

УДК 616.155.321:57.053

ВЛИЯНИЕ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ НА РЕАКТИВНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

© 2018 г. Н. В. Тишевская^{1*}, А. Г. Бабаева², Н. М. Геворкян³

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет
454090, Челябинск, ул. Воровского, 64

²Научно-исследовательский институт морфологии человека
117418, Москва, ул. Цюрупы, 3

³Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8

*E-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.03.2016 г.

Окончательный вариант получен 30.05.2017 г.

Лимфоидные клетки не только регулируют процессы физиологической и репаративной регенерации тканей, но и участвуют в реализации защитно-приспособительных реакций, не связанных с иммунным ответом. В представленном обзоре рассмотрена роль лимфоцитов в изменении реактивности организма при гипоксии и гипертермии, в модификации метаболической активности клеток. Обсуждаются механизмы лимфоцитарного контроля резистентности к ионизирующему излучению и опухолевым процессам, роль лимфоцитов в развитии адаптивного ответа и повышении устойчивости организма к стрессорным воздействиям.

Ключевые слова: лимфоциты, морфогенез, регенерация, реактивность, резистентность, адаптивные реакции

DOI: 10.7868/S047514501801007X

ВВЕДЕНИЕ

Во второй половине прошлого века было установлено, что лимфоциты не только защищают организм от чужеродных антигенов, но и регулируют морфогенез, поддерживая механизмы обновления тканей в физиологических условиях и запуская при необходимости резервную (аварийную) программу репаративной регенерации (Бабаева, 1985, Бабаева, 2009; Бабаева и др., 2009). Эта функция лимфоцитов получила название морфогенетической, под которой понимают их способность регулировать пролиферацию и дифференцировку клеток своего и иного гистотипа, напоминать происходящие в организме морфологические изменения и при их повторении более быстро и интенсивно на них реагировать.

Неотъемлемой частью учения об общих регуляторных свойствах лимфоидной ткани является определение роли морфогенетической функции лимфоцитов в регуляции реактивности и резистентности организма. Эти состояния часто отождествляют с иммунными реакциями, хотя иммунный ответ является только частью адаптивных и дезадаптивных механизмов. Реактивность — это способность организма, его органов и клеток отвечать адекватным изменением процессов жизне-

деятельности на факторы внутренней и внешней среды. Реактивность включает в себя весь набор доступных организму ответных реакций, в том числе унаследованные нормы реакции, а также приобретенные в онтогенезе особенности реагирования, сохраняемые посредством всех видов памяти, включая нейронную, иммунологическую и морфогенетическую. Физиологическая реактивность обеспечивает существование здорового организма в благоприятных условиях и его адаптацию к изменениям окружающей среды. Патологическая реактивность проявляется в неблагоприятных ситуациях, когда физиологические адаптационные возможности уже исчерпаны. Однако это не означает, что организм реагирует на все без исключения изменения параметров внешней и внутренней среды. К ряду факторов он оказывается устойчивым (резистентным) или в силу своих врожденных особенностей, или в результате реализации защитно-приспособительных реакций.

РЕГЕНЕРАЦИЯ И ОБЩАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Метод использования регенерации в качестве неспецифического стимулирующего функции

организма фактора, занимает особое место в медицине. Это одно из самых древних и распространенных лечебных мероприятий, применявшееся на протяжении столетий и дошедшее в измененном виде до настоящего времени в качестве так называемой регенерационной терапии. Начиная с IV века до н. э. и вплоть до середины XIX века для формирования дополнительного (лечебного) очага интенсивной регенерации врачи использовали кровопускание. Однако его чрезмерно широкое и зачастую необоснованное использование, а также доведение объема кровопотери при однократной манипуляции до 30% объема циркулирующей крови часто значительно ухудшали состояние больных, что привело к дискредитации этого метода: он был признан эмпирическим, с физиологической точки зрения малообоснованным, а его лечебная ценность сомнительной (Тарнуев, Намсараева, 1995).

В начале XX века появились первые экспериментальные работы, в которых был продемонстрирован феномен ускорения регенерации поврежденных тканевых структур под влиянием регенерирующего очага другой локализации. Результаты этих исследований свидетельствовали о том, что репаративная регенерация стимулирует физиологическую реактивность организма, и эта закономерность является универсальным механизмом ответной реакции на травму у всех позвоночных. Например, повреждение кожи у амфибий в одной части тела существенно ускоряло заживление раны в другом участке, у птиц повреждение кожи ускоряло рост окружающих перьев, повреждение кожного покрова на животе у кроликов сопровождалось ускорением эпителизации раны ушной раковины (Воронцова, Лиознер, 1955; Войткевич, 1965; Попова, 1984). Известный отечественный хирург М.Ю. Эпштейн, вспоминая свою работу в госпитале во время Первой мировой войны (Эпштейн, 1925), заметил, что “вторичные ранения, следовавшие в ближайший период после первого, очень часто заживали лучше и быстрее, несмотря на их большую тяжесть”. Позже в экспериментах на морских свинках и кроликах он показал, что после повторных ранений мягких тканей заживление поврежденного участка ускорялось, при этом общее состояние животных было более стабильным, раны инфицировались реже, а после повторной кровопотери клеточный состав крови восстанавливался значительно быстрее. Введение сыворотки, взятой у животных-доноров в период посттравматического восстановления, приводило к существенному ускорению процесса репаративной регенерации у реципиентов. М.Ю. Эпштейн предположил, что при заживлении ран в крови появляются некие особые компоненты, и назвал их “регенерационными и заживлению способствующими телами и веществами”.

Феномен стимулирующего влияния активированного гемопоэза на скорость регенерации вновь привлек внимание ученых после открытия способности гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток направленно мигрировать из костного мозга в поврежденные ткани и участвовать в их репарации. Известно, что стволовые клетки спонтанно экспрессируют рецепторы к разным хемокинам и в состоянии покоя, но при нарушении структуры органов на их поверхности увеличивается количество рецепторов к факторам адгезии именно той ткани, которая была повреждена. Под влиянием хемоаттрактантов, в большом количестве выделяемых поврежденными клетками, определенный пул тканеспецифичных стволовых клеток выходит из костного мозга в кровоток, и, по мнению исследователей, именно он участвует в реализации процессов восстановительного морфогенеза (Kucia et al., 2004; Пospelov, 2006). Стволовые костномозговые клетки появляются в кровеносном русле не только при повреждении паренхиматозных органов, но и нервной ткани. К примеру, в первые двое суток после закрытой черепно-мозговой травмы количество клеток с фенотипом CD34⁺ в крови увеличивается в 4 раза, и от активности их мобилизации из костного мозга напрямую зависит благоприятный исход лечения (Черных и др., 2011). В 70-е годы прошлого века было установлено, что миграция и дифференцировка стволовых кроветворных клеток находятся под контролем Т-лимфоцитов, что свидетельствует о значимости лимфоидной системы в регуляции механизмов, способствующих восстановлению структуры и функций поврежденных тканей. Подробные сведения о результатах проведенных экспериментов и обоснование полученных авторами выводов изложены в обзоре В.М. Манько и Р.В. Петрова (2006).

А.Н. Студитский и М.Ф. Попова (Студитский, Попова, 1962; Попова, 1971, 1984) показали, что регенерация поврежденной скелетной мышцы ускоряется при одновременном поперечном рассечении мышечной ткани контралатеральной конечности. Этот эффект не был органоспецифическим, поскольку в других опытах повреждение мышечной ткани приводило к стимуляции регенерации поврежденных костей или эпителия роговицы. При этом выраженная активация репаративных процессов наблюдалась не только в нормальных мышцах, но и в мышечной ткани, утратившей регенерационную способность в результате облучения. Интересен тот факт, что частично восстановившаяся после механического повреждения облученная мышца становилась более устойчивой к повторному облучению, а после полного заживления поврежденного участка мышечной ткани повышалась и общая резистентность организма к острому лучевому воздействию.

В настоящее время одна из главных ролей в регуляции регенерации мышечной ткани отводится регуляторным Т-лимфоцитам (Трег), которые быстро накапливаются в поврежденной мышце, а также в большом количестве обнаруживаются в мышечной ткани генетически модифицированных мышей с миодистрофией и у людей с миопатией Дюшенна (Burzyn et al., 2013). Показано, что Трег стимулируют деление клеток-сателлитов мышечной ткани, синтезируя один из представителей семейства эпидермальных факторов роста — амфирегулин. Амфирегулин также продуцируют Т-хелперы 1 и 2 типов (Th1 и Th2) и наивные Т-клетки (Th0) (Qi et al., 2012). Авторы этих работ утверждают, что лимфоцитарный амфирегулин является ключевым звеном в переключении каскада реакций адаптивного иммунитета с механизмов элиминации чужеродного агента и продукции провоспалительных цитокинов на этап репарации поврежденной ткани. Кроме того, Трег участвуют и в регенерации костной ткани. При изучении механизмов дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в остеогенном направлении было показано, что продукты секреции регуляторных Т-клеток стимулируют в МСК экспрессию мРНК остеокальцина, костного сиалопротеина и щелочной фосфатазы, являющихся маркерами зрелых остеобластов (Grassi et al., 2013).

Именно с описанными выше функциональными свойствами регуляторных Т-лимфоцитов могло быть связано обнаруженное М.Ф. Поповой (Попова, 1984) повышение резистентности мышечной ткани и всего организма к повторному облучению. Сам факт существования радиозащитных способностей у лимфоидных клеток довольно долго подвергался сомнению в силу того, что лимфоциты считались едва ли не самыми чувствительными к действию радиации клетками. Однако оказалось, что после острого лучевого воздействия в периферической крови и тканях быстро нарастает число регуляторных Т-клеток. При этом механизм миграции Трег, по-видимому, связан с повышением экспрессии на их мембране A_{2A} -рецепторов к внеклеточному аденозину, концентрация которого увеличивается при повреждении клеток (Schaue, McBride, 2012). Регуляторные Т-клетки, экспрессирующие большое число A_{2A} -рецепторов, подавляют активность эффекторных клеток фенотипа Th1 и Th17, препятствуя тем самым запуску аутоиммунного компонента повреждения тканей после облучения (Zarek et al., 2008).

Определенные успехи были достигнуты при использовании регенерационной терапии в лечении экспериментального цирроза печени (Саркисов, Рубецкой, 1965; Яшина, 1967; Солопаев Б.П., 1980). При анализе состояния печени, цирротически измененной под влиянием хронического

воздействия четыреххлористого углерода, было установлено, что удаление 1/8 массы этого органа приводит к частичному восстановлению структурной организации и практически полному возобновлению функций печени на фоне регрессии признаков цирроза. Результат стабильно воспроизводился у разных млекопитающих: крыс, кроликов и обезьян, поэтому вскоре метод был апробирован в клинике при лечении пациентов с циррозом печени. Однако из-за отсутствия значимых результатов и ухудшения общего состояния больных использование оперативного метода стимуляции регенерации в данном случае сочли не оправданным. Первые неудачи применения регенерационной терапии в тактике лечения цирроза печени, вероятно, были связаны с тем, что у большей части пациентов цирротические изменения возникли на фоне хронического вирусного гепатита, то есть устранить причину развития этой патологии не представлялось возможным.

Регенерацию пытались стимулировать введением собственных эритроцитов (аутогемотерапия), клеток плаценты (метод биостимуляции по В.П. Филатову), различных биологически активных веществ, продуктов тканевого распада. Однако при несомненно благоприятном воздействии каждого из перечисленных методов на общее состояние организма ни один из них не влиял на его резистентность, в частности, ни один из этих методов не индуцировал радиоустойчивость, поскольку во всех случаях предпринимались попытки стимулировать только локальные механизмы регуляции регенерации. Системные механизмы, в частности, лимфоидная система, остались без внимания, хотя уже в то время она была отнесена к числу главных систем регуляции морфогенеза (Студитский, 1963).

При изучении особенностей проявления морфогенетической активности лимфоидных клеток была выявлена чрезвычайно важная закономерность: выраженность регуляторного действия лимфоцитов зависит от локализации регенерирующего очага и стадии развития восстановительного процесса (Геворкян, Бабаева, 2012). При этом особое внимание заслуживают, на наш взгляд, те циклические проявления свойств лимфоцитов, которые сопровождаются индукцией резистентности организма, поскольку анализ взаимоотношений их морфогенетической функции и устойчивости тканей к действию факторов внешней и внутренней среды может послужить ключом к разработке дополнительных средств борьбы с некоторыми тяжелыми состояниями. Так, хорошо известно, что основные драматические события при развитии реакции “трансплантат против хозяина” (РТПХ) разворачиваются в селезенке реципиента. Однако достаточно давно было установлено, что спленэктомия редко оказывается эффективной в плане

защиты от развития РТПХ. С целью определения зависимости развития РТПХ от срока выполнения данной операции мышам-гибридам первого поколения (СВА × С57В1/6 F1) проводили спленэктомию или резекцию 2/3 ткани селезенки (Мешкова, 1982). В группе сравнения таким же мышам производили частичную гепатэктомию с удалением 2/3 печеночной ткани. Для индукции системной РТПХ прооперированным подопытным животным в разные сроки до операции или после нее вводили клетки селезенки мышей одной из родительских линий. Таким образом, было установлено, что частичная резекция селезенки или спленэктомия обеспечивают защиту от развития РТПХ только в том случае, если они были выполнены за 48 ч до индукции РТПХ: показатели выживаемости в этих группах животных оказались в 2,5 раза выше, чем в контроле. При этом были получены данные, что устойчивость к развитию РТПХ возникает в момент увеличения в крови количества $CD8^+$ Т-лимфоцитов. Другие виды оперативного вмешательства (частичная гепатэктомию и кровопускание), сопровождающиеся усилением активности Т-хелперов, значительно усугубляли проявления РТПХ и достоверно снижали показатели выживаемости мышей.

ВЛИЯНИЕ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ НА УСТОЙЧИВОСТЬ К ОПУХОЛЕВОМУ РОСТУ

Оперативное вмешательство, как известно, в большинстве случаев увеличивает чувствительность животных к перевиваемым опухолям. Однако в опытах с резекцией паренхиматозных органов и адоптивным переносом лимфоцитов было установлено, что результат сочетанного воздействия регенерации и трансплантации опухолевых клеток зависит от стадии восстановительного процесса, информацию о которой лимфоциты способны перенести в другой организм. Несмотря на то, что частичная гепатэктомию снижала устойчивость мышей к развитию РТПХ, эта же операция приводила к повышению резистентности животных к опухолевому росту. Введение нормальным мышам-реципиентам лимфоцитов селезенки, выделенных у донора на 4 сутки после резекции 1/2 ткани печени, произведенное одновременно с подкожной пересадкой клеток солидной формы гепатомы 22а, на 16% снижало интенсивность роста опухоли (Фель, Малыгин, 1974). Более выраженное торможение (до 90%) роста асцитной формы гепатомы 22а, саркомы 37 и аденокарциномы Эрлиха наблюдалось у мышей с 2/3 удаленной печеночной ткани в период с 6 по 8 сутки, когда пролиферативная активность гепатоцитов начинала снижаться (Бабаева, Демский, 1977). Первоначально

повышение резистентности животных к перевиваемым опухолям авторы связывали с возможным увеличением активности натуральных киллеров (NK-клеток). Однако эксперименты, проведенные на мышах с удаленной почкой, показали, что в первые дни после операции на фоне повышения активности NK-клеток, наоборот, наблюдается снижение резистентности животных к лимфоме EL-4 (Ванько и др., 1983), а мыши становились более устойчивыми к перевиваемым опухолям только к 14 суткам после удаления почки, когда в их крови увеличивалось число $CD8^+$ Т-клеток. Таким образом, было установлено, что устойчивость животных к перевиваемым опухолям прежде всего зависит от активности цитотоксических лимфоцитов и проявляется только после начала фазы угнетения пролиферативной активности клеток в регенерирующем органе.

Много позже существование указанного выше 14-дневного периодического изменения реактивности и резистентности организма при опухолевых заболеваниях и иммунодефицитных состояниях было подтверждено австралийскими исследователями (Ashdown, Ashdown, 2004; Beilharz et al., 2004; Leontovich et al., 2012). Согласно полученным ими данным, у онкологических больных в течение первых 7 дней цикла нарастает пролиферативная активность Т-хелперов, затем в последующие 7 дней регуляторные Т-клетки тормозят пролиферацию $CD4^+$ Т-лимфоцитов. К концу второй недели система адаптивного иммунитета возвращается в исходное состояние. Но поскольку эта активация Т-клеток не приводит к элиминации антигена, его постоянное присутствие в организме провоцирует непрерывные колебания иммунореактивности. Авторы предложили использовать обнаруженную 14-дневную цикличность изменения пролиферативной и функциональной активности разных популяций Т-лимфоцитов для повышения эффективности действия химиопрепаратов. Согласно их концепции, онкологическим больным химиопрепарат необходимо вводить в тот момент, когда пролиферация супрессорных Т-клеток только начинается, так как в этом случае удастся подавить их деление и сохранить максимальное число функционально активных $CD4^+$ Т-лимфоцитов. Важно отметить, что инфрадианные ритмы активности определены не только для дифференцированных Т-лимфоцитов, но и для созревающих клеток тимуса. В частности, показано, что динамика общего числа Т-клеток в тимусе и количества наивных $CD3^+$ Т-лимфоцитов в периферической крови имеет период колебаний, равный 6 суткам (Диатропов и др., 2013).

Прямое подтверждение эффективности метода лечения онкологических заболеваний, базирующегося на модуляции морфогенетических свойств

лимфоцитов, было получено при использовании малых доз радиации. В экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что использование γ -излучения в дозах “нетуморцидного” диапазона, но в тоже время вызывающих пострadiационные нарушения в системе кроветворения, тормозит злокачественный рост. У животных после тотального и субтотального воздействия малых доз γ -излучения объем экранированной опухоли уменьшался пропорционально степени выраженности радиационного поражения кроветворной ткани (Шатинина, 1998), а 5-летняя выживаемость больных мелкоклочечным раком легкого после лучевой терапии, сочетающей конвенциональное локальное и тотальное облучение тела в суммарной дозе 1 Гр, была сопоставима с результатами сочетанного воздействия локального облучения и химиотерапии (Мус, 1999). Выживаемость женщин с раком яичников после комбинированного лечения, включающего не только локальное, но и субтотальное облучение в суммарных дозах от 1 до 9 Гр, существенно превышала показатели выживаемости, регистрируемые при применении традиционной терапии (Юркова, Шутко, 2013). Эти эффекты подавления роста злокачественно трансформированных тканей не были обусловлены прямым цитотоксическим воздействием радиации на опухолевые клетки, поскольку у человека оно начинает проявляться при использовании дозы не менее 20 Гр. Авторы предположили, что противоопухолевый эффект малых доз γ -излучения связан с угнетением пролиферации особой популяции Т-лимфоцитов – клеток с фенотипом $CD4^+Leu8^+$, которые в силу своих измененных морфогенетических свойств поддерживали рост опухолевых клеток, а также с появлением в костном мозге дополнительного очага регенерации (Гранов, Шутко, 2002). Умеренное радиационное воздействие первоначально приводило к нарушению связи морфогенетически активных Т-лимфоцитов $CD4^+Leu8^+$ с опухолевыми клетками, а в дальнейшем “отвлекало” их внимание на процесс репаративной регенерации в костном мозге (Лыткина, 2006). Для достижения положительного результата авторы данного метода лечения предложили сначала изучить динамику содержания Т-лимфоцитов $CD4^+Leu8^+$ в периферической крови пациента, измеряя этот показатель в течение 14 дней, а радиационное воздействие планировать на такой день следующего 14-дневного цикла, когда количество Т-лимфоцитов $CD4^+Leu8^+$ в периферической крови будет максимальным. Выполнение этого условия значительно снижало риск гибели больных в ближайшие 1,5–2 месяца.

Доказательства появления особых функциональных свойств у прекоммитированных к опухоли клонов лимфоидных клеток были получены

при изучении эффективности лечения пациентов с раком яичников, молочной железы, желудка или толстого кишечника антагонистами пиримидинов, которые блокируют синтез ДНК путем угнетения активности фермента тимидилатсинтетазы и нарушают структуру РНК в клетках (Бондарь и др., 1999). В этом исследовании были сформированы группы из числа больных, у которых лечебный эффект 5-фторурацила оценивался в виде полной или частичной регрессии, и больных, резистентных к химиотерапии. Оказалось, что у пациентов с положительным эффектом от химиотерапии лимфоциты периферической крови в условиях *in vitro* поглощали примерно до 24% внесенного в культуральную среду 5-фторурацила. В культуре лимфоцитов больных, резистентных к данному химиопрепарату, концентрация 5-фторурацила не изменялась. При последующем эндолимфатическом введении 5-фторурацила пациентам, лимфоциты которых обладали выраженной поглотительной способностью, была обнаружена прямая связь интенсивности поглощения препарата лимфоцитами *in vitro* со степенью регрессии опухоли. После анализа полученных результатов авторами было высказано предположение, что туморотропность и эффективность эндолимфатической химиотерапии основана на способности лимфоцитов активно транспортировать химиопрепараты в опухолевую ткань. Аналогичные результаты были получены при экспериментальном изучении туморотропного эффекта сарколизина (Бордюшков, 2000), когда этот препарат внутрибрюшинно или эндолимфатически вводили крысам с привитой саркомой С-45. Через 24 ч лимфоциты периферической крови инкубировали в течение 1 ч с 3H -сарколизин, после чего отмывали и внутривенно вводили тем же животным. Через 2 ч проводили радиомеритическое исследование опухолевых клеток. Сарколизин, введенный эндолимфатическим путем на первом этапе эксперимента, действительно обладал повышенной туморотропностью, поскольку вводимый позднее меченый сарколизин встречал в опухолевой ткани уже “оккупированные” рецепторные образования и потому связывался с клетками саркомы в меньшем количестве. На основе этих и многих других исследований был разработан один из методов борьбы со злокачественными новообразованиями – аутолимфохимиотерапия. Оказалось, что добавление химиопрепаратов к свежей лимфе *in vitro* не только не вызывает торможения функциональной активности лимфоцитов, а наоборот, усиливает ее. При клинической апробации было обнаружено достоверное увеличение активности цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови у онкологических больных через 5 дней после аутолимфохимиотерапии.

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Доказано, что под влиянием некоторых экстремальных факторов морфогенетическая активность лимфоцитов возрастает. Например, при сочетании нефрэктомии с гипотермией, достигаемой 30-минутным охлаждением животного до уровня ректальной температуры 21 °С, и последующем переносе лимфоцитов от подвергнутых указанному комбинированному воздействию доноров в организм здоровых реципиентов, пролиферативная активность их почечного эпителия превышала таковую в группе, получившей лимфоциты животных, которым удаляли почку в условиях нормотермии (Лисьих, Попов, 2006). Показано также, что снижение температуры тела животных до 16–18 °С увеличивает способность лимфоидных клеток активировать процессы постлучевой регенерации кроветворной ткани (Карнаухова и др., 2008). Так, при остром воздействии рентгеновского или γ -излучения, проведенном в условиях гипотермии, повышалась синтетическая активность лимфоцитов периферической крови, оцениваемая по соотношению количества активной РНК на единицу ДНК в клетке, что сопровождалось достоверным ускорением восстановительных процессов в костном мозге и отсутствием летальности животных в эксперименте.

Лимфоциты обладают свойством термотолерантности, поэтому при адаптации организма к условиям повышенной температуры их функциональная активность сохраняется, а в ряде случаев даже увеличивается. Так, если 30-минутная инкубация нормальных лимфоцитов при температуре 45 °С приводила к снижению пролиферативной и функциональной активности этих клеток, то лимфоциты крыс, адаптированных к тепловому воздействию, в реакции бласттрансформации с конканавалином А демонстрировали нормальную реактивность, характерную для интактных животных (Соловьев и др., 2011). У человека повышение температуры тела до 39,5 °С не оказывает повреждающего действия на лимфоциты периферической крови и никак не отражается на их жизнеспособности (Зеленина и др., 2000), а зарегистрированные при этом снижение активности сукцинатдегидрогеназы и повышение активности лактатдегидрогеназы свидетельствуют об увеличении в этих клетках значимости анаэробного пути окисления глюкозы при гипертермии.

Разные типы Т-лимфоцитов по-разному реагируют на повышение температуры. У собак в условиях искусственного кровообращения после 90-минутного нагревания венозной крови до 42,5 °С количество

Т-хелперов в течение первых 8 ч после окончания процедуры снижалось в 1,7 раза, затем в промежутке от 16 до 24 ч увеличивалось в 2,3 раза, превысив к 24 ч фоновые значения на 28,5% (Kearns et al., 1999). К 72 ч число лимфоцитов CD4⁺ вернулось к норме и оставалось на этом уровне до конца исследования. Количество лимфоцитов CD8⁺ начало неуклонно снижаться еще в момент нагревания крови и к 8 ч оказалось ниже фоновых показателей в 6,2 раза. Такое выраженное уменьшение числа цитотоксических Т-лимфоцитов регистрировалось в течение 72 ч, и этот показатель постепенно вернулся к норме только через 8 суток после острой гипертермии. Таким образом, было установлено, что Т-клетки CD8⁺ гораздо более чувствительны к действию высокой температуры, в отличие от Т-хелперов, которые в этих условиях сохраняют свой пролиферативный и функциональный потенциал. По-видимому, именно высокая термочувствительность цитотоксических Т-лимфоцитов является причиной негативного влияния общей гипертермии на противоопухолевый иммунитет. Например, прогревание мышей как монопроцедура или сочетание гипертермии с одновременным или последующим введением им антител против клеток меланомы полностью подавляло развитие индуцированных противоопухолевых иммунных реакций, и привитая в последующем опухоль активно пролиферировала (Кашенко, 2009). Однако если гипертермическое воздействие было проведено до инъекции антител, то после прививания опухоли у животных наблюдалась активация Т-хелперов 2 типа, связанная с адекватной антителопродукцией; и продолжительность жизни мышей с меланомой достоверно возрастала.

Лимфоциты обладают еще одним необычным свойством, указывающим на их способность регулировать репаративную регенерацию тканей — функциональная активность этих клеток в среде с минимальным содержанием O₂ не уменьшается, а увеличивается, причем создается такое впечатление, что организм направленно “тренирует” лимфоциты к работе в условиях гипоксии. Путем прямых замеров было установлено, что напряжение O₂ в периферических лимфоидных органах намного меньше этого показателя в других тканях. Так, в наиболее удаленных от артерий участках лимфатических узлов и селезенки напряжение O₂ составляет 7–20 мм рт ст, тогда как в других паренхиматозных органах — 35–40 мм рт ст. При инкубации в среде с напряжением O₂ 18 мм рт ст (2,5%) Т-лимфоциты увеличивали синтетическую и цитотоксическую активность, в отличие от Т-клеток, находящихся *in vitro* при нормальном или повышенном содержании O₂ (Caldwell et al., 2001).

При гипоксии в большинстве клеток организма возрастает продукция индуцируемого гипоксией фактора — 1 альфа (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α), который, как известно, негативно влияет

на пролиферативную активность малодифференцированных и зрелых клеток. В частности, HIF-1 α угнетает пролиферацию клеток-сателлитов скелетных мышц (Majmundar et al., 2015), мезенхимальных стволовых клеток (Kumar, Vaidya, 2016), эпителиальных клеток альвеол (Krick et al., 2005). Однако в CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитах после гипоксического воздействия уровень экспрессии мРНК HIF-1 α и количество самих белковых молекул остаются минимальными (Palazon et al., 2014). Эти данные свидетельствуют о том, что способность лимфоцитов стимулировать морфогенетические процессы сохраняется в гипоксических условиях.

Доказательством того, что в при локальной гипоксии процессы репаративной регенерации ускоряются, являются результаты экспериментов с принудительной дистракцией окологранового кожного лоскута (Бесчастнов и др., 2015). У животных с кожными ранами, заживающими в условиях локальной гипоксии, на 3 сутки в грануляционной ткани число пролиферирующих клеток с маркером пролиферации Ki-67 было в 1,7 раза больше, чем в контроле. К 7 суткам площадь раневой поверхности у животных, заживление кожной раны которых происходило в гипоксических условиях, уменьшалась на 80%, а в контрольной группе — только на 60%. На 10 сутки площадь раневой поверхности в основной группе животных составила 24 мм², в контрольной группе — 36 мм².

Устойчивость лимфоцитов к пониженному содержанию O₂ в окружающем межклеточном пространстве имеет большое биологическое значение, поскольку репаративная регенерация часто протекает в условиях вынужденной тканевой гипоксии, нарастающей при отеке и нарушении кровотока в поврежденной области. Следовательно, в здоровом организме должны существовать механизмы, поддерживающие регенерационный потенциал тканей в условиях кислородной недостаточности, и Т-лимфоциты с их морфогенетическими свойствами и резистентностью к гипоксии вполне могут претендовать на одну из главных ролей в этом процессе.

Однако при патологиях, связанных с изменениями метаболизма, лимфоидные клетки иначе реагируют на гипоксию. При культивировании лимфоцитов в условиях пониженного содержания O₂ и повышенного содержания глюкозы экспрессия HIF-1 α в этих клетках усиливается (Lin et al., 2016). Значению HIF-1 α в защите тканей от действия гипергликемии в последние годы уделяется очень большое внимание, поскольку этот белок, как выяснилось, ограничивает развитие диабетической кардиомиопатии, стимулируя выработку фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF-A). Это было подтверждено

при изучении функциональных параметров сердца и уровня VEGF-A у мышей с репрессированным геном HIF-1 α (HIF-1 α +/–) после воспроизведения у них модели сахарного диабета 1 типа (Bohuslavova et al., 2014). Через 5 недель после введения стрептозотоцина и у мышей с подавленным геном HIF-1 α , и у животных “дикого” типа в миокарде обнаруживалось большое количество лимфоидных клеток (Lin et al., 2016). При этом у нокаутных мышей были выявлены отчетливые симптомы начальной стадии диабетической кардиомиопатии: достоверное, по сравнению с животными “дикого” типа, уменьшение фракции выброса левого желудочка, морфологические признаки ремоделирования миокарда и снижение экспрессии мРНК VEGF-A в эндотелии коронарных сосудов.

Анализируя результаты указанных работ, можно сделать вывод о том, что при патологии пути реализации морфогенетической функции у лимфоцитов могут изменяться, и не всегда это изменение оказывается благоприятным. При сахарном диабете у лимфоцитов появляется способность к синтезу HIF-1 α , стимулирующему выработку факторов роста сосудистого эндотелия, что предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции. Однако не исключено, что это же изменение свойств лимфоцитов может быть одной из причин плохой заживляемости ран при сахарном диабете, поскольку, как уже говорилось ранее, HIF-1 α подавляет пролиферативную активность эпителиальных и мезенхимальных стволовых клеток.

Морфогенетическая активность лимфоцитов напрямую связана с функциями системы кровообращения не только при патологии, но и в норме. Т-хелперы защищают эндотелиоциты от апоптоза и подавляют воспалительный процесс в интима легочных сосудов (Tamosiuniene, Nicolls, 2011; Tamosiuniene et al., 2011). В экспериментах *in vivo* у гомозиготных бестимусных крыс (gnu/gnu) моделировали легочную гипертензию подкожным введением пептида SU5416 — специфического ингибитора рецепторов 2 типа к фактору роста эндотелия сосудов (VEGFR-2). Через 6–8 недель у подопытных животных развивалась эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся частичной облитерацией легочных сосудов, повышением давления крови в легочной артерии и признаками гипертрофии правого желудочка. Однако если этим бестимусным животным до инъекции SU5416 вводили цельную взвесь лимфоидных клеток селезенки гетерозиготных крыс (gnu/+) с нормально функционирующим тимусом, морфологические и функциональные признаки легочной гипертензии были минимальными. Из этого следовало, что Т-лимфоциты доноров с нормально функционирующей иммунной системой оказывали протективное действие в отношении легочного кровотока

у крыс-реципиентов. На втором этапе работы Т-лимфоциты селезенки доноров были фракционированы с помощью метода иммуномагнитной сепарации. Клетки $CD4^+$, $CD8^+$ и Трег по-отдельности были введены бестимусным крысам с легочной гипертензией. У животных, получивших цитотоксические лимфоциты, возникло такое же нарушение легочного кровотока, как и в контрольной группе крыс, а у животных, получивших клетки $CD4^+$ или Трег, легочная гипертензия не развивалась. При иммуногистохимическом анализе препаратов легочной ткани в этих группах выявлялась выраженная инфильтрация периваскулярных пространств лимфоцитами $CD4^+$ и Трег, количество которых достоверно увеличивалось и в периферической крови. На третьем этапе исследования гетерозиготным крысам с нормальным тимусом ввели антитела против Т-клеток $CD4^+$. Лишившись 98% Т-хелперов, эти животные оказались беззащитны перед повреждающим действием SU5416, в результате чего у них активировались процессы апоптоза в эндотелии, повысилось давление в легочной артерии, и развилась легочная гипертензия. Авторы предположили, что протективный эффект лимфоцитов $CD4^+$ может быть связан с тем, что эти клетки в легочной ткани стимулируют экспрессию рецепторов II типа к костному морфогенетическому белку (BMP2), который, как известно, препятствует развитию эндотелиальной дисфункции в сосудах легких и обладает антиапоптозной активностью. Действительно, при исследовании биоптатов легочной ткани крыс с легочной гипертензией, получивших донорские Т-хелперы до введения SU5416, было обнаружено, что BMP2 экспрессировали только те клетки, которые располагались в непосредственной близости от Т-лимфоцитов.

СВЯЗЬ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛИМФОЦИТОВ С АДАПТИВНЫМИ ПРОЦЕССАМИ

Механизмы влияния лимфоцитов на структурное и функциональное состояние тканей, несомненно, связаны со способностью этих клеток синтезировать и секретировать биологически активные вещества, дистантно активирующие или подавляющие пролиферативные и биохимические процессы (Тишевская и др., 2015а, б). Например, и в покое, и при активации лимфоидные клетки синтезируют соматотропин (СТГ) — главный гормон в организме, обладающий преимущественным морфогенетическим действием (Weigent, 2011). При этом СТГ лимфоцитов не только влияет на рост и развитие других тканей, но и является важным механизмом защиты от окислительного стресса как самих лимфоидных клеток, так и клеток других органов, с которыми контактируют лимфоциты.

Синтез СТГ в лимфоцитах, также как и в соматотропоцитах аденогипофиза, стимулируется соматолиберинном, ген рецептора которого активно экспрессируется в лимфоидных клетках (Weigent et al., 1991; Guarcello et al., 1991). На поздних этапах онтогенеза, когда и скорость регенеративных процессов падает, синтез СТГ в лимфоидных клетках снижается: в пожилом и старческом возрасте лимфоциты продуцируют меньше СТГ, несмотря на то, что число рецепторов к соматолиберину на их мембранах, наоборот, увеличивается (Weigent, 2013).

Способность Т-лимфоцитов регулировать морфо- и гистогенез приобретает особое значение при переходе от срочного к долговременному периоду адаптации, который невозможен без изменений структуры тканей, внутриклеточного метаболизма и энергетического обмена. Нормальные и злокачественно трансформированные Т-лимфоциты (клетки линии EL-4), а также цитотоксические лимфоциты ИЛ-2-зависимой линии (CTL-2) продуцируют в культуральную среду вещества, предотвращающие снижение уровня АТФ в клетках при их усиленной пролиферации (Луценко и др., 2005) и повышающие резистентность клеток к гипоксии (Луценко и др., 2013). Так, если через 20 ч после внесения азида натрия или хлорида кобальта в культуру лимфоцитов линии CTL-2 наблюдалась массовая гибель клеток, то при добавлении кондиционированной среды, полученной при культивировании нормальных Т-лимфоцитов, уровень АТФ в клетках восстанавливался, и в результате доля погибших клеток составила всего 10%.

О способности лимфоцитов индуцировать изменения метаболической активности клеток свидетельствуют результаты определения функционального состояния цитохром-Р450-зависимой монооксигеназной системы печени у здоровых реципиентов после введения им лимфоцитов доноров, в печени которых был активирован процесс микросомального окисления (Юлдашев и др., 2011). Микросомальное окисление — первый этап биотрансформации различных химических соединений, катализирующийся ферментными системами мембран эндоплазматического ретикула печени клеток и происходящий с участием цитохрома Р450. Активность микросомального окисления характеризует детоксикационную функцию печени, а также отражает устойчивость организма к гипоксии и стрессу. После введения здоровым мышам лимфоцитов животных, в течение 3 дней получавших индуктор микросомального окисления бензонил, продолжительность гексеналового сна у них сократилась на 25,7%, то есть лимфоциты доноров перенесли информацию об активированном состоянии монооксигеназной системы печени и стимулировали метаболические процессы в печени реципиентов. После

предварительной ингибции микросомального окисления в гепатоцитах путем введения донорам хлорида кобальта (II), их лимфоциты, будучи перенесенными в другой организм, вызвали торможение детоксикационной функции печени, и длительность гексеналового сна у реципиентов увеличивалась на 73,6%. Тот факт, что микросомальное окисление находится под контролем лимфоидной системы, имеет большое значение для понимания механизмов долговременной адаптации в печеночной ткани, поскольку в клинической практике врачи часто сталкиваются с проблемой изменения детоксикационной функции печени при введении различных ксенобиотиков, что зачастую приводит к вынужденному увеличению дозы используемого в лечении пациента лекарственного средства.

Функциональная активность Т-лимфоцитов, не связанная иммунными реакциями, имеет большое значение для животных с циклическими годовыми периодами “сон-бодрствование”. У сибирских хомяков во время зимней спячки укорочение светового дня активирует 5'-дейодиназу III типа в Т-лимфоцитах, которая отщепляет атом йода от внутреннего кольца молекулы тетраiodтиронина (Т4, тироксин), в результате чего образуется трийодтиронин (Т3) (Stevenson et al., 2014). Таким образом, поддержание метаболических процессов в клетках у подобных животных в период гибернации происходит и за счет внетиреоидного образования Т3, который, как известно, в 5 раз более активен, чем Т4.

В 70-х годах XX века было показано, что при действии раздражителей слабой и средней силы в организме развиваются адаптивные реакции, сопровождающиеся гиперпролиферацией лимфоидной ткани: в ответ на пороговую, относительно малую величину действующего фактора возникает реакция тренировки, в ответ на факторы средней интенсивности — реакция активации (Гаркави и др., 1977). При этом главной отличительной чертой адаптивных реакций является повышение пролиферативной и функциональной активности лимфоцитов, в то время как при развитии стресс-реакции, наоборот, происходит морфологическое и функциональное истощение центральных и периферических лимфоидных органов. В дальнейшем экспериментальные и клинические наблюдения выявили общебиологическую универсальность обнаруженных реакций. Эффекты низкоинтенсивного электромагнитного излучения различных частотных диапазонов вместе с положительными результатами, полученными при применении малых доз биогенных аминов, иммуномодуляторов, эпифизарных пептидов и природных адаптагенов, стали основой так называемой активационной терапии, направленной на поддержание в организме адекватных антистрессорных адаптивных реакций, повышение активности защитных регуляторных

систем и оптимизацию метаболических процессов (Гаркави и др., 1998, 2014).

Влияние лимфоцитов на формирование адаптивных реакций может быть связано с их способностью к синтезу катехоламинов, которые при реализации защитно-приспособительных механизмов стимулируют функции эндокринной системы и систем транспорта кислорода. Относительно недавно в Т-лимфоцитах периферической крови, лимфоузлов, селезенки и тимуса обнаружена тирозин-гидроксилаза, ключевой фермент синтеза катехоламинов (Qiu et al., 2004), и экспрессия ее мРНК (Ferrari et al., 2004). При активации Т-клеток конканавалином А экспрессия мРНК тирозин-гидроксилазы усиливается не только в эффекторных Т-лимфоцитах, но и в Трег (Cosentino et al., 2007).

В настоящее время установлено, что Т-лимфоциты являются активными участниками антиноцицептивных реакций, относящихся к группе главных естественных антистрессовых систем. Т-лимфоциты имеют на своей мембране все три разновидности рецепторов к β -эндорфину и другим эндогенным опиоидам: μ - (мю), δ - (дельта) и κ - (каппа)-рецепторы (Belkowski et al., 1995; Chuang et al., 1995; Sharp, 2006). При активации различными митогенами экспрессия опиоидных рецепторов на мембране тимоцитов и зрелых Т-лимфоцитов существенно возрастает (Черешнев, Гейн, 2009; Sharp et al., 2000; Zhang et al., 2012). Через 48 ч культивирования Т-лимфоцитов периферической крови с фитогемагглютинином экспрессия опиоидных рецепторов на клетках $CD4^+$ и $CD8^+$ увеличивается в 10 раз, и этот ответ характерен как для наивных Т-лимфоцитов, так и для Т-клеток памяти (Sharp et al., 2001). Т-лимфоциты не только имеют рецепторы к эндогенным опиоидам, но и сами синтезируют эндорфины. Значимость лимфоидной антиноцицептивной регуляции была доказана при изучении особенностей регенерации периферических нервов у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (мыши SCID). При адоптивном переносе нормальных Т-клеток иммунодефицитным мышам с поврежденным седалищным нервом симптомы нейропатии и невралгии у этих животных исчезали значительно быстрее, чем в контрольной группе (Labuz et al., 2010). Этот феномен авторы связывают именно с лимфоцитарным β -эндорфином, образующим гормон-рецепторные комплексы на мембране нервных клеток.

Роль лимфоцитов в повышении устойчивости организма к стрессовым воздействиям продемонстрирована в работах, посвященных изучению механизмов адаптации у морских млекопитающих (Кавцевич, 2011; Кавцевич и др., 2015). Оказалось, что от количества и функциональной активности лимфоидных клеток напрямую зависят приспособляемость и выживаемость животных в неволе. У большинства

детенышей серого и гринландского тюленей к моменту окончания периода молочного вскармливания наблюдается так называемый “физиологический перекрест” в лейкоцитарной формуле крови, когда число сегментоядерных нейтрофилов уменьшается до 40%, а количество лимфоцитов возрастает до 50%. Помещенные в условия неволи, эти детеныши в течение 3–4 месяцев успешно адаптируются к новой среде обитания. Тюлени, у которых в постнатальном периоде не происходило лимфоцитарно-нейтрофильного “перекреста”, и количество лимфоцитов в течение первого года жизни не превышало 20%, несмотря на тщательный уход, полноценное питание и отсутствие инфекционных заболеваний, не адаптировались к условиям океанариума и погибли в возрасте 18 месяцев. У дельфинов, плохо адаптирующихся к условиям неволи, в лимфоцитах периферической крови снижена активность сукцинатдегидрогеназы (ключевого фермента цикла Кребса). Кроме того, в их крови на фоне общего снижения количества лимфоцитов было обнаружено повышенное содержание лимфоцитов с парануклеарной реакцией на неспецифическую эстеразу, которая характерна для наивных Т-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Следовательно, отсутствие или снижение адаптивных реакций у этих животных было связано с нарушением дифференцировки Т-лимфоцитов и дисбалансом между лимфоцитами $CD4^+$ и $CD8^+$ с явным преобладанием числа цитотоксических Т-клеток.

Изменение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови сопровождается пониженную реактивность всех систем организма не только у детенышей морских млекопитающих, но и у детей раннего возраста, имевших перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза. В крови новорожденных с указанной патологией, по сравнению со здоровыми детьми, на фоне увеличения количества естественных регуляторных Т-клеток снижено общее число $CD3^+$ лимфоцитов и Т-хелперов $CD4^+$ (Мухамедова и др., 2003; Узунова, Романенко, 2011). Вполне вероятно, что дисбаланс в Т-клеточном звене у таких детей является не только причиной частой инфекционной заболеваемости, но и причиной нарушения регенерационных процессов в тех участках нервной ткани, нейроны которых погибли или изменили свои функциональные свойства, поскольку нормальные лимфоциты способны стимулировать восстановление анатомической и физиологической целостности нервов. Например, показано, что через 8 недель после параневрального введения предварительно отмытых и культивированных лимфоцитов в область повреждения лицевого нерва у подопытных животных скорость проведения возбуждения по регенерирующему лицевому нерву становится достоверно выше, чем в контрольной группе (Wang et al., 2006). Кроме того, доказано, что Т-хелперы легко могут проходить через

интактный гематоэнцефалический барьер на уровне посткапиллярных венул (Das, 1995), и что именно эти клетки, в особенности лимфоциты Th2, обладают выраженной нейтропротекторной активностью, стимулируя регенерацию ткани головного мозга без развития аутоиммунного воспаления в ЦНС (Hendrix, Nitsch, 2007).

Таким образом, морфогенетическая функция лимфоцитов — неотъемлемая часть регуляторной системы, контролирующей как физиологическую регенерацию, обеспечивающую соответствие структурных резервов организма его функциональным потребностям, так и репаративную регенерацию, являющуюся универсальным способом восстановления поврежденных тканей. В процессе нормальной жизнедеятельности лимфоидная система контролирует цепь последовательных генетически запрограммированных морфологических событий. При воздействии на организм новых, ранее не встречаемых им факторов или при увеличении силы уже известного раздражителя лимфоидная система активируется в числе первых, используя для экстренной помощи все имеющиеся у нее способности, в том числе и морфогенетическую функцию.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы по теме “Создание клеточных моделей молекулярных процессов в органах и тканях” (НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича) и комплексной темы НИР “Регуляция кроветворной и некроветворной функций клеток костного мозга в эксперименте и клинике”, № 01201354257 (Южно-Уральский государственный медицинский университет).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. М.: Медицина. 1985. 257 с.
- Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспективы. М.: Издательство РАМН. 2009. 336 с.
- Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Зотиков Е.А. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М.: Изд-во РАМН. 2009. 108 с.
- Бабаева А.Г., Демский В.И. Изменение резистентности частично гепатэктомированных мышей к перевивным опухолям в период завершения регенерации печени // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1977. Т. 3. № 3. С. 326–328.
- Бесчастнов В.В., Измайлов С.Г., Багрянцев М.В. и др. Активность процессов репаративной регенерации в условиях локальной циркуляторной гипоксии околораковой поверхности // Новости хирургии. 2015. Т. 23. № 6. С. 612–618.
- Бондарь Г.В., Кайряк О.В., Лисовская Н.Ю., Каниболоцкий А.Л. Определение индивидуальной чувствительности к 5-фторурацилу у больных злокачественными

- опухолями различных локализаций // Антибиотики и химиотерапия. 1999. № 2. С. 25–28.
- Бордюшков Ю.Н.* Исследование экспериментальных данных для улучшения результатов аутогеми- и аутолимфохимиотерапии // Материалы 5 Всероссийского съезда онкологов “Высокие технологии в онкологии”. Казань. 2000. Т. 3. С. 307–308.
- Ванько Л.В., Богдашин И.В., Фукс Б.Б.* Исследование обратимого повреждения мембран нормальных киллеров при контакте с опухолевой клеткой // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1983. Т. 95. № 4. С. 82–84.
- Войткевич А.А.* Восстановительные процессы и гормоны. Л.: Медицина. 1965. 251 с.
- Воронцова М.А., Лиознер Л.Д.* Физиологическая регенерация. М.: Сов. наука. 1955. 406 с.
- Гаркави Л.Ф., Квакина Е.Б., Уколова М.А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону: Изд-во РГУ. 1977. 120 с.
- Гаркави Л.Х., Жукова Г.В., Шихлярова А.И. и др.* Противоопухолевое действие и другие регуляторные эффекты низкоинтенсивных факторов электромагнитной и химической природы в эксперименте // Биофизика. 2014. Т. 59. № 6. С. 1161–1172.
- Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С.* Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: ИМЕ-ДИС. 1998. 654 с.
- Геворкян Н.М., Бабаева А.Г.* Вариабельность проявлений морфогенетической функции лимфоцитов в зависимости от характера и локализации повреждения органа // Вестник РАЕН. 2012. № 1. С. 44–47.
- Гранов А.М., Шутко А.Н.* Парадоксы злокачественного роста и тканевой несовместимости. СПб: Изд-во “Гиппократ”. 2002. 223 с.
- Диатроптов М.Е., Кондашевская М.В., Макарова О.В., Обернихин С.С.* Инфраниантные ритмы морфофункционального состояния тимуса у крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2013. Т. 99. № 6. С. 729–736.
- Зеленина Н.В., Горанчук В.В., Андреева И.Л.* Действие непродолжительного умеренного нагревания организма здорового человека на периферические лимфоциты // Цитология. 2000. № 2. С. 166–168.
- Кавцевич Н.Н.* Морфологические и цитохимические особенности клеток крови морских млекопитающих в связи с адаптацией к среде обитания: Автореф. дис...докт. биол. наук. Петрозаводск. 2011.
- Кавцевич Н.Н., Ерохина И.А., Минзюк Т.В.* Физиологический перекрест лейкоцитарной формулы и особенности системы крови тюленей // В книге: Арктическое морское природопользование в XXI веке – современный баланс научных традиций и инноваций. Тезисы докладов Международной научной конференции (к 80-летию ММБИ КНЦ РАН). 2015. С. 94–95.
- Карнаухова Н.А., Сергеевич Л.А., Игнатъев Д.А., Карнаухов В.Н.* Исследование радиозащитного действия гипотермии на иммунную и кроветворную системы млекопитающих // Биофизика. 2008. Т. 53. № 2. С. 336–343.
- Кащенко Э.А.* Клеточные и гуморальные механизмы опухолеспецифической иммунотерапии и их модуляция под влиянием гипертермии: Дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск. 2009.
- Лисых Ю.И., Попов А.М.* Морфогенетические свойства спленоцитов односторонне нефрэктомированных крыс при гипотермии // Материалы 9-ой Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей “Человек и его здоровье”. С.-Петербург. 2006.
- Луценко Г.В., Гречихина М.В., Дьячкова Л.Г.* Регуляция уровня АТФ в нормальных и трансформированных Т-клетках аутокринными факторами // Иммунология. 2005. Т. 26. № 2. С. 91–95.
- Луценко Г.В., Гречихина М.В., Дьячкова Л.Г., Сапожников А.М.* Протективное действие аутокринных факторов цитотоксических Т-лимфоцитов в условиях химической гипоксии // Иммунология. 2013. Т. 34. № 5. С. 251–254.
- Лыткина И.Ю.* Роль периферических лимфоцитов в формировании терапевтического эффекта облучения нижней половины тела при комбинированном лечении первичных больных распространенным раком яичников: Автореф. дис...канд. биол. наук. С.-Петербург. 2006.
- Манько В.М., Петров Р.В.* Лимфоцитарный контроль дифференцировки кроветворных стволовых клеток // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2006. Т. 2. № 4. С. 63–75.
- Мешкова Р.Я.* Реакция “трансплантат против хозяина” в условиях репаративной регенерации селезенки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 1982.
- Мус В.Ф.* Лучевая терапия неоперабельного рака легкого. СПб.: СПб университет. 1999. 171 с.
- Мухамедова Х.Т., Турдиева Д.Э., Назарова Ф.А., Петрова Т.А.* Особенности иммунного статуса новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2003. № 4. С. 17–20.
- Попова М.Ф.* Влияние регенерирующей мышечной ткани на колониеобразующую способность костного мозга облученной мыши // Доклады АН СССР. 1971. Т. 199. № 2. С. 457–459.
- Попова М.Ф.* Радиочувствительность и стимулирующие свойства регенерирующих тканей млекопитающих. М.: Наука. 1984. 170 с.
- Поспелов А.Л.* Существуют ли тканеспецифичные стволовые клетки костного мозга? // Гены и клетки. 2006. № 1. С. 20–21.
- Саркисов Д.С., Рубецкой Л.С.* Пути восстановления цирротически измененной печени. М.: Медицина. 1965. 139 с.
- Соловьев А.С., Щепникова Н.Е., Гришанов Д.Ю.* Исследование термоустойчивости лимфоцитов животных, адаптированных к высокой температуре // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2011. № 3. С. 23–25.

- Солопаев Б.П. Регенерация нормальной и патологически измененной печени. Горький: Волго-Вят. кн. изд. 1980. 238 с.
- Студитский А.Н. Спорные вопросы современного учения о регенерации // Журнал общей биологии. 1963. Т. 24. № 4. С. 241–260.
- Студитский А.Н., Попова М.Ф. Биологическая защита скелетно-мышечной ткани против поражения ионизирующей радиацией // Доклады АН СССР. 1962. Т. 145. № 1. С. 198–201.
- Тарнуев В.А., Намсараева Г.Т. Кровопускание в традиционной восточной медицине. Улан-Удэ: Бурятское книжное издательство. 1995. 58 с.
- Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Роль Т-лимфоцитов в гормональной регуляции морфогенетических процессов // Успехи современной биологии. 2015а. Т. 135. Т. 2. С. 189–202.
- Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Т-лимфоциты и тканевые факторы роста // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015б. Т. 101. № 8. С. 865–884.
- Узунова А.Н., Романенко Е.С. Особенности иммунологического статуса детей с перинатальным поражением центральной нервной системы // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. № 2–1 (35). С. 208–209.
- Фель В.Я., Малыгин А.М. Влияние лимфоидных клеток гепатэктомированных мышей на рост гепатомы 22а // Цитология. 1974. № 5. С. 651–653.
- Черешнев В.А., Гейн С.В. β -эндорфин – эндогенный регулятор иммунных процессов, Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2009. Т. 95. № 12. С. 1279–1290.
- Черных В.А., Пронкина Н.В., Ступак В.В. и др. Циркулирующие гемопоэтические и эндотелиальные предшественники в периферической крови пациентов с черепно-мозговой травмой // Гены и клетки. 2011. Т. 6. № 2. С. 71–77.
- Шатинина Н.Н. Гомеостаз лимфоцитов периферической крови при радиационных воздействиях на организм человека: Автореф. дис... докт. мед. наук. С.-Петербург. 1998.
- Эпштейн М.Ю. Регенерационные вещества в крови и сыворотке, способствующие заживлению повреждений и ран, их теоретическое и практическое значение // Новый хирургический архив. 1925. Т. 6. Книга 4. С. 449–456.
- Юлдашев Н.М., Нишантаев М.К., Сайдалиходжаева О.З., Жуманова Н.А. Влияние интенсификации свободно-радикального окисления липидов на морфогенетическую активность лимфоцитов // Фундаментальные исследования. 2011. № 11–1. С. 189–193.
- Юркова Л.Е., Шутко А.Н. Оценка терапевтических возможностей системной лучевой терапии как компонента комбинированного лечения распространенного рака яичников // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. № 4. С. 479–482.
- Яшина И.Н. Изменения размеров и митотической активности клеток регенерирующей печени мышей после введения дезоксирибонуклеотидов и ДНК, выделенных из регенерирующей печени кролика // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1967. № 9. С. 90–92.
- Ashdown Maria L., Ashdown Martin L. Therapeutic strategy for treating autoimmune and degenerative diseases. Patent WO2006026821, 08.09.2004.
- Beilharz M.W., Sammels L.M., Paun A. et al. Timed ablation of regulatory CD4+ T cells can prevent murine AIDS progression // J. Immunol. 2004. V. 172. № 8. P. 4917–4925.
- Belkowski S.M., Zhu J., Liu-Chen L.Y. et al. Detection of kappa-opioid receptor mRNA in immature T cells // Adv. Exp. Med. Biol. 1995. № 373. P. 11–16.
- Bohuslavova R., Kolar F., Sedmera D. et al. Partial deficiency of HIF-1 α stimulates pathological cardiac changes in streptozotocin-induced diabetic mice // BMC Endocr. Disord. 2014. V. 14. P. 1–14.
- Burzyn D., Kuswanto W., Kolodin D. et al. A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair // Cell. 2013. V. 155. № 6: P. 1282–1295.
- Caldwell C.C., Kojima H., Lukashev D. et al. Differential effects of physiologically relevant hypoxic conditions on T lymphocyte development and effector functions // J Immunol. 2001. V. 167. № 11. P. 6140–6149.
- Chuang T.K., Killam K.F., Chuang L.F. et al. Mu-opioid receptor gene expression in immune cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995. V. 216. № 3. P. 922–930.
- Cosentino M., Fietta A.M., Ferrari M. et al. Human CD4+CD25+ regulatory T cells selectively express tyrosine hydroxylase and contain endogenous catecholamines subserving an autocrine/paracrine inhibitory functional loop // Blood. 2007. V. 109. № 2. P. 632–642.
- Das G.D. Neural grafting in the mammalian CNS / Eds. A. Bjorklund, Stenevi. Amsterdam. 1985. P. 23–31.
- Ferrari M., Cosentino M., Marino F. et al. Dopaminergic D1-like receptor-dependent inhibition of tyrosine hydroxylase mRNA expression and catecholamine production in human lymphocytes // Biochem. Pharmacol. 2004. V. 67. № 5. P. 865–873.
- Grassi F., Cattini L., Gambari L. et al. T cell subsets differently regulate osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells in vitro // J. Tissue Eng. Regen. Med. 2016. V. 10. № 4. P. 305–314.
- Guarcello V., Weigent D.A., Blalock J.E. Growth hormone releasing hormone receptors on thymocytes and splenocytes from rats // Cell Immunol. 1991. V. 136. № 2. P. 291–302.
- Hendrix S., Nitsch R. The role of T helper cells in neuroprotection and regeneration // J. Neuroimmunol. 2007. V. 184. № 1–2. P. 100–112.
- Kearns R.J., Ringler S., Krakowka S. et al. The effects of extracorporeal whole body hyperthermia on the functional and phenotypic features of canine peripheral blood mononuclear cells (PBMC) // Clin. Exp. Immunol. 1999. V. 116. № 1. P. 188–192.
- Krick S., Eul B.G., Hänze J. et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 α in hypoxia-induced apoptosis of primary alveolar epithelial type II cells // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2005. V. 32. № 5 P. 395–403.

