

ЦИРКАДИАННЫЕ РИТМЫ ЦИТОКИНОВ

Радаева О.А.¹, Костина Ю.А.¹, Солодовникова Г.А.¹, Анашкина Е.В.¹,
Искандярова М.С.¹, Негоднова Е.В.¹, Машнина С.В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: radaevamed@mail.ru

Давно было замечено, что физиологические и патологические процессы в организме подвержены влиянию определённых ритмов, которые получили название циркадианных. Ритмическая синхронизация организма достигается через сложную систему нейронных, иммунных и эндокринных взаимодействий и включает в себя как работу нейронов супрахиазматического ядра, так и работу периферических органов. Иммунная система, играющая одну из ведущих ролей в синхронизации суточных ритмов, осуществляет это посредством цитокинов. Система цитокинов представляет собой многоуровневый процесс воздействия на различные системы организма путем экспрессии цитокинов иммунными и не иммунными клетками. В частности, регуляция цикла сон/бодрствование осуществляется системой цитокинов двунаправленным механизмом и основывается на чередовании фаз секреции провоспалительных (сомногенных) и противовоспалительных групп, более того, в ряде исследований была обнаружена двухфазность суточной секреции для некоторых цитокинов, что говорит о более сложном механизме регулирования процессов сна и бодрствования. Понимание данных механизмов действия цитокинов может позволить расширить представления об иммунопатогенезе многих заболеваний, что значимо для поиска новых подходов лечения, разработки персонализированных методов диагностики, а также прогнозирования исходов заболевания.

Ключевые слова: цитокины, циркадианные ритмы, гомеостаз, биоритмы, фазы сон/бодрствование.

Поддержано грантом РНФ «Анализ изменения циркадианных ритмов синтеза цитокинов в крови пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией как предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений», № 23-25-00147.

CIRCADIAN RHYTHMS FOR CYTOKINES

Radaeva O.A.¹, Kostina Yu.A.¹, Solodovnicova G.A.¹, Anashkina E.V.¹,
Iskandiyarova M.S.¹, Negodnova E.V.¹, Mashnina S.V.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University», e-mail: radaevamed@mail.ru

It has long been noticed that the physiological and pathological processes in the body are influenced by certain rhythms, which are called circadian. Rhythmic synchronization of the body is achieved through a complex system of neural, immune and endocrine interactions and includes both the work of neurons of the superchiasmatic nucleus and the work of peripheral organs. The immune system, which plays one of the leading roles in synchronizing circadian rhythms, does this through cytokines. The cytokine system is a multi-level process of influencing various body systems through the expression of cytokines by immune and non-immune cells. In particular, the regulation of the sleep/wake cycle is carried out by the cytokine system by a bidirectional mechanism and is based on the alternation of the phases of secretion of pro-inflammatory (somnogenic) and anti-inflammatory groups, moreover, a number of studies have found a biphasic daily secretion for some cytokines, which indicates a more complex mechanism for regulating sleep processes. and wakefulness. Understanding these mechanisms of action of cytokines can expand our understanding of the immunopathogenesis of many diseases, which is important for the search for new treatment approaches, the development of personalized diagnostic methods, and the prediction of disease outcomes.

Keywords: cytokines, circadian rhythms, homeostasis, biorhythms, sleep/wake phases.

Supported by the RSF grant “Analysis of changes in circadian rhythms of cytokine synthesis in the blood of patients with essential arterial hypertension as a predictor of the development of cardiovascular complications”, No. 23-25-00147.

Биоритмология как наука начала своё развитие с середины XX века, с работ F. Halberg (1960), автора понятия об околосуточных (циркадианных) ритмах и базовых представлений о временной координации физиологических функций организма. Ученый определил некоторые принципы исследований околосуточных ритмов в иммунологии на примере циркадианного характера восприимчивости мышей после введения бактериального эндотоксина [1, с. 675-725]. Известны также труды Ф.И. Комарова (1966) с соавторами «Суточные ритмы физиологических процессов в здоровом и больном организме» и других авторов - Чибисова С.М., Рапопорт С.И., Благодирова М.Л. и др., чьи работы посвящены изучению циркадианных ритмов как важного фактора в эндогенной системе гомеостаза [2, с. 203-648].

Важно отметить, что внутренние «часы» управляют иммунной системой, но и иммунная система регулирует функцию хронометража циркадианных часов. Модулирующее влияние иммунной системы на циркадианное хронометрирование и лежащий в его основе часовой механизм наблюдались в исследованиях, демонстрирующих, что введение липополисахарида индуцирует фазовые сдвиги ритма активности у мышей [3] и подавляет экспрессию генов супрахиазматического ядра (центральных циркадианных часов) в головном мозге (белок циркадного ритма 2 и витамин Д3-связывающий белок) [4] через изменения синтеза провоспалительных цитокинов.

В 2017 году лауреатами Нобелевской премии в номинации «Физиология и медицина» стали три американских учёных: Джеффри Холл (Jeffrey C. Hall), Майкл Росбаш (Michael Rosbash) и Майкл Янг (Michael W. Young), «за открытие и исследование молекулярных механизмов, управляющих циркадианными ритмами», что подчеркивает важность проведения исследований в области биоритмов человека.

Цель исследования: изучить роль цитокинов, как компонента иммунной системы, в процессах регулирования циркадианных ритмов организма.

Материалы и методы исследования

Поиск научных работ, посвящённых заявленной теме «Циркадианные ритмы цитокинов», опубликованных в период с 1960 по 2023 год и представленных в базах данных PubMed, Scopus, WoS, CochraneLibrary, eLibrary. Ключевые слова: цитокины, циркадианные ритмы, гомеостаз, иммунная система – были подобраны с учётом контент-анализа статей, представленных в международных базах научного цитирования.

Результаты исследования и их обсуждение

Циркадианными называются ритмы, отражающие ежедневные колебания в поведении и физиологии, подготавливающие организм к тому, чтобы лучше реагировать и предвидеть изменения в окружающей среде, которые являются следствием вращения Земли [2; 5]. Ритмическая синхронизация организма происходит через поведенческие циклы отдыха-

активности и путем сложного и не до конца понятного взаимодействия в рамках нейро-иммуно-эндокринной системы [6; 7]. Немаловажную роль в этом процессе играет иммунная система, одним из значимых компонентов которой является система эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, регулирующих физиологические и патофизиологические процессы организма и ассