv*) and *legless* (*lgl*) приводят к лево-правой полной или частичной инверсии у половины живорожденных гомозигот. Это подтверждает, что экспрессия нормальных генов (*iv*) приводит к правильной лево-правой детерминации, а в их отсутствии процесс становится случайным. На молекулярном уровне экспрессия лево-правых асимметричных паттернов в норме и при мутациях подтверждает, что *iv*-функции являются ранними в иерархии лево-правой спецификации. Клонирование тяжелой цепи аксонемального динеина (белок микротрубочек) показало, что он мутантный и у *lgl* и у *iv*. Следовательно, возможно, он участвует в детерминации лево-правой асимметрии и является частью ранних молекулярных механизмов этого процесса (Supp (1997); Polani (1996)). При этом показано, что ген *iv* находится в дистальном конце 12 хромосомы мыши. (Brueckner et al., 1991).

Установлено, что эмбрионы zebrafish имеют три домена средней пластинки, где экспрессируются лево-правые гены асимметрии, которые участвуют в расположении внутренних органов. Это центральные (*nodal*) – *lefty1* and *pitx2*, которые экспрессируются в левом диэнцефалоне, *lefty2* and *pitx2*, которые экспрессируются в левой половине сердца, а также *nodal* and *pitx2*, которые экспрессируются в левом gut primordium. Изменение экспрессии этих генов приводит к дефектам в мозге, сердце и кишечнике. Показано, что центральные домены, ассоциированные с прехордальной пластинкой, регулируют асимметрию мозга, но не влияют на развитие асимметрии сердца и кишечника. Второй домен средней пла-

стинки ассоциирован с передним нотохордом и важен для экспрессии генов асимметрии с левой стороны (Bisgrove, 2000).

У человека дефекты латерализации ассоциированы с инверсией органов брюшной полости, сложными кардио-дефектами и дефектами развивающейся селезенки. Описаны случаи семейного накопления и наследования, которые связаны, соответственно, с аутосомным рецессивным геном и доминантным наследованием. Так, исследователями обнаружена семья с X-связанным наследованием этих дефектов (Mathias, Lacro, Jones, 1987). Обнаружены две пары «отец-сын» с изолированной несиндромной аспленией. Они описаны как пример аутосомной доминантной мутации гена, вовлеченного в развитие и латерализацию селезенки (Lindor et al., 1995). Кроме того, описаны также синдромы с аспленией, сопровождающиеся нарушениями развития сердечной мышцы, легочных вен и абдоминальной гетеротаксией (Phoon et al., 1994; Devriendt et al., 1994).

Таким образом, имеющиеся данные позволяют обоснованно говорить о том, что генетические механизмы составляют базу формирования структурно-функциональной асимметрии живых организмов и, следовательно, эпигенетические механизмы способны лишь в разной степени модулировать этот процесс.

Структурно-функциональная асимметрия нейроэндокринной, кроветворной и иммунной систем

Поскольку в настоящее время в литературе достаточно полно отражены результаты исследований структурно-функциональной асимметрии полушарий головного мозга (Добрынин и др., 1989; Функциональная..., 2004; Behavioural..., 2005; de la Fuente-Fernandez et al., 2000; Goldshmidt, et al., 1984; Hausmann, et al., 2000; Klement'ev, et al., 1997; Lent et al., 1993; McCardle et al., 1990; Pueyo et al., 2000; Relte et al., 1999) акцентируем внимание на асимметрии нейроэндокринной системы.

В настоящее время описана латерализация гипоталамуса, лимбической и других структур мозга, вовлеченных в контроль деятельности эндокринных органов (Sullivan et al., 1999). Так, установлено, что парные эндокринные органы (надпочечники, щитовидная железа, половые железы) отличаются особенностями иннервации, строения и функционирования. Показано, что структуры правой стороны мозга преобладают в контроле за функциями гонад. (Gerendai, Halasz, 1997; Gerendai et al., 2001).

По данным Xu Z.C et al. (1999) унилатеральное разрушение в дорзальном гипоталамусе оказывает значительное стимулирующее влияние на синтез серотонина в большинстве структур ипсилатерального мозга - гиппокампе, таламусе, париетальной и сенсорной коре. Установлено, что после церебральной ишемии у крыс большинство нейронов в дорзальном стриатуме отмирает на 1 день (через 30 мин. после ишемии). При этом количество выживших нейронов в правом стриатуме значительно выше после повреждения правой *substantia nigra*, чем количество выживших нейронов в левом стриатуме после повреждения левой *substantia nigra*. Более того, концентрация дофамина в неостриатуме на интактной стороне достигает во время ишемии 50-60 микроМ, тогда как на поврежденной – 15-30 микроМ. Исследователями не было обнаружено различий в концентрации дофамина у животных с поврежденной левой и правой *substantia nigra*. Высказывается мнение о том, что асимметрия выживаемости нейронов стриатума после ишемии у крыс объясняется соответствующей асимметрией экспрессии рецепторов к дофамину.

Banczerowski et al. (2001) в своей работе пишут о том, что разрушение у экспериментальных животных инсулярной коры с правой, но не левой стороны приводит к значительному снижению базальной секреции тестостерона и концентрации гормона в крови, что, по их мнению, свидетельствует об асимметричном влиянии указанной области коры на эндокринные репродуктивные процессы у самцов. По данным Neveu, et al. (1997) уровень кортикостерона в плазме крови у мышей достоверно выше у «левой», чем у «амбидекстров», что может свидетельствовать о зависимости функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси от латерализации полушарий головного мозга.

Интересные, на наш взгляд, данные приведены в работе Штылик и др. (1995), где показано, что унилатеральное интраназальное введение окситоцина приводит к асимметричному изменению некоторых функциональных параметров надпочечников, семенников, легких и сердца. Авторы делают вывод о том, что характер указанных изменений зависит от «стороны» введения гормона и «стороны» парного органа.

В наших исследованиях использовалась модель культивирования контралатеральных надпочечников интактных и подвергнутых стрессу мышей-самцов (СВАхС57ВL/6)F1. При этом были выбраны мыши 2-3 месячного возраста массой 20-22 грамма. Мышей, в этом и последующих случаях, содержали по 10 особей в специальных клетках, и они получали одинаковое сбалансированное питание и питье *ad libitum*. В опыте использовался иммобилизационный стресс. При этом животных обездвиги-

живали с помощью специальных сетчатых цилиндров диаметром около 5 сантиметров. Через 20 минут после начала ограничения подвижности мышей забивали посредством дислокации шейных позвонков. В качестве контрольных были взяты интактные мыши, которых забивали одновременно с опытными. При забое у животных брали кровь (для последующего получения плазмы), раздельно извлекали контралатеральные надпочечники и доли тимуса, очищали их от жира, а затем надпочечники взвешивали и инкубировали в растворе Кребса-Рингера (pH 7,4) с добавлением глюкозы (11 мМ) при насыщении карбогеном (95% O², 5% CO₂). Инкубацию проводили при 37 °С в течение 1,5 часов в объеме 1 мл. для каждой железы. По окончании инкубации среду замораживали и хранили при -18°С до определения в ней кортикостерона. Концентрацию кортикостерона в инкубатах надпочечников и плазме крови устанавливали методом конкурентного белкового связывания. На основании содержания гормона в инкубатах надпочечников рассчитывали удельную продукцию кортикостерона, выраженную в микрограммах на 100 мг массы железы в час. Содержание гормона в плазме крови выражали в микрограмм-процентах. Для статистического анализа полученных результатов использовали парный критерий Вилкоксона, а также корреляционный анализ Спирмена.

Установлено, что масса контралатеральных надпочечников у интактных животных достоверно не различается, хотя имеется выраженная тенденция к тому, что масса левых надпочечников больше, чем правых (рис. 10.1).

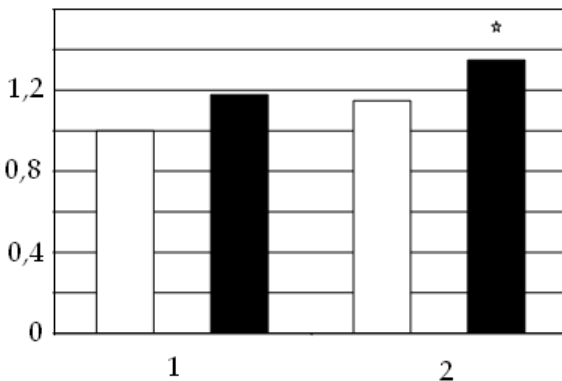


Рис. 10.1. Масса контралатеральных (левых - □ правых - ■) надпочечников (мг.) у интактных (1) и стрессированных (2) мышей (СВАхС57BL/6)F1
 ☆ - P < 0,05

В то же время показано, что правые надпочечники продуцируют в культуральную среду достоверно больше кортикостерона, чем левые (рис. 10.2).

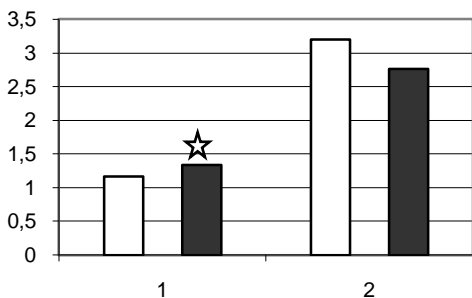


Рис. 10.2. Продукция кортикостерона контралатеральными (левым - и правым -) надпочечниками intactных (1) и стрессированных (2) мышей (СВАхС57BL/6)F1
 ☆- $P < 0,05$

Определен уровень кортикостерона в плазме крови intactных животных. Установлено, что масса контралатеральных надпочечников у стрессированных мышей различна, а именно: у левых надпочечников она достоверно больше, чем у правых. В то же время нами не обнаружено достоверных различий в способности контралатеральных надпочечников стрессированных мышей продуцировать кортикостерон. Следует отметить, что у указанных животных надпочечники продуцируют достоверно больше кортикостерона, чем у intactных мышей. Определен уровень кортикостерона в плазме крови стрессированных животных, причем характерно резкое возрастание последнего параметра по сравнению с intactными особями (рис. 10.3).

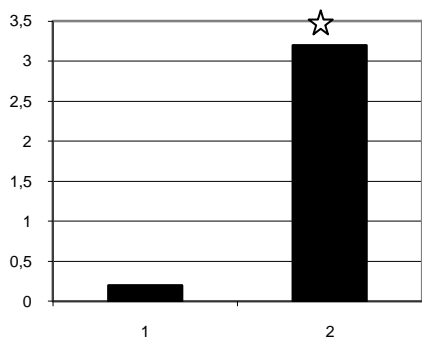


Рис. 10.3. Концентрация кортикостерона (мкг%) в плазме крови intactных (1) и стрессированных (2) мышей (CBAx57BL/6)F1

☆ - $P < 0,05$

Иными словами, на примере исследования надпочечников обнаружена функциональная асимметрия эндокринной системы, выражающаяся в различной способности контралатеральных надпочечников intactных мышей (CBAx57BL/6)F1 продуцировать кортикостерон. В пользу существования указанной асимметрии свидетельствуют и данные о достоверных различиях массы контралатеральных надпочечников у стрессированных животных (Абрамов, Абрамова, 1996).

Таким образом, комплекс литературных и собственных данных свидетельствует о существовании структурно-функциональной асимметрии нейроэндокринной системы. Указанная асимметрия проявляется в закономерных особенностях участия контралатеральных областей головного мозга в регуляции функций эндокринных желез, иннервации парных желез внутренней секреции, а также строения и функционирования оппозитных долей эндокринных органов.

Влияние иммунизации на функциональную асимметрию полушарий головного мозга

Данные об асимметрии полушарий головного мозга (биохимической, электрофизиологической, функциональной – моторной и сенсорной, структурной, психологической) априори свидетельствовали о существовании их молекулярно-генетической асимметрии. Однако, в доступной

литературе нами не было обнаружено результатов соответствующих исследований, что послужило причиной проведения собственных исследований этой проблемы (Абрамов и др., 1995; Гребенщиков, 1997).