- Kucia M., Ratajczak J., Reza R. et al. Tissue-specific muscle, neural and liver stem/progenitor cells reside in the bone marrow, respond to an SDF-1 gradient and are mobilized into peripheral blood during stress and tissue injury // *Blood Cells Mol. Dis.* 2004. V. 32. № 1. P. 52–57.
- Kumar S., Vaidya M. Hypoxia inhibits mesenchymal stem cell proliferation through HIF1 α -dependent regulation of P27 // *Mol. Cell Biochem.* 2016. V. 415. № 1–2. P. 29–38.
- Labuz D., Schreiter A., Schmidt Y. et al. T lymphocytes containing β -endorphin ameliorate mechanical hypersensitivity following nerve injury // *Brain Behav. Immun.* 2010. V. 24. № 7. P. 1045–1053.
- Leontovich A.A., Dronca R.S., Suman V.J. et al. Fluctuation of systemic immunity in melanoma and implications for timing of therapy // *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012. № 4. P. 958–975.
- Lin Y., Tang Y., Wang F. The Protective effect of HIF-1 α in T lymphocytes on cardiac damage in diabetic mice // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2016. V. 46. № 1. P. 32–43.
- Majmundar A.J., Lee D.S., Skuli N. et al. HIF modulation of Wnt signaling regulates skeletal myogenesis in vivo // *Development*. 2015. V. 142. № 14. P. 2405–2412.
- Palazon A., Goldrath A.W., Nizet V., Johnson R.S. HIF transcription factors, inflammation, and immunity // *Immunity*. 2014. V. 41. № 4. P. 518–528.
- Qi Y., Operario D.J., Georas S.N., Mosmann T.R. The acute environment, rather than T cell subset pre-commitment, regulates expression of the human T cell cytokine amphiregulin. *PLoS One*. 7 (6): e39072. 2012.
- Qiu Y.H., Peng Y.P., Jiang J.M., Wang J.J. Expression of tyrosine hydroxylase in lymphocytes and effect of endogenous catecholamines on lymphocyte function // *Neuroimmunomodulation*. 2004. V. 11. № 2. P. 75–83.
- Schaue D., McBride W.H. T lymphocytes and normal tissue responses to radiation // *Front Oncol.* 2012. № 2. P. 119.
- Sharp B.M. Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling // *Brain Behav. Immun.* 2006. V. 20. № 1. P. 9–14.
- Sharp B.M., Li M.D., Matta S.G. et al. Expression of delta opioid receptors and transcripts by splenic T cells // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. № 917. P. 764–770.
- Sharp B.M., McAllen K., Gekker G. et al. Immunofluorescence detection of delta opioid receptors (DOR) on human peripheral blood CD4+ T cells and DOR-dependent suppression of HIV-1 expression // *J. Immunol.* 2001. V. 167. № 2. P. 1097–1102.
- Stevenson T.J., Onishi K.G., Bradley S.P. et al. Cell-autonomous iodothyronine deiodinase expression mediates seasonal plasticity in immune function // *Brain Behav. Immun.* 2014. V. 36. P. 61–70.
- Tamosiuniene R., Nicolls M.R. Regulatory T cells and pulmonary hypertension // *Trends Cardiovasc. Med.* 2011. V. 21. № 6. P. 166–171.
- Tamosiuniene R., Tian W., Dhillon G. et al. Regulatory T cells limit vascular endothelial injury and prevent pulmonary hypertension // *Circ. Res.* 2011. V. 109. № 8. P. 867–879.
- Wang L., Ge P., Liu Y. et al. The effect of peripheral blood lymphocyte cell cultured and induced in vitro on the facial nerve regeneration // *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2006. V. 20. № 16. P. 755–757.
- Weigent D.A. Expression of lymphocyte-derived growth hormone (GH) and GH-releasing hormone receptors in aging rats // *Cell Immunol.* 2013. V. 282. № 2. P. 71–78.
- Weigent D.A. High molecular weight isoforms of growth hormone in cells of the immune system // *Cell Immunol.* 2011. V. 71. № 1. P. 44–52.
- Weigent D.A., Riley J.E., Galin F.S. et al. Detection of growth hormone and growth hormone-releasing hormone-related messenger RNA in rat leukocytes by the polymerase chain reaction // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1991. V. 198. № 1. P. 643–648.
- Zarek P.E., Huang C.T., Lutz E.R. et al. A2A receptor signaling promotes peripheral tolerance by inducing T-cell anergy and the generation of adaptive regulatory T cells // *Blood*. 2008. V. 111. № 1. P. 251–259.
- Zhang L., Belkowski J.S., Briscoe T., Rogers T.J. Regulation of mu opioid receptor expression in developing T cells // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2012. V. 7. № 4. P. 835–842.

Effect of Lymphocyte Morphogenetic Activity on Organism Reactivity and Resistibility

N. V. Tishevskaya^{1,*}, A. G. Babaeva², and N. M. Gevorkyan³

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, 454090 Russia

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, 117418 Russia

³Orekhovich Research Institute for Biomedical Chemistry, Moscow, 119121 Russia

*e-mail: natalya-tishevskaya@yandex.ru

Received March 11, 2016; in final form, May 30, 2017

In addition to their role in physiological and reparative regeneration of tissues, lymphoid cells are involved in the implementation of protective and adaptive reactions not related to immune response. The present review addresses the role of lymphocytes in organism reactivity changes upon hypoxia and hyperthermia and in modification of metabolic activity of cells. Mechanisms that underlie the control of resistibility to ionizing radiation and neoplastic processes by the lymphocytes and the role of lymphocytes in adaptive response development and enhancement of the organism's resistance to stressful impacts are discussed.

Keywords: lymphocytes, morphogenesis, regeneration, reactivity, resistibility, adaptive reactions