На первом этапе работы было установлена асимметричная экспрессия мРНК ИЛ-1 β в головном мозге интактных мышей (СВАхС57BL/6)F1 с преобладанием ее в правом полушарии (рис. 10.4). При этом выявлено, что уровень указанной экспрессии, как в левом, так и в правом полушариях головного мозга был ниже, чем уровень мРНК ИЛ-1 β в селезенке этих животных.

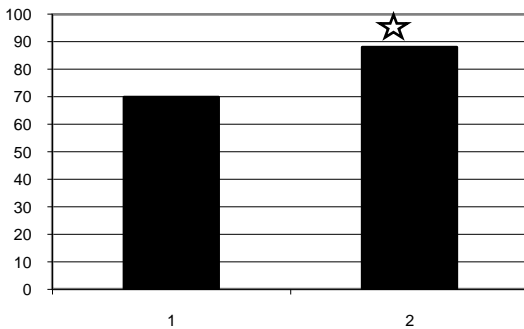


Рис. 10.4. Содержание мРНК в левом (1) и правом (2) полушариях головного мозга интактных мышей-самцов (СВАхС57BL/6)F1
P < 0,05

На втором этапе исследований мы определяли динамику экспрессии мРНК ИЛ-1 β в контралатеральных полушариях головного мозга и селезенке при периферическом (внутривенном) введении Т-независимых антигенов – липополисахарида *E. Coli* (ЛПС) в дозе 10 мкг./мышь, и Т-зависимых антигенов – эритроцитов барана (ЭБ) в дозе 5×10^6 /мышь. При этом в качестве негативного контроля использовался эквивалентный объем физиологического раствора. Содержание мРНК ИЛ-1 β в исследуемых органах определялось через 2, 6, 24 и 48 часов после воздействия методом количественной дот-гибридизации.

Установлено, что изменения экспрессии мРНК ИЛ-1 β в полушариях головного мозга мышей при введении ЛПС выражаются в снижении уровня указанной мРНК в левом полушарии, совпадающем по времени с максимальным содержанием ее в селезенке. Кроме того, обнаружено не-

которое повышение содержания мРНК ИЛ-1 β в левом и правом полушариях при нормализации уровня мРНК в селезенке (рис. 10.5).

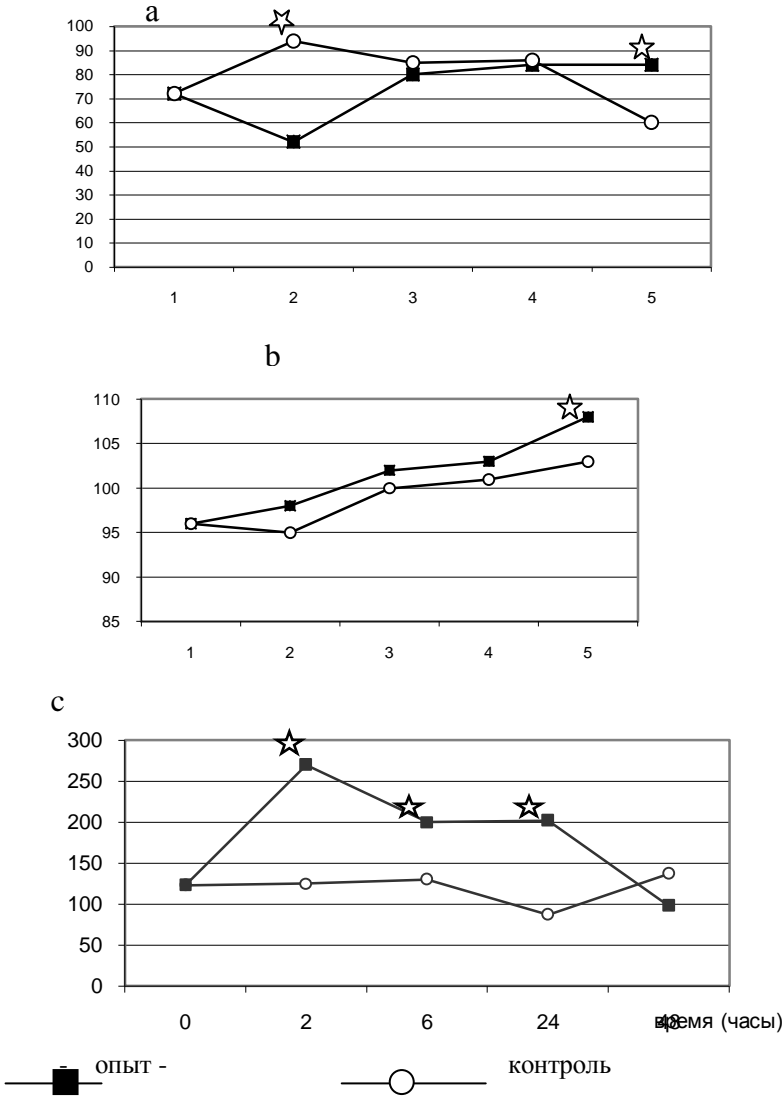
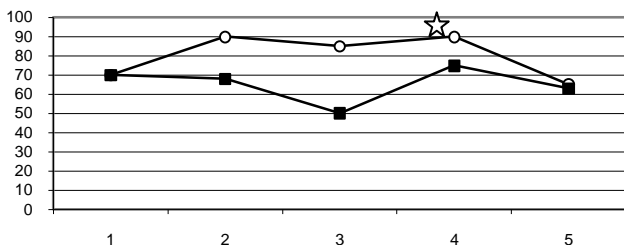


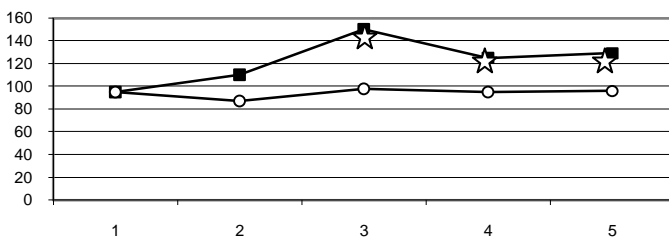
Рис. 10.5. Динамика экспрессии мРНК ИЛ-1 β в левом (а), правом (б) полушариях головного мозга и селезенке (в) мышей-самцов (СВАхС57В1/6)F1 при внутривенном введении ЛПС в дозе 10 мкг./мышь (ось абсцисс – время после введения (часы), ось ординат – уровень экспрессии мРНК)

С другой стороны, при введении ЭБ наблюдается снижение уровня мРНК в левом полушарии на пике повышения ее содержания в селезенке (рис. 10.6).

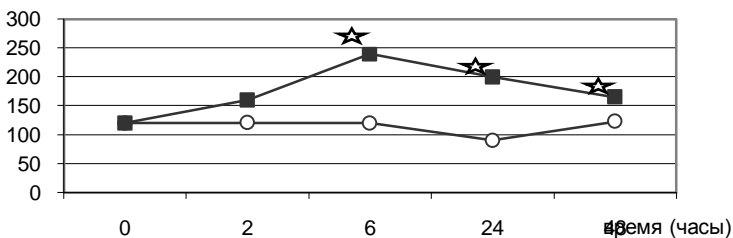
а



б



с



■ — опыт ○ — контроль

Рис. 10.6. Динамика экспрессии мРНК ИЛ-1 β в левом (а), правом (б) полушариях головного мозга и селезенке (с) мышей-самцов (СВАхС57В1/6)F1 при внутривенном введении эритроцитов барана в дозе 5×10^6 /мышь (ось абсцисс – время после введения (часы), ось ординат – уровень экспрессии мРНК).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при введении мышам антигенов разных типов (Т-независимых – ЛПС E.Coli и Т-

зависимых – эритроцитов барана) экспрессия мРНК ИЛ-1 β в полушариях головного мозга изменяется неодинаково. Так, внутривенное введение указанных антигенов сопровождается снижением содержания специфической мРНК в левом полушарии во время максимальной экспрессии в органах иммунной системы (селезенке). Иными словами, на ранних этапах формирования иммунного ответа, индуцированного инъекцией указанных антигенов, изменение экспрессии мРНК ИЛ-1 β в левом полушарии не зависит от типа антигена. С другой стороны, повышение содержания специфической мРНК в правом полушарии отмечается преимущественно в ответ на системное введение ЭБ (Т-зависимых антигенов), а не ЛПС (Т-независимых антигенов), что ассоциируется с повышением экспрессии мРНК ИЛ-1 β в селезенке и позволяет предположить возможную зависимость содержания специфической мРНК в правом полушарии от типа вводимых животным антигенов.

Собственные данные дают основания говорить о том, что обнаруженные после системной иммунизации изменения экспрессии мРНК ИЛ-1 β в полушариях головного мозга мышей (СВАхС57ВL/6)F1 могут быть как зависимыми, так и независимыми от типа вводимых антигенов. В то же время, все эти изменения наиболее ярко проявляются на пике экспрессии специфической мРНК в селезенке, что свидетельствует об ассоциированности между ее содержанием в этом лимфоидном органе и полушариях головного мозга.

Следует отметить, что в последующие годы, полученные нами данные, были подтверждены в ряде исследований. Так, в работе Fu Q.L. et al. (2003) у мышей Balb/c выявлено большее содержание ИЛ-1 β и ИЛ-6 в правом полушарии по сравнению с левым полушарием головного мозга.

Таким образом, впервые обнаружено, что в левом полушарии головного мозга интактных мышей (СВАхС57ВL/6)F1 содержится меньшее количество мРНК ИЛ-1 β , чем в правом полушарии, что свидетельствует об асимметричной экспрессии этого гена в полушариях головного мозга у этих животных. Более того, нами выявлено повышение содержания указанной мРНК в правом полушарии после системного введения преимущественно Т-зависимых (ЭБ), а не Т-независимых (ЛПС E.Coli) антигенов, причем отмечено значительное совпадение динамики экспрессии мРНК в правом полушарии головного мозга и селезенке после инъекций ЭБ.

Роль полушарий головного мозга в регуляции иммунных реакций

В настоящее время укрепилось мнение о том, что функциональная асимметрия мозга связана с иммунной реактивностью и имеет половую и генетическую составляющие (Хилько и др., 1990; Barneoud et al., 1990; Delrue et al., 1994; Meador et al., 1999; Neveu, 1992; Neveu et al., 1991; 1996; 1998).

Так, по данным Kim (1999) мыши с доминантной правой лапой характеризуются снижением гуморального и клеточного иммунного ответа. По мнению автора, влияние полушарий на иммунные реакции опосредуется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и симпатическим отделом вегетативной нервной системы.

Betancur et al. (1991) описали связь между продукцией антител и предпочтением лапы у мышей-самок, но не у самцов, и сделали вывод о том, что зависимость между асимметрией мозга и иммунным ответом – это феномен, определяемый полом животных. Исследователи показали, что разрушение коры левого полушария сопровождается депрессией активности естественных киллеров, а правого – не изменяет ее.

По данным Renoux et al. (1983, 1987) частичное разрушение левого фронтально-париетального кортекса приводит, в частности, к снижению количества Т-клеток в селезенке и уровня митоген-индуцированного ответа Т-лимфоцитов у экспериментальных животных.

Barneoud et al. (1988) пишут о том, что повреждение структур головного мозга в правом полушарии сопровождается угнетением синтеза ДНК в лимфоцитах, стимулированных Кон-А и ФГА, тогда как аналогичные повреждения в левом полушарии приводят к нарушениям синтеза ДНК только в Кон-А стимулированных лимфоцитах. По данным авторов подобные повреждения полушарий не оказывают влияния на ЛПС-стимулированную пролиферацию В-лимфоцитов и уровень антител в крови. В то же время La Hoste et al. (1989) описали значительное снижение митоген-стимулированной пролиферации Т и В-лимфоцитов у крыс после повреждений правого полушария, тогда как аналогичные повреждения левого полушария не приводили к каким-либо изменениям пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток. При этом уровень пролактина в плазме крови у крыс был выше после повреждения правого, но не левого полушарий, что, по мнению авторов, свидетельствует об участии этого гормона в опосредовании иммунорегулирующего влияния со стороны правого полушария.

Измерение уровня ИЛ-1 и ИЛ-6 в плазме крови у мышей СЗН и Valb/c показало, что введение животным ЛПС приводит к повышению указанного уровня, причем степень этого повышения зависела от предпочтения лапы только у мышей Valb/c. При этом исследователи обнаружили больший уровень ИЛ-1 у мышей-левшей и амбидекстров по сравнению с правшами, а также больший уровень ИЛ-6 у амбидекстров по сравнению с левшами и правшами. По их мнению, интерлейкины могут быть одним из факторов, ответственных за иммунорегулирующие свойства полушарий головного мозга (Gao, 2000).

Согласно Fride et al. (1990), изучавшим зависимость между предпочтением лапы и иммунологическими параметрами у мышей разных линий, имеются достоверные различия активности естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, пролиферации лимфоцитов между правшами и левшами, однако указанные различия характеризуются неодинаковым вектором у разных линий животных. По мнению исследователей, связь между предпочтением лапы и иммунологическими параметрами зависит от линии мышей.

Авалиани и др. (2000) описали иммунодефицит Т-клеточного звена иммунной системы у потомков крыс с правосторонним поражением мозга, причем у этого потомства через 30 дней после рождения были выявлены негативная эмоциональность и сниженная исследовательская активность в тесте «открытое поле».

Таким образом, обследование животных показало, что полушария головного мозга обладают разным иммунорегуляторным потенциалом, проявления которого зависят от пола и генотипа животных, и могут опосредоваться через вегетативную нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось.

По данным Kang et al. (1991), проводившем обследование женщин, характеризующихся активацией фронтального отдела коры в левом (группа 1) или правом (группа 2) полушариях головного мозга, в группе 2 обнаружено значительное снижение функциональной активности естественных киллеров и, в тоже время, большее содержание IgM в плазме по сравнению с группой 1. При этом количество Т-лимфоцитов в периферической крови и параметры их пролиферации в сравниваемых группах были одинаковыми. По мнению исследователей, обнаруженные межгрупповые различия не были связаны с уровнем кортизола в крови.

Известно, что активация правой фронтальной области может быть связана с формированием негативных эмоций. Davidson et al. (1999) определяли иммунологические показатели у людей до- и после просмотра

негативного или позитивного фильмов. Оказалось, что индивидуумы, характеризующиеся активацией фронтальной области правого полушария, отличались пониженной активностью естественных киллеров, которая еще больше снижалась после просмотра негативного фильма, в то время как индивидуумы с активацией аналогичной области левого полушария характеризовались большей активностью указанных клеток. Роль фронтальных областей коры полушарий головного мозга в регуляции активности естественных киллеров описана также в работе Liang et al. (1997).

Фокин и др. (1995) обнаружили высокую корреляцию межполушарной разницы амплитудно-временных параметров зрительного вызванного потенциала с одной стороны и иммунных показателей, характеризующих клеточное и гуморальное звенья иммунной системы с другой.

По данным Galaburda et al. (1985) пациенты с развивающейся дислексией характеризовались наличием аномалий коры в районе пресильвиевой борозды левого полушария, а также часто страдали атопическими и аутоиммунными заболеваниями.

Tarkowski et al. (1996) установили, что у больных с полиомиелитом, характеризующимся парезом одной из рук, реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на туберкулин была достоверно менее выражена на пораженной конечности по сравнению с контралатеральной, здоровой. По мнению исследователей, указанные данные свидетельствуют о возможной посреднической роли, в частности, моторных нервов в регуляции клеточных иммунных реакций со стороны полушарий головного мозга. В то же время авторы показали, что у пациентов с инсультом лобной доли правого полушария реакция ГЗТ на стороне пареза выражена достоверно сильнее, чем на здоровой стороне (Tarkowski et al., 1998).

По данным Lelong et al. (1986) аллергические реакции чаще бывают у левшей по сравнению с правшами и амбидекстрами, причем мальчики больше подвержены этой патологии, чем девочки.

Согласно Smith (1987) среди пациентов с генерализованными формами аллергии, экземой достоверно чаще встречаются левши. В то же время у левшей достоверно реже развивается герпес (Battcock et al., 1990; Ertunc et al., 1997), возникающий в большей степени у женщин на левой стороне тела (Ertunc et al., 1997).

По данным Gruzelier et al. (1996) у ВИЧ-инфицированных мужчин, характеризующихся доминированием функций левого полушария, иммунологические показатели менее отклонены от нормативных значений по сравнению с оппозитной группой.

По нашим данным (Абрамов и др., 2004), мужчины-правши, характеризующиеся достоверно большими «общими способностями», памятью, индексом напряжения (ИН - характеризующим активность ВНС) и, в то же время, относящиеся преимущественно к сангвиническому или флегматическому типам темперамента (группа 1), отличаются от оппозитной группы амбидекстров (группа 2) следующими иммунологическими параметрами. В периферической крови мужчин, относящихся к группе 1, является достоверно меньше CD8⁺ и HLA-DR⁺ CD8⁺ лимфоцитов относительно группы 2. Кроме того, добавление адреналина и ацетилхолина в культуру МНК в 1 группе приводит к подавлению их пролиферативной активности, а в группе 2 – к усилению. И, наконец, дексаметазон, который, как известно, обладает антипролиферативной активностью, проявляет ее достоверно сильнее в культуре иммунокомпетентных клеток мужчин 1 группы. Иными словами, возможно, что понижение содержания CD8⁺ и HLA-DR⁺ CD8⁺ в периферической крови мужчин 1 группы по сравнению с группой 2 связано с преимущественно ингибирующим влиянием нейромедиаторов вегетативной нервной системы и гормонов надпочечников на пролиферативную активность Т-лимфоцитов (табл. 10.1А).

Таблица 10.1А. Иммунологические показатели в группах мужчин «правшей» и «амбидекстров», характеризующихся особенностями высшей нервной деятельности и вегетативной активности (вариант 1).

ПРАВШИ		АМБИДЕКСТРЫ	
Группа 1		Группа 2	
Общие способности	25,3 ± 1,9	Общие способности	18,4 ± 0,9**
Память	90 ± 2,7	Память	75,7 ± 2,7**
Тип ВНД	Сангвиник, флегматик	Тип ВНД	Холерик, меланхолик
АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ			
ИН	71,2 ± 16,4	ИН	32,1 ± 2,9**
ИПВ	193,5 ± 44,4	ИПВ	411 ± 60**
LF (симп. нагр.)	52,5 ± 16,5	LF (симп. нагр.)	27,4 ± 4,0*
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ			
CD8+	19,2 ± 0,6	CD8+	26,4 ± 1,6**
HLA-DR+ CD8+	0,64 ± 0,1	HLA-DR+CD8+	2,26 ± 0,18**
ИРИ	1,94 ± 0,12	ИРИ	1,3 ± 0,11**
ИБ (Кон-А+А)	0,82 ± 0,1	ИБ (Кон-А+А)	1,24 ± 0,1#
ИБ (Кон-А+АХ)	0,77 ± 0,1	ИБ(Кон-А+АХ)	1,16 ± 0,1*
ИБ (Кон-А+ДМ)	0,42 ± 0,09	ИБ(Кон-А+ДМ)	0,57 ± 0,02*

Примечания: 1) ИН – индекс напряжения; 2) ИПВ – индекс парасимпатического влияния; 3) LF (симп. нагр) – low frequency после симпатической нагрузки; 4) ИРИ – иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+); 4) * - P < 0,05; ** - P < 0,01; # - P=0,06; 5) ИБ – индекс влияния (пролиферативная активность МНК в опыте / пролиферативная активность МНК в контроле); 6) Кон-А – конканавалин-А; А – адреналин; АХ – ацетилхолин; ДМ – дексаметазон.

При статистическом сравнении иммунологических параметров мужчин, относящихся к группам 3 и 4 (табл. 10.1Б), также установлены достоверные различия. Так, в периферической крови мужчин третьей груп-

пы определяется достоверно меньше CD4+ лимфоцитов относительно оппозитной группы. Кроме того, в культуре МНК периферической крови мужчин сравниваемых групп определено, во-первых, стимулирующее влияние дексаметазона на спонтанную пролиферацию клеток и, во-вторых, этот эффект был достоверно сильнее в группе 3.

Таблица 10.1Б. Иммунологические показатели в группах мужчин «правшей» и «амбидекстров», характеризующихся особенностями высшей нервной деятельности и вегетативной активности (вариант 2).

ПРАВШИ		АМБИДЕКСТРЫ	
Группа 3		Группа 4	
Общие способности	23,8 ± 1,4	Общие способности	21,4 ± 1,2
Память	82,2 ± 3,2	Память	83,3 ± 3,7
Тип ВНД	Промежуточный	Тип ВНД	Промежуточный
АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ			
ИН	24 ± 1,7	ИН	69,9 ± 3,9**
ИПВ	530,2 ± 5,6	ИПВ	124,5 ± 15**
LF в покое	32,3 ± 2,3	LF в покое	17,8 ± 2,4**
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ			
CD4+	30,4 ± 2,1	CD4+	36,3 ± 1,8*
ИВ (Сп + ДМ)	2,14 ± 0,45	ИВ (Сп + ДМ)	1,15 ± 0,09*
ИМ	1,46 ± 0,3	ИМ	1,04 ± 0,09#2
Относительная ММ ЦИК	1,43 ± 0,07	Относительная ММ ЦИК	1,78 ± 0,13#2
IgM	1,8 ± 0,16	IgM	1,35 ± 0,15#1

Примечания: 1) ИН – индекс напряжения; 2) ИПВ – индекс парасимпатического влияния; 3) LF в покое – low frequency в покое; 4) ИМ – индекс миграции моноцитов; 5) ММ ЦИК – молекулярная масса циркулирующих иммунных комплексов; 6) ИВ – индекс влияния (пролиферативная активность МНК в опыте / пролиферативная активность МНК в контроле); 7) Сп – спонтанная пролиферация; 8) ДМ – дексаметазон; 9) * - P < 0,05; ** - P < 0,01; #1 - P=0,06; #2 - P=0,09.

Анализ данных, отображенных в таблице 10.1В, также свидетельствует о существовании достоверных различий ряда иммунологических параметров у мужчин правшей, характеризующихся меньшими «общими способностями» и памятью, и, в то же время, большим индексом напряжения по сравнению с оппозитной группой.

Таблица 10.1В. Иммунологические показатели в группах мужчин «правшей» и «амбидекстров», характеризующихся особенностями высшей нервной деятельности и вегетативной активности (вариант 3).

ПРАВШИ		АМБИДЕКСТРЫ	
Группы 5		Группы 6	
Общие способности	19,3 ± 2,5	Общие способности	25 ± 1,2 ^{#1}
Память	78,8 ± 6,9	Память	87,1 ± 4,7
Тип ВНД	Промежуточный	Тип ВНД	Промежуточный
АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ			
ИН	72,1 ± 12,9	ИН	36,1 ± 5,6*
ИПВ	123,1 ± 23,4	ИПВ	316,7 ± 6,4**
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ			
ИМ	0,93 ± 0,07	ИМ	1,35 ± 0,15**
ИВ (Сп + А)	1,26 ± 0,14	ИВ (Сп + А)	0,67 ± 0,01*
ИВ (Сп + ДМ)	0,54 ± 0,07	ИВ (Сп + ДМ)	0,09 ± 0,02**
ИВ (Кон-А + А)	1,33 ± 0,09	ИВ (Кон-А + А)	0,77 ± 0,01**
ИВ (Кон-А+ДМ)	0,5 ± 0,07	ИВ (Кон-А+ДМ)	0,21 ± 0,03*
ИВ (PWM + AX)	0,83 ± 0,06	ИВ (PWM + AX)	1,21 ± 0,04
Относительная ММ ЦИК	2,2 ± 0,3	Относительная ММ ЦИК	1,43 ± 0,2 ^{#2}

Примечания: 1) ИН – индекс напряжения; 2) ИПВ – индекс парасимпатического влияния; 3) ИМ – индекс миграции моноцитов; 4) ИВ – индекс влияния (пролиферативная активность МНК в опыте / пролиферативная активность МНК в контроле); 5) Кон-А – конканавалин-А; 6) PWM – поквид-митоген; 7) А – адреналин; 8) ДМ – дексаметазон; 9) AX – ацетилхолин; 10) Сп – спонтанная пролиферация МНК; 11) ММ ЦИК – молекулярная масса циркулирующих иммунных комплексов; 12) * - P < 0,05; ** - P < 0,01; ^{#1} - P = 0,06; ^{#2} - P=0,09.

Статистический анализ данных, полученных при обследовании женщин, показал, что: 1) «общие способности» и память в группах правшей и амбидекстров достоверно не различаются; 2) не обнаружено преимущественной «привязки» показателей, характеризующих тип темперамента, в рамках сравниваемых групп; 3) имеются выраженные достоверные различия параметров вегетативной активности в группах правшей и амбидекстров. При этом у тех из обследованных женщин, у которых ИН достоверно выше относительно оппозиционной группы амбидекстров (табл. 10.2А) (группы 1 и 2) в периферической крови выявляется достоверно больше CD3+ лимфоцитов. Возможно, что это объясняется стимулирующим влиянием дексаметазона на пролиферацию Т-лимфоцитов, выявленным в культуре Кон-А индуцированных МНК правшей, в то время

как у амбидекстров гормон при аналогичных условиях подавляет указанную пролиферацию.

Таблица 10.2А. Иммунологические показатели в группах женщин «правшей» и «амбидекстров», характеризующихся особенностями высшей нервной деятельности и вегетативной активности (вариант 1).

ПРАВШИИ		АМБИДЕКСТРЫ	
Группа 1		Группа 2	
Общие способности	20,3 ± 1,08	Общие способности	20,4 ± 0,98
Память	84,8 ± 2,3	Память	89,7 ± 1,9
Тип ВНД	Промежуточный	Тип ВНД	Промежуточный
АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ			
ИН	98,5 ± 9,5	ИН	32,8 ± 2,2**
ИПВ	119,4 ± 17,2	ИПВ	442 ± 41,4**
VLF в покое	117,2 ± 53	VLF в покое	419,7 ± 153# ¹
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ			
CD3+	67,6 ± 1,4	CD3+	63,5 ± 1,4*
МНК + Кон-А	15237 ± 1931	МНК + Кон-А	27795 ± 0,98 ± 0,09# ¹
ИБ (Кон-А+ДМ)	1,27 ± 0,1	ИБ (Кон-А+ДМ)	3,3 ± 0,4*
ПАН	2,25 ± 0,13	ПАН	15,2 ± 1,0*
ЦИК	19,5 ± 1,4	ЦИК	

Примечания: 1) ИН – индекс напряжения; 2) ИПВ – индекс парасимпатического влияния; 3) VLF в покое – very low frequency в покое; 4) ИБ – индекс влияния (пролиферативная активность МНК в опыте / пролиферативная активность МНК в контроле); 5) МНК + Кон-А – Кон-А индуцированная пролиферация мононуклеарных клеток; 6) ДМ – дексаметазон; 7) ПАН – показатель активации нейтрофилов; 8) ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; 9) * - P < 0,05; ** - P < 0,01; #¹ - P=0,06.

В то же время, у тех из обследованных женщин-правшей, у которых ИН достоверно ниже относительно оппозитной группы амбидекстров (табл. 10.2Б) (группы 3 и 4) в периферической крови выявляется достоверно больший абсолютный лимфоцитоз, сочетающийся, однако, с достоверным снижением относительного содержания CD8+ лимфоцитов.

Таблица 10.2Б. Иммунологические показатели в группах женщин «правшей» и «амбидекстров», характеризующихся особенностями высшей нервной деятельности и вегетативной активности (вариант 2).

ПРАВШИ		АМБИДЕКСТРЫ	
Группа 3		Группа 4	
Общие способности	21,6 ± 1,2	Общие способности	20,3 ± 1,4
Память	88,5 ± 2,9	Память	83,1 ± 4,4
Тип ВНД	Промежуточный	Тип ВНД	Промежуточный
АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ			
ИН	22,5 ± 2,7	ИН	100,4 ± 10,4**
ИПВ	581,2 ± 2,7	ИПВ	75,6 ± 14,8**
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ			
ИМ	1,27 ± 0,12	ИМ	0,99 ± 0,07*
Абс.лимфоцитоз	1853 ± 189	Абс.лимфоцитоз	1402 ± 136*
CD8+	21 ± 1,5	CD8+	26,8 ± 2,4*
ИВ (сп + DM)	0,66±0,1	ИВ (сп +DM)	0,31±0,02*
ИВ (Кон-А+DM)	0,67±0,09	ИВ (Кон-А+DM)	0,29±0,04**
ИВ (Кон-А+АХ)	1,15±0,09	ИВ (Кон-А+АХ)	0,79±0,02**

Примечания: 1) ИН – индекс напряжения; 2) ИПВ – индекс парасимпатического напряжения; 3) ИМ – индекс миграции моноцитов; 4) * - P < 0,05; ** - P < 0,001.

Следовательно, психологическое, нейрофизиологическое и иммунологическое обследование здоровых мужчин и женщин показало: 1) суще-

ствуют разные варианты «привязки» психологических и нейрофизиологических параметров к функциональной асимметрии полушарий головного мозга; 2) характер иммунологических различий у здоровых людей зависит от указанных вариантов. Все это дает основания говорить о существовании вариантов иммунного статуса у здоровых мужчин и женщин, которые характеризуются особенностями зависимости психофизиологических процессов от асимметрии полушарий головного мозга.

Нами было проведено определение сенсомоторной асимметрии полушарий головного мозга у женщин, страдающих ревматоидным артритом, бронхиальной астмой и рецидивирующей вирусной инфекцией. Установлены значимые различия частоты встречаемости «правшей», «амбидекстров» с 1 и 2 латерализованными слева признаками при указанных патологических состояниях, что свидетельствует о возможной соответствующей патогенетической роли полушарий (табл. 10.3).

Таблица 10.3. Частота встречаемости «правшей» и «амбидекстров» среди больных ревматоидным артритом (РА), бронхиальной астмой (БА) и рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ).

Здоровые женщины (n=90)		Женщины с РА (n=84)	
«Правши»	64,4%	«Правши»	38,1%
«Амбидекстры» (группа 1)	30%	«Амбидекстры» (группа 1)	36,9%
«Амбидекстры» (группа 2)	5,6%	«Амбидекстры» (группа 2)	25%
Женщины с БА (n=42)		Женщины с РГИ (n=49)	
«Правши»	64,4%	«Правши»	32,7%
«Амбидекстры» (группа 1)	22,2%	«Амбидекстры» (группа 1)	44,9%
«Амбидекстры» (группа 2)	13,3%	«Амбидекстры» (группа 2)	22,4%

Примечания: группа 1 – амбидекстры с 1 латерализованным слева признаком; группа 2 – амбидекстры с 2 латерализованными слева признаками.

Кроме того, нами была обследована строго рандомизированная группа из 12 человек (7 правшей и 5 амбидекстров) со II степенью активности ревматоидного артрита (РА), I-II Rg стадией, I-II степенью недостаточности функции движения, суставной формой и медленно прогрессирующим вариантом течения болезни. Во время первого обследования все больные получали только поддерживающее неспецифическое противовоспалительное лечение и симптоматическую терапию. Для клинической характеристики суставного синдрома использовались стандартные критерии, поддающиеся количественному анализу и статистической обработке. При этом оценка боли, суставной индекс, суставной счет, индекс припухлости, измерение окружности проксимальных межфаланговых суста-

вов кистей и сила сжатия кистей регистрировались у каждого больного справа и слева для определения симметричности поражения суставов.

После первого обследования больным назначалась однотипная терапия неспецифическими противовоспалительными средствами и азатиоприном или метатрексатом (с учетом одинаковой степени активности процесса и степени поражения суставов). Клиническое наблюдение за больными проводилось ежемесячно. Эффект от лечения оценивался по динамике суставного синдрома, СОЭ, иммунологических показателей.

Через 3 месяца наблюдения состояние 57,2% правой оценивалось как улучшение, а 42,8% как умеренное ухудшение. У всех больных с улучшением адекватно понизилось СОЭ. В группе амбидекстров у 40% больных наблюдалось улучшение, а у 60% больных ухудшение. СОЭ снизилось у 2 человек. Динамика суставного синдрома представлена в таблице 10.4.

Таблица 10.4. Динамика суставного синдрома в группах больных ревматоидным артритом (РА) правой и амбидекстров.

Больные	Счет боли		Суставной индекс		Суставной счет		Индекс припухлости		Измерение окружности суставов		Сила сжатия кисти	
	п	л	п	л	п	л	п	л	п	л	п	л
Правши до лечения	29	19	23	18	17	14	21	17	100	94,4*	17	15
После лечения	18	13	16	11	12	9	14	10	96	91,9	18	16
Амбидекстры до лечения	12	10	9	9	8	8	8	9	97	94,6*	15	11
После лечения	16	14	16	14	12	11	16	15	98	95,4	13	6

* - $P < 0,05$; п – справа; л – слева

Из таблицы видно, что до начала лечения в группе правой отмечалась более высокая степень поражения суставов справа, а также регистрировался более выраженный суставной синдром по всем наблюдаемым параметрам по сравнению с амбидекстрами. У амбидекстров наблюдалась меньшая выраженность суставного синдрома в начале обострения с меньшими различиями в поражении суставов справа и слева, хотя такой

объективный показатель поражения суставов как окружность, был достоверно больше справа. Через 3 месяца после начала лечения все наблюдаемые параметры суставного синдрома у амбидекстров в среднем по группе ухудшились, в том числе уменьшилась сила сжатия кисти (особенно левой), возросло правостороннее поражение суставов. Кроме того, в среднем увеличились такие показатели как оценка боли и утренняя скованность. В то же время в группе правой указанные показатели снизились.

Комплекс указанных и других собственных данных позволяет обоснованно говорить о том, что для больных РА правой характерно активное начало обострения и более выраженный эффект на терапию, тогда как для амбидекстров характерно менее яркое начало и более длительное сохранение активного прогрессирующего течения, что является одним из показателей худшего прогноза. Иными словами, нами установлено существование клинико-иммунологической разнородности ревматоидного артрита у больных с различной доминантностью полушарий головного мозга.

Кроме того, нами установлено, что клинические и иммунологические особенности у мужчин и женщин в остром периоде ишемического инсульта сопряжены с тяжестью заболевания и латерализацией очага поражения в полушариях мозга (Ребенко и др., 2003; Ребенко, 2004).

Таким образом, комплекс литературных и собственных данных позволяет обоснованно говорить о существовании иммунорегулирующих особенностей полушарий головного мозга, проявляющихся как у животных и зависящих от их пола и генотипа, так и у людей, что определяет варианты психофизиологического и иммунного статуса у здоровых мужчин и женщин, а также клинико-иммунологические варианты течения аллергии, герпеса, СПИДа, ревматоидного артрита и острого периода ишемического инсульта.

Структурно-функциональная асимметрия кроветворной системы

Данные о существовании структурно-функциональной асимметрии головного мозга и парных эндокринных органов, а также сведения о регулирующем взаимодействии нейроэндокринной и кроветворной систем позволили нам выдвинуть предположение о существовании асимметрии гемопоэза (Абрамов и др., 1990). Проведенные исследования подтверди-

ли обоснованность этого предположения (Абрамов, 1991; Абрамов и др., 1992).

Так, определялась экспрессия H-2 антигенов на поверхности костномозговых клеток, выделенных из левой и правой бедренных костей мышей (СВАхС57BL/6)F1. При этом использовались моноклональные антитела ИКО-1 (ВОНЦ АМН СССР), обладающие перекрестной реактивностью к мономорфным детерминантам HLA-DR человека и H-2 антигенам мышей. Их визуализация проводилась методом количественной цитофлюориметрии с мечеными ФИТЦ Fab₂ –фрагментами антител к иммуноглобулину мышей на микроскопе-фотометре «MPV-compact-MT» (Е. Лейтц, ФРГ). Программное обеспечение сопряженной ПЭМВ-85 (Хьюлет Паккард, США) позволило рассчитать численность Ia⁺ - костномозговых клеток и построить гистограммы их распределения по интенсивности флюоресценции в заданном режиме, что отражает уровень экспрессии поверхностных Ia-белков в клеточном пуле. В контроле были проведены аналогичные исследования с мечеными ФИТЦ Fab₂ – фрагментами антител к иммуноглобулинам мышей (Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии МЗ РСФСР).

При сравнении костномозговых клеток, выделенных из левой и правой бедренных костей мышей (СВАхС57BL/6)F1, не было установлено достоверных различий в процентном содержании Ia⁺ -клеточных элементов. В то же время, уровень экспрессии поверхностных антигенов гистосовместимости H-2 комплекса II класса был достоверно выше на мембране клеток костного мозга, выделенных из левой бедренной кости (рис. 10.7). Более того, при этом «слева» обнаруживается большое количество клеточных элементов с таким уровнем экспрессии H-2 антигенов, который не выявляется «справа».

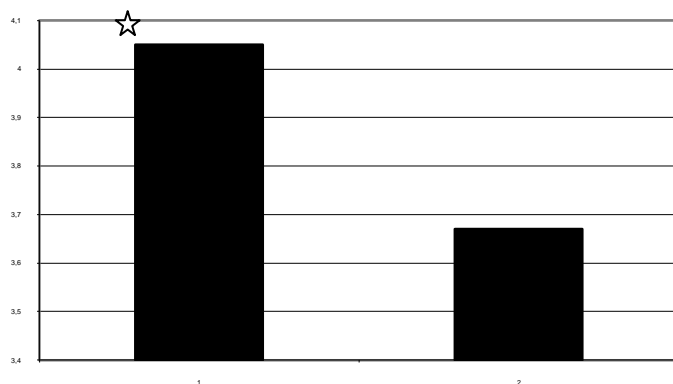


Рис. 10.7. Степень экспрессии Ia-антигенов на поверхности костномозговых клеток, выделенных из левой (1) и правой (2) бедренных костей мышей (CBAx57BL/6)F1

☆ - $P < 0,05$

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о фенотипической асимметрии костномозговых клеток мышей (CBAx57BL/6)F1, проявляющейся в большей выраженности экспрессии H-2 антигенов на поверхности клеточных элементов, выделенных из левой бедренной кости по сравнению клетками из правой бедренной кости. Поскольку экспрессия Ia-белков косвенно свидетельствует о функциональной активности клеточных элементов, было высказано предположение о том, что «левые» костномозговые клетки обладают большим гемопозитическим потенциалом, чем «правые». Это предположение было подтверждено в процессе проведения следующих исследований.

Так, нами были проведены эксперименты по оценке формирования экзогенных КОЕс-12 у летально облученных реципиентов - мышей (CBAx57BL/6)F1, которым с целью восстановления кроветворения инъецировались костномозговые клетки и тимоциты от интактных мышей-доноров. При этом клетки костного мозга и тимуса от доноров (Козлов и др., 1982) вводились реципиентам в следующих сочетаниях:

- а) клетки костного мозга из обеих бедренных костей + тимоциты из обеих долей тимуса;
- б) клетки костного мозга из обеих бедренных костей + тимоциты из левой доли тимуса;
- в) клетки костного мозга из обеих бедренных костей + тимоциты из правой доли тимуса;
- г) клетки костного мозга из левой бедренной кости + тимоциты из левой доли тимуса;

д) клетки костного мозга из правой бедренной кости + тимоциты из правой доли тимуса.

Указанные клетки вводились предварительно летально облученным реципиентам, а затем, на 12 суток после их инъекции, в их селезенке производился подсчет количества сформировавшихся колоний (КОЕс-12 – колониеобразующих единиц селезенки) согласно Till J.E. et al. (1961).

Было показано, что существуют достоверные различия количества КОЕс-12 между группами мышей-реципиентов, которым вводили клетки доноров в сочетаниях, указанных в пунктах (г) и (д), а именно, при использовании в качестве донорских клеток из левой бедренной кости и левой доли тимуса у реципиентов образуется достоверно больше КОЕс-12, чем при использовании клеточных элементов из правой бедренной кости и правой доли тимуса (рис. 10.8).

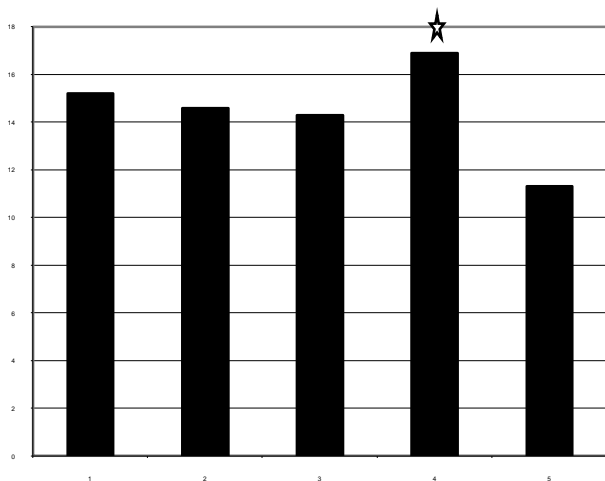


Рис. 10.8. Формирование КОЕс-12 у реципиентов (СВАхС57ВL/6)F1 после введения костномозговых клеток и тимоцитов доноров С57ВL/6 в разных сочетаниях.

1 - клетки костного мозга (ККМ) из обеих бедренных костей (БК) + тимоциты из обеих долей тимуса (ДТ); 2 – ККМ из обеих БК + тимоциты из левой ДТ; 3 – ККМ из обеих бедренных костей + тимоциты из правой ДТ; 4 - ККМ из левой БК + тимоциты из левой ДТ; 5 – ККМ из правой БК + тимоциты из правой ДТ.

Известно, что формирование экзогенных КОЕс-12 происходит из наименее дифференцированных гемопоэтических предшественников и, следовательно, тот факт, что введение мышам-реципиентам клеток доноров, выделенных из левой бедренной кости, сопровождается формирова-

нием большего количества КОЕс-12 (в присутствии тимоцитов из левой доли тимуса) свидетельствует об их большем гемопоэтическом потенциале по сравнению с клетками, выделенными из правой бедренной кости.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об асимметрии фенотипических и функциональных параметров костномозговых клеток, проявляющейся в большей выраженности экспрессии Ia-антигенов на клеточных элементах из левой бедренной кости, а также в большей способности клеток из левой бедренной кости к формированию экзогенных КОЕс-12 у летально облученных реципиентов по сравнению с клетками из правой бедренной кости.

Как говорилось выше, причиной, инициировавшей проведение исследований, направленных на выявление функциональной асимметрии кроветворной системы, послужили данные о структурно-функциональной асимметрии головного мозга и парных эндокринных органов, а также сведения о регулирующем взаимодействии нейроэндокринной и кроветворной систем. В этой связи представлялось логичным на следующем этапе исследований попытаться определить возможную зависимость, например, между функциональной асимметрией полушарий и асимметрией костного мозга.

Были выполнены эксперименты, схема которых отражена на рисунке 10.9. При этом в работе использовались мыши – самцы (СВАхС57ВL/6)F1. Асимметрия полушарий (моторная) тестировалась по предпочтительному использованию лапы при доставании пищи (Bures et al., 1983). Экзогенное колониобразование оценивалось по числу 8-суточных колоний в селезенке летально облученных реципиентов (КОЕс-8) (Till et al., 1961).

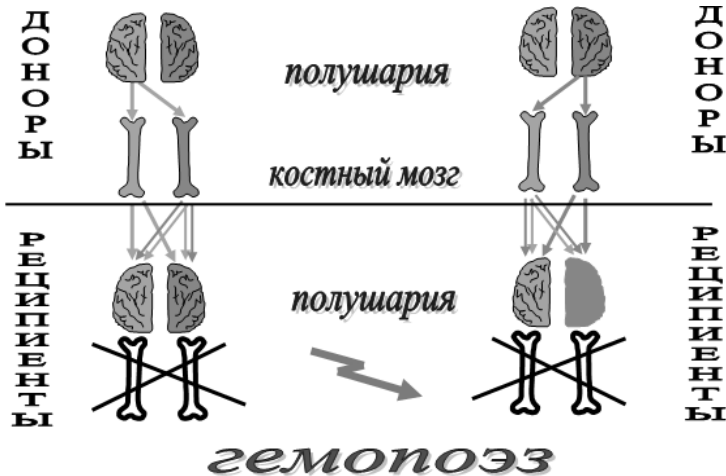


Рис. 10.9.Схема эксперимента по изучению роли функциональной (моторной) асимметрии полушарий головного мозга мышей (CBAxС57BL/6)F1 (доноров и реципиентов) и функциональной асимметрии костного мозга в формировании КОЕс-8.

Для изучения влияния функциональной асимметрии костного мозга на гемопоэз летально облученным животным – реципиентам вводили костномозговые клетки от доноров, полученные из левой или правой бедренной кости.

Было установлено, что достоверные различия в формировании КОЕс-8 наблюдаются только у летально облученных правополушарных реципиентов, которым вводились костномозговые клетки из правой (группа 1) или левой (группа 2) бедренных костей правополушарных доноров. В то же время нами не обнаружено достоверных различий в формировании КОЕс-8 в следующих экспериментах: 1) если указанные костномозговые клетки (группы 1 и 2) были инъецированы правополушарным реципиентам от левополушарных доноров; 2) или такие клетки (группы 1 и 2) вводились левополушарным реципиентам от право- и левополушарных доноров (рис. 10.10).

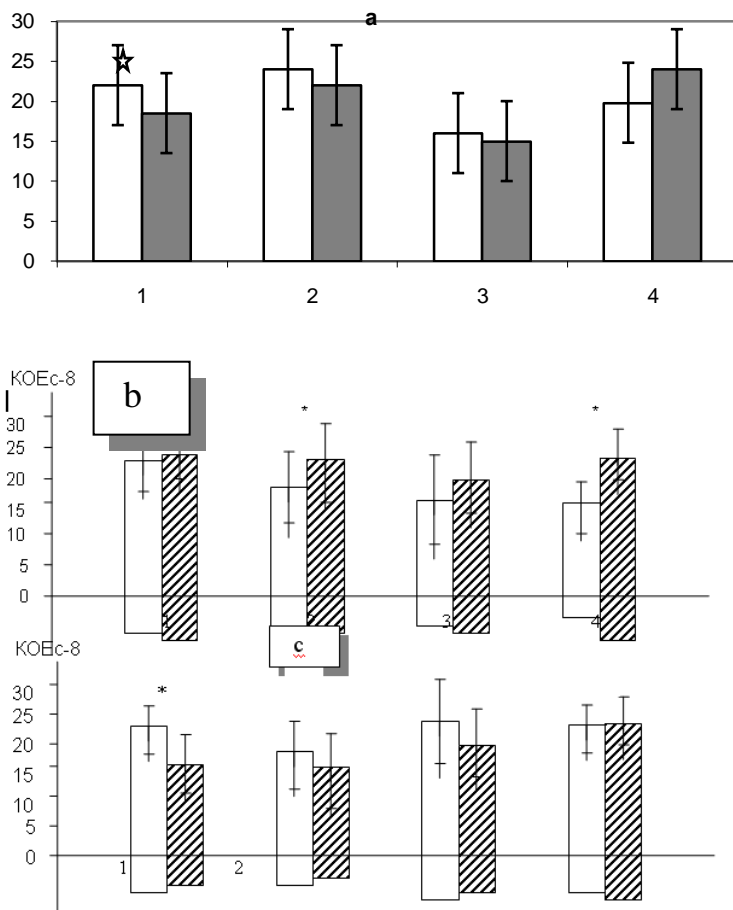


Рис. 10.10. Роль функциональной асимметрии костного мозга и полушарий головного мозга доноров и реципиентов в формировании КОЕс-8 у мышей (СВАхС57BL/6)F1.

- а: 1 – правополушарные реципиенты, правополушарные доноры
 2 – правополушарные реципиенты, левополушарные доноры
 3 – левополушарные реципиенты, правополушарные доноры
 4 – левополушарные реципиенты, левополушарные доноры

□ - «левый» костный мозг

▨ - «правый» костный мозг

- б: 1 - правополушарные реципиенты, «левый» костный мозг
 2 - правополушарные реципиенты, «правый» костный мозг
 3 - левополушарные реципиенты, «левый» костный мозг

4 - левополушарные реципиенты, «правый» костный мозг

- правополушарные доноры

- левополушарные доноры

с: 1 - правополушарные доноры, «левый» костный мозг

2 - правополушарные доноры, «правый» костный мозг

3 - левополушарные доноры, «левый» костный мозг

4 - левополушарные доноры, «правый» костный мозг

- правополушарные реципиенты

- левополушарные реципиенты

КОЕс-8 – количество 8-суточных колоний в селезенке

$M \pm SD$, $n = 20$ в каждой группе. Результаты анализировались с помощью ANOVA.

* - $P < 0.05$.

Исследование роли моторной асимметрии доноров клеток костного мозга в формировании КОЕс-8 у летально облученных реципиентов показало, что введение животным клеток из правой бедренной кости левополушарных доноров приводит к достоверно более интенсивному гемопоэзу в селезенках указанных реципиентов (право- и левополушарных), чем после введения тех же клеток от правополушарных доноров. В том случае, когда реципиенты получали клетки костного мозга из левой бедренной кости, достоверных различий между сравниваемыми группами не наблюдалось.

Кроме того, мы изучали, как моторная асимметрия облученных реципиентов, получавших клетки костного мозга от интактных доноров, влияет на количество формируемых у них КОЕс-8. Оказалось, что только в случае, когда облученным мышам (СВАхС57BL/6)F1 с разной доминантностью полушарий головного мозга вводили клетки костного мозга из левой бедренной кости от правополушарных доноров, различия между группами были достоверны. Так, в селезенках правополушарных реципиентов количество колоний было достоверно больше, чем в селезенках левополушарных животных. В то же время, формирование КОЕс-8 при всех остальных сочетаниях (после введения клеток костного мозга из правой бедренной кости от правополушарных доноров, либо клеток из левой или правой бедренной кости от левополушарных животных) не

различалось достоверно в группах лево- и правополушарных реципиентов.

Анализ полученных результатов показывает, что формирование КО-Ес-8 у реципиентов зависит от моторной асимметрии доноров и реципиентов костномозговых клеток, а также от того, из какой бедренной кости доноров – правой или левой получен костный мозг.

Таким образом, наши эксперименты, во-первых, еще раз подтвердили существование функциональной асимметрии костного мозга и, во-вторых, впервые показали, что способность клеток костного мозга доноров (СВАхС57BL/6)F1 к гемопоэзу зависит от моторной асимметрии указанных доноров и реципиентов этих клеток, а также от функциональной асимметрии костного мозга.

Структурно-функциональная асимметрия иммунной системы

Ранее нами было выдвинуто предположение о том, что наряду со структурно-функциональной асимметрией нейроэндокринной системы существует структурно-функциональная асимметрия парных органов иммунной системы (костного мозга, тимуса, лимфатических узлов) (Абрамов и др., 1990). Проведенные затем экспериментальные исследования подтвердили обоснованность этого предположения (Абрамов и др., 1990, 1992, 1996, 2004; Abramov et al., 2001, 2005; Gontova et al., 2004).

Так, было установлено существование функциональной асимметрии парных органов иммунной системы (костного мозга, тимуса, лимфоузлов).

Костный мозг

Известно, что костный мозг является одновременно органом иммунной и кроветворной систем. В связи с этим, приведенные выше данные, например, о том, что уровень экспрессии поверхностных антигенов гистосовместимости Н-2 комплекса II класса был достоверно выше на мембране клеток костного мозга, выделенных из левой бедренной кости (рис. 7) может быть свидетельством функциональной асимметрии как гемопоэтических предшественников, так и иммунокомпетентных клеток, присутствующих в костном мозге. Дополнительным свидетельством в пользу такого заключения явились наши данные о достоверных различиях

пролиферативной активности (Кон-А и PWM-индуцированной) клеток костного мозга и экспрессии мембранных иммуноглобулинов на костно-мозговых клетках, выделенных из левой и правой бедренной кости мышей (СВАхС57BL/6)F1, а именно, обнаружены большой уровень пролиферации «слева» и большая выраженность экспрессии Ig на клетках, выделенных из левой бедренной кости, по сравнению с клеточными элементами из правой бедренной кости (Абрамов и др., 1992).

Тимус

Функциональная асимметрия тимуса проявилась:

1. В описанной выше различной вспомогательной функции тимоцитов из левой и правой долей тимуса, проявляющейся при их совместном введении летальной облученным реципиентам вместе с костно-мозговыми клетками из левой или правой бедренной кости (рис. 8).

2. В различиях пролиферативной активности тимоцитов, выделенных из контралатеральных долей тимуса, причем вектор обнаруженных различий был связан с доминантностью полушарий головного мозга по моторным функциям. Так, у мышей-левшей пролиферативная активность клеток из левой доли тимуса оказалась достоверно выше, чем из правой доли, в то время как у мышей-правшей выявлена обратная зависимость, а именно, уровень пролиферации клеток из правой доли был выше (рис. 11).

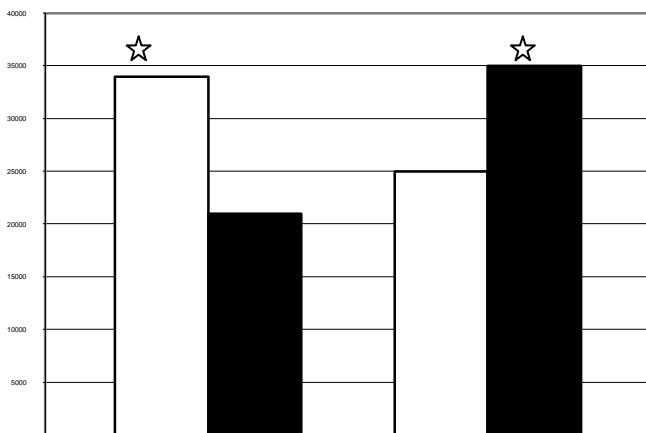


Рис. 11. Уровень Кон-А индуцированной пролиферации тимоцитов из левой и правой долей тимуса мышей (CBAxС57BL/6)F1 правшей и левшей.

□ левая доля тимуса; ■ правая доля тимуса
1 – мыши-левши; 2 – мыши-правши

n = 12

☆ P < 0,05

В обнаруженных нами различиях популяционного состава тимоцитов, выделенных из контралатеральных долей тимуса мышей-правшей и левшей (табл. 10.5) (цитофлуориметрические исследования были выполнены на базе лаборатории клинической иммунопатологии ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, руководитель лаборатории, д.м.н. Кожевников В.С.). При этом достоверные различия суммарного содержания CD8+ тимоцитов обнаружены между группами 1 и 4, т.е. теми группами, в которых указанное содержание определялось при тестировании тимоцитов из левой доли тимуса мышей-левшей и тимоцитов из правой доли тимуса мышей-правшей. Установлено, однако, что эти различия невелики, и их пока сложно прямо связать как с особенностями пролиферативной активности тимоцитов в исследуемых группах, так и с описанными выше особенностями вспомогательного участия тимоцитов из оппозиционных долей тимуса в формировании экзогенных колоний в селезенке латентно облученных реципиентов.

Табл. 10.5. Содержание Σ CD4+ и Σ CD8+ тимоцитов в контралатеральных долях тимуса мышей (СВАхС57ВL/6)F1 с доминированием моторных функций левого или правого полушария.

Фенотип тимоцитов	Тимоциты Л.Д.Т. мыш-шей-левой	Тимоциты П.Д.Т. мыш-шей-левой	Тимоциты Л.Д.Т. мыш-шей-правой	Тимоциты П.Д.Т. мыш-шей-правой	P
	1	2	3	4	
	M \pm SD	M \pm SD	M \pm SD	M \pm SD	
Σ CD4+(CD4+ CD8+) + CD4+ CD8-)	90,3 \pm 0,8	91,7 \pm 3,9	91,3 \pm 0,5	90,7 \pm 0,2	
Σ CD8+(CD4+ CD8+ + (CD4- CD8+))	84,7 \pm 1,1	86,9 \pm 4,4	86,7 \pm 5,6	88,4 \pm 0,14	0,01 ⁽¹⁻⁴⁾

Л.Д.Т. – левая доля тимуса; П.Д.Т. – правая доля тимуса

Вышеприведенные данные, свидетельствующие о функциональной асимметрии тимуса, послужили основанием для проведения экспериментов по оценке возможной роли тимоцитов из левой и правой долей тимуса в формировании гуморального иммунного ответа (Abramov et al., 2001; Абрамов и др., 2004). Было показано, что если мышам-реципиентам с доминированием левого полушария по моторным функциям и с предварительно удаленным тимусом, ввести клетки из левой доли тимуса сингенных доноров (СВАхС57ВL/6)F1, то у них формируется более выраженный иммунный ответ на эритроциты барана (ЭБ) по сравнению с аналогичной группой реципиентов, которым вводились тимоциты из правой доли тимуса. Кроме того, было установлено, что у левополушарных реципиентов, которым инъецировались тимоциты из левой доли тимуса, формируется гуморальный иммунный ответ большей интенсивности, чем у правополушарных мышей после инъекции аналогичных клеток. И, наконец, нами обнаружены достоверные различия гуморального иммунного ответа на ЭБ у право- и левополушарных реципиентов, которым вводились тимоциты из ипсилатеральных и контралатеральных долей тимуса (рис.10.12).

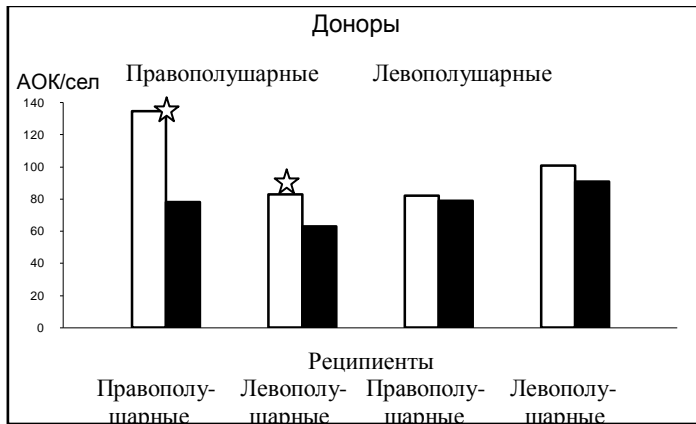


Рис. 10.12. Роль функциональной асимметрии полушарий головного мозга и тимуса в формировании гуморального иммунного ответа у мышей (СВАхС57BL/6)F1.

□ левая доля тимуса ■ правая доля тимуса ☆ - $P < 0,05$

Одним из механизмов, инициирующих формирование функциональной асимметрии долей тимуса, может быть обнаруженное нами неодинаковое влияние кортикостерона на пролиферацию тимоцитов в указанных долях (табл. 10.6). Так, были исследованы две группы мышей (СВАхС57BL/6)F1 – интактных и подвергнутых иммобилизационному стрессу. Затем мышей обеих групп забивали посредством дислокации шейных позвонков и определяли уровень кортикостерона в плазме крови, а также пролиферативную активность тимоцитов из контралатеральных долей тимуса. Было установлено, что показатели спонтанной и Кон-А индуцированной пролиферации клеток правой доли тимуса стрессированных мышей достоверно выше аналогичных показателей интактных животных. Вместе с тем, достоверных различий спонтанной и Кон-А индуцированной пролиферации левой доли тимуса стрессированных мышей, с одной стороны, и аналогичных показателей интактных животных с другой, не определено.

Таблица 10.6. **Пролиферативная активность тимоцитов левой и правой долей тимуса интактных и стрессированных мышей (СВАхС57BL/6)F1 (имп./мин.).**

Доля тимуса	Пролиферация	
	Спонтанная	Кон-А индуцированная
Правая Левая (интактные мыши)	716 ± 174 603 ± 126	46200 ± 4111 47720 ± 4779
Правая Левая (стрессированные мыши)	1309 ± 470 ☆ 793 ± 140	65080 ± 7139 ☆ 65518 ± 9398

☆ - $P < 0,05$ (правые доли интактных и стрессированных мышей)

Отметим еще раз, что мы обнаружили резкое возрастание уровня кортикостерона в плазме крови стрессированных мышей по сравнению с интактными животными (рис. 10.3).

Следовательно, формирование кратковременного иммобилизационного стресса (20 минут) сопровождается достоверным усилением пролиферативной активности тимоцитов лишь правой доли тимуса. Причина такого дифференцированного изменения пролиферации пока неясна. Можно предположить, что в основе указанного феномена лежит большая чувствительность тимоцитов правой доли тимуса к стимулирующему воздействию кортикостерона. Так, нами установлена достоверная положительная корреляция между уровнем гормона в плазме и спонтанной пролиферацией тимоцитов лишь правой доли в процессе формирования стресса.

Иными словами, воздействие кортикостерона может быть одним из факторов формирования функциональной асимметрии долей тимуса у мышей (СВАхС57BL/6)F1.

Лимфоузлы

Нами была определена также асимметрия формирования клеточного иммунного ответа, проявляющаяся в закономерных различиях выраженности реакции ГЗТ в левой и правой лапках мышей (СВАхС57BL/6)F1 «правшей» и «левшей» (рис. 10.13). Поскольку формирование указанной реакции протекает при непосредственном участии регионарных, в частности, паховых лимфоузлов, полученные данные свидетельствуют о существовании их функциональной асимметрии.

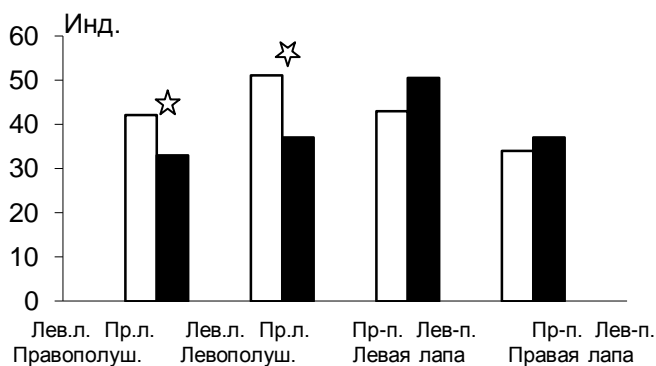


Рис. 10.13. Роль функциональной асимметрии полушарий головного мозга и стороны введения разрешающей дозы ЭБ на развитие реакции ГЗТ у мышей (СВАхС57BL/6)F1. n = 20 ☆ - P < 0,05.

Таким образом, нами была не только установлена функциональная асимметрия парных органов иммунной системы (костного мозга, тимуса и лимфоузлов), но и существование взаимозависимой функциональной асимметрии всего блока нейроэндокринной и иммунной систем, в рамках которой была выявлена закономерная модуляция параметров асимметрии в каждой из частей указанного блока при воздействиях со стороны другой.

Прикладные аспекты асимметрии нейроэндокринной, кроветворной и иммунной систем

В последнее время получили широкое распространение иммунологические методы профилактики заболеваний (вакцинация), а также методы иммунотерапии (цитокинотерапия, вакциноterapia, адаптивная терапия, пересадка костного мозга, лекарственная иммунотерапия и т.д.), базирующиеся на инъекциях клеточных элементов, их фрагментов, белковых и пептидных препаратов, а также лекарственных препаратов растительного и искусственного происхождения. Использование указанных методов позволило значительно повысить эффективность лечения ряда заболеваний, однако проблема эффективности терапии, особенно при хрони-

ческих заболеваниях, еще далека от своего разрешения. Приведенные выше собственные данные о существовании функциональной асимметрии блока нейроэндокринной и иммунной систем позволили нам предположить, что при назначении лечебных манипуляций, в частности инъекций, необходимо учитывать существование функциональной асимметрии нервной и иммунной систем, играющей, как говорилось выше, важную роль в формировании поведения и эффекторных иммунных реакций.

В связи с этим, было проведено исследование, направленное на определение закономерностей формирования гуморального и клеточного иммунного ответа в условиях альтернативной активации контралатеральных периферических лимфоидных органов у экспериментальных животных с разной моторной доминантностью полушарий головного мозга

Гуморальный иммунный ответ

В работе использовали мышей-самцов (СВАхС57BL/6)F1. Моторная асимметрия полушарий головного мозга тестировалась по предпочтительному использованию лапы при доставании пищи (Bures et al., 1983) с некоторыми модификациями. При этом в группу «правшей» отбирали мышей, которые при доставании пищи преимущественно использовали правую лапу, а в группу «левшей» - левую лапу (из 10 попыток доставания пищи допускалось использование одной из лап не менее 7 раз). Животные, у которых в процессе тестирования не удавалось выявить предпочтения в использовании лапы при доставании пищи (амбидекстры) в дальнейших исследованиях не использовались. В качестве антигена использовались эритроциты барана (ЭБ), которые инъецировались (0,05 мл. 100 % взвеси) под апоневроз задних лап (левой или правой).

Было сформировано 4 группы животных:

- 1) мыши «левши», которым эритроциты барана вводились под апоневроз левой задней лапы (левши ЛЛ);
- 2) мыши «левши», которым эритроциты барана инъецировались под апоневроз правой задней лапы (левши ПЛ);
- 3) мыши «правши», которым эритроциты барана вводились под апоневроз левой задней лапы (правши ЛЛ);
- 4) мыши «правши», которым эритроциты барана инъецировались под апоневроз правой задней лапы (правши ПЛ).

На 4 сутки после иммунизации в указанных группах определяли количество антителообразующих клеток (АОК) в селезенке методом Су-

ningham A.J. Одновременно в селезенке этих животных определялось содержание CD4⁺ и CD8⁺ - клеток методом проточной цитофлюориметрии (использовали крысиные антитела против CD4 маркеров мыши, меченные фикоэритрином – L3T4, а также против CD8 α маркеров, меченные FITC – Ly2, «PharMingen»).

Полученные результаты подвергались статистическому анализу при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Установлено, что на 4 сутки после иммунизации ЭБ между анализируемыми группами животных имеются достоверные различия по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке (табл. 10.7). Так, среднее количество АОК/10⁶ спленоцитов в группе «левшей» (группа 2), иммунизированных в правую лапу, более чем в 3 раза превышает аналогичные показатели в группе мышей «правшей», иммунизированных в правую лапу (группа 4). Кроме того, выявлено, что среднее количество АОК/селезенку в группе 2 (у мышей «левшей», иммунизированных в правую лапу) достоверно выше соответствующих показателей в группе 1 (у мышей «левшей», иммунизированных в левую лапу).

Таблица 10.7. Показатели гуморального иммунного ответа у мышей (СВАхС57BL/6)F1 «правшей» и «левшей», иммунизированных эритроцитами банана в оппозитные лапы.

Группы		n	АОК/10 ⁶	АОК/селезенку
			M \pm SD	M \pm SD
1	Левши ЛЛ	6	131 \pm 173	9867 \pm 7912
2	Левши ПЛ	6	443 \pm 308	35137 \pm 20896* ⁽¹⁻²⁾
3	Правши ЛЛ	6	162 \pm 88	16526 \pm 11098
4	Правши ПЛ	9	144 \pm 88 * ⁽²⁻⁴⁾	20721 \pm 20627

Примечания: а) Левши ЛЛ – мыши «левши», иммунизированные эритроцитами в левую лапу; Левши ПЛ – мыши «левши», иммунизированные эритроцитами в правую лапу; Правши ЛЛ – мыши «правши», иммунизированные эритроцитами в левую лапу; Правши ПЛ – мыши «правши», иммунизированные эритроцитами в правую лапу; n – количество мышей в группе; б) Приведены суммарные данные двух серий экспериментов; в) * - P < 0,05 при сравнении указанных групп (1 и 2; 2 и 4).

Определение популяционного состава иммунокомпетентных клеток, проведенное одновременно с тестированием параметров гуморального

иммунного ответа, показало, что в селезенке мышей «левой», иммунизированных в правую лапу (группа 2), выявляется достоверно больше CD4+ и CD8+ - лимфоцитов по сравнению с 1 группой (табл. 10.8). В то же время, нами не выявлено значимых различий между анализируемыми группами животных по параметрам интенсивности экспрессии указанных маркеров на поверхности спленоцитов.

Таблица 10.8. Популяционный состав спленоцитов мышей (CBAxС57BL/6)F1 «правшей» и «левой», иммунизированных эритроцитами барана в оппозитные лапы.

Группы	n	CD4+	CD8+	(CD4+)+ (CD4+CD8 +)	(CD8+)+ (CD4+CD8+)
		M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD
1 Левши ЛЛ	4	24,61 ± 1,6	11,68 ± 0,8	25,39 ± 1,7	12,4 ± 1,1
2 Левши ПЛ	4	28,68±1,8*(1- 2)	14,97 ± 1,7*(1- 2)	28,95±1,8*(1 -2)	15,2±1,7*(1-2)
3 Правши ЛЛ	3	27,50 ± 1,2	13,73 ± 1,6	28,00 ± 1,15	14,2 ± 1,1
4 Правши ПЛ	3	25,97 ± 2,1	13,13 ± 1,7	26,30 ± 2,0	13,4 ± 1,6

Примечания: а) Левши ЛЛ – мыши «левши», иммунизированные эритроцитами барана в левую лапу; Левши ПЛ – мыши «левши», иммунизированные эритроцитами в правую лапу; Правши ЛЛ – мыши «правши», иммунизированные эритроцитами барана в левую лапу; Правши ПЛ – мыши «правши», иммунизированные эритроцитами барана в правую лапу; n – количество мышей в группе; б) Популяционный состав – в %; в) *⁽¹⁻²⁾ - P < 0,05 (группы 1 – 2).

Нами не выявлено также достоверных различий пролиферативной активности спленоцитов, выделенных от мышей анализируемых групп, хотя и обнаружена выраженная тенденция к повышению указанной активности в группе 2 относительно группы 4.

Следовательно, наличие исходных различий моторной асимметрии полушарий головного мозга и способ инъекции эритроцитов барана (в левую или правую лапы), на наш взгляд, оказались в равной степени важными для формирования гуморального иммунного ответа у мышей (CBAxС57BL/6)F1. Так, нами обнаружены достоверные различия в количестве АОК при сравнении групп 1 и 2, а также 2 и 4. Заметим, что группы 1 и 2 различаются между собой только способом инъекции антигена,

а группы 2 и 4 - лишь доминированием полушарий в регуляции моторных функций.

Характерно, что группы 1 и 2 значительно различаются и на уровне популяционного состава клеток селезенки, а именно, среднее процентное содержание основных популяций Т-лимфоцитов (CD4+; CD8+; (CD4+) + (CD4+ CD8+); (CD8+) + (CD4+ CD8+)) в группе 2 достоверно больше. В этой связи следует напомнить, что формирование гуморального иммунного ответа на эритроциты барана происходит только при вовлечении в этот процесс Т-лимфоцитов. Это позволяет обоснованно говорить о том, что популяционный состав клеток селезенки, формирующийся у «правшей» и «левшей» после введения антигенов в оппозитные лапы, может детерминировать у них выраженность гуморального иммунного ответа. В этих условиях наиболее высокие средние показатели гуморального иммунного ответа обнаружены нами у мышей «левшей», иммунизированных эритроцитами барана в правую лапу, а именно у тех животных, у которых нами определено наиболее высокое среднее содержание всех тестируемых клеточных популяций.

Вместе с тем, введение антигенов в оппозитные лапы, а именно, под апоневроз левой и правой конечности активирует в первую очередь соответствующие клетки в регионарных к месту инъекции лимфоузлах, функциональная асимметрия которых определена нами ранее (Gontova et al., 2004). В связи с этим можно обоснованно полагать, что инъекции эритроцитов барана в оппозитные лапы мышей сопровождаются появлением особенностей вызванной антигенами активации иммунокомпетентных клеток регионарных контралатеральных лимфоузлов, а именно различий их пролиферативных, дифференцировочных, миграционных и цитокин-продуцирующих свойств. Возможно, что именно это объясняет обнаруженные нами в обследованных группах различия популяционного состава спленоцитов.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что введение антигенов (эритроцитов барана) в оппозитные (левую или правую) лапы мышей (СВАхС57ВL/6)F1, характеризующихся доминированием моторных функций одного из полушарий головного мозга, сопровождается формированием гуморального иммунного ответа разной степени выраженности как при использовании разных способов введения антигенов, так и при наличии исходных различий параметров моторного доминирования полушарий, что свидетельствует о роли регионарных контралатеральных лимфатических узлов и полушарий головного мозга в указанном формировании. При этом наибольшие средние показатели гу-

морального иммунного ответа выявлены у мышей-левшей, иммунизированных в правую лапу.

Клеточный иммунный ответ

В работе использовали мышей-самцов (СВАхС57ВL/6)F1. Моторная асимметрия тестировалась по предпочтительному использованию лапы при доставании пищи (Bures et al., 1983) с некоторыми модификациями. В качестве антигена использовалась вакцина БЦЖ, которая инъецировалась (5 мкг./мышь в 0,05 мл. среды RPMI-1640) под апоневроз задних лап (левой или правой).

Было сформировано 4 группы животных: 1) мыши «левши», которым вакцина вводилась под апоневроз левой задней лапы (левши ЛЛ); 2) мыши «левши», которым вакцина инъецировалась под апоневроз правой задней лапы (левши ПЛ); 3) мыши «правши», которым вакцина вводилась под апоневроз левой задней лапы (правши ЛЛ); 4) мыши, которым вакцина инъецировалась под апоневроз правой задней лапы (правши ПЛ).

На 4 сутки после иммунизации спленоциты мышей указанных групп забирались для определения популяционного состава (CD4+ и CD8+ клеток методом проточной цитофлюориметрии) и параметров пролиферации (по включению ³H-тимидина *in vitro*).

Полученные результаты подвергались статистическому анализу при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Установлено, что на 4 сутки после иммунизации вакциной БЦЖ между некоторыми анализируемыми группами животных, а именно группами 1 и 4 имеются достоверные различия параметров спонтанной пролиферации спленоцитов (табл. 10.9). При этом средние показатели пролиферации в группе 1, т.е. у левшей, иммунизированных вакциной БЦЖ в левую лапу, достоверно меньше аналогичных показателей у правшей (группа 4), иммунизированных аналогичной вакциной в правую лапу. Кроме того, выявлена выраженная тенденция к существованию различий средних показателей пролиферативной активности спленоцитов в группах 1 и 3 ($P = 0,053$).

Таблица 10.9. Параметры спонтанной пролиферации спленоцитов мышей (СВАхС57BL/6)F1 «правшей» и «левшей», иммунизированных вакциной БЦЖ в опозитные лапы.

Группы		n	Спонтанная пролиферация (имп./мин.)
			M ± SD
1	Левши ЛЛ	9	4110 ± 2216 * ⁽¹⁻⁴⁾
2	Левши ПЛ	11	6220 ± 4097
3	Правши ЛЛ	10	6732 ± 3152
4	Правши ПЛ	10	8121 ± 4395

Примечания: а) Левши ЛЛ – мыши «левши», иммунизированные вакциной БЦЖ в левую лапу; Левши ПЛ – мыши «левши», иммунизированные вакциной БЦЖ в правую лапу; Правши ЛЛ – мыши «правши», иммунизированные вакциной БЦЖ в левую лапу; Правши ПЛ – мыши «правши», иммунизированные вакциной БЦЖ в правую лапу. б) Приведены суммарные данные двух серий экспериментов. в) * - $P < 0,05$ при сравнении указанных групп.

Определение популяционного состава, проведенное на 4 сутки после иммунизации, показало, что в селезенке мышей «левшей», иммунизированных в левую лапу (группа 1), выявляется достоверно большая относительная экспрессия CD8+ маркера по сравнению с группой «правшей», иммунизированных в правую лапу (группа 4) (табл. 10.10). Кроме того, обнаружены достоверные различия указанного параметра между группами 1 и 2, а также 3 и 4. В то же время, нами не выявлено значимых различий между анализируемыми группами животных по процентному содержанию CD4+ и CD8+ клеток.

Таблица 10.10. Популяционный состав спленоцитов мышей (СВАхС57BL/6)F1 «правшей» и «левшей», иммунизированных вакциной БЦЖ в оппозитные лапы.

Группы	n	Процентное содержание популяций спленоцитов			Относительная экспрессия CD маркеров на спленоцитах	
		M ± SD			M ± SD	
		CD4+	CD8+	CD4+CD8+	CD4+	CD8+
1 Левши ЛЛ	3	25,5 ± 1,7	11,2 ± 1,0	0,48 ± 0,12	101,1 ± 0,3	69,0 ± 2,1 [•]
2 Левши ПЛ	4	26,4 ± 2,4	11,3 ± 0,5	0,49 ± 0,09	98,6 ± 2,5	61,5 ± 3,0
3 Правши ЛЛ	7	25,4 ± 2,6	11,2 ± 1,0	0,51 ± 0,11	98,9 ± 3,4	66,8 ± 4,3*
4 Правши ПЛ	7	27,8 ± 2,7	11,5 ± 2,3	0,47 ± 0,05	97,2 ± 5,1	62,1 ± 2,9 [•]

Примечания: а) Левши ЛЛ – мыши «левши», иммунизированные вакциной БЦЖ в левую лапу; Левши ПЛ – мыши «левши», иммунизированные вакциной БЦЖ в правую лапу; Правши ЛЛ – мыши «правши», иммунизированные вакциной БЦЖ в левую лапу; Правши ПЛ – мыши «правши», иммунизированные вакциной БЦЖ в правую лапу. б) [•](1-2) – P < 0,05 (группы 1 - 2). в) * (3-4) - P < 0,05 (группы 3 – 4). г) [•](1-4) - P < 0,01 (группы 1 – 4).

Следовательно, во-первых, альтернативная активация периферических лимфоидных органов, вызванная введением вакцины БЦЖ в левую или правую лапы, сопровождается достоверно разной средней пролиферативной активностью спленоцитов в группах правшей, иммунизированных в правую лапу (ППЛ) и левшей, иммунизированных в левую лапу (ЛЛЛ). При этом указанная активность была существенно выше в первой из сравниваемых групп (8121 ± 4395 имп./мин. и 4110 ± 2216 имп./мин. соответственно, P < 0,05). Поскольку названные группы различаются между собой как доминированием определенного полушария (левого у ППЛ и правого у ЛЛЛ), так и способом введения антигенного материала (в правую лапу у правшей и в левую лапу у левшей), можно думать о совместной роли полушарий и контралатеральных периферических лимфоидных органов в появлении указанных различий пролиферативной активности спленоцитов. В пользу этого свидетельствует еще и то, что альтернативная иммунизация (в левую или правую лапы) животных-правшей или животных-левшей не сопровождается различной пролиферацией спленоцитов (группы 1 и 2, а также группы 3 и 4). В то же время, наличие выраженной (хотя и недостоверной, P = 0,053) тенденции к существованию различий пролиферативной активности спленоцитов между группами 1 и 3 (ЛЛЛ и ППЛ) свидетельствует в пользу относительно

большого «участия» доминантного полушария в формировании клеточного иммунного ответа в селезенке при альтернативной активации периферических лимфоидных органов.

Во-вторых, нами обнаружены выраженные различия параметров экспрессии CD8 маркеров на поверхности иммунокомпетентных клеток селезенки. Так, группа 1 (ЛЛЛ) с относительно низкими средними показателями пролиферации спленоцитов, отличается от других обследованных групп, а именно от групп 2 (ЛПЛ) и 4 (ППЛ) еще и относительно высоким содержанием клеток, характеризующихся более высокой относительной экспрессией CD8 маркеров. Кроме того, обнаружены значимые различия относительной экспрессии CD8 маркера на спленоцитах групп 3 и 4 (ПЛЛ и ППЛ соответственно, $66,8 \pm 4,3$ и $62,1 \pm 2,9$, $P < 0,05$).

Данные о популяционном составе спленоцитов мышей обследованных групп свидетельствуют о том, что альтернативная активация периферических лимфоидных органов играет «самостоятельную роль» в генерации обнаруженных различий. Так, указанные различия существуют между группами 1 и 2, а именно левшей, иммунизированных вакциной БЦЖ в разные лапы и, следовательно, доминантность полушарий в данном случае не связана с особенностями содержания популяций иммунокомпетентных клеток в селезенке. В пользу такой точки зрения свидетельствует и факт наличия существенных различий относительной экспрессии CD маркера на спленоцитах между группами 3 и 4, характеризующихся доминированием левого полушария, но иммунизированных в разные лапы.

Однако, обнаружение выраженных различий указанного параметра между группами 1 и 4 (ЛЛЛ и ППЛ) свидетельствует о совместной роли как контралатеральных периферических лимфоидных органов, так и контралатеральных полушарий в генерации особенностей популяционного состава спленоцитов, а именно относительной экспрессии CD8 маркера, у мышей (СВАхС57BL/6)F1 левшей и правшей, иммунизированных вакциной БЦЖ в левую или правую лапы.

Проведенные исследования позволили установить, что введение антигенов (вакцины БЦЖ) в оппозитные (левую или правую) лапы мышей (СВАхС57BL/6)F1, характеризующихся доминированием моторных функций одного из полушарий головного мозга, сопровождается: а) появлением особенностей пролиферативной активности спленоцитов, зависящим как от моторной асимметрии полушарий, так и функциональной асимметрии контралатеральных лимфоидных органов. При этом наибольшие средние показатели пролиферации обнаружены у правшей, им-

мунизированных в правую лапу, а наименьшие – у левшей, иммунизированных в левую лапу; б) формированием разного популяционного состава иммунокомпетентных клеток (CD8+) в селезенке, а именно, меньшая средняя относительная экспрессия CD маркера отмечена в группах 2 и 4 (ЛПЛ и ППЛ), в то время как большая – в группе 1 (ЛЛЛ). Характерно, что именно 1 группа (ЛЛЛ) отличается относительно меньшими средними показателями пролиферации спленоцитов.

Иными словами, функциональная (моторная) асимметрия полушарий головного мозга и функциональная асимметрия контралатеральных периферических лимфоидных органов играют важную роль в формировании клеточного иммунного ответа на БЦЖ у мышей (СВАхС57BL/6)F1.

Заключение

Комплекс собственных и литературных данных позволяет обоснованно говорить о существовании функциональной асимметрии блока нейро-эндокринной, кроветворной и иммунной систем, основных адаптационных, гомеостатических систем организма, взаимодействие которых на уровне указанной асимметрии определяет параметры гемопоза и иммунного ответа (гуморального и клеточного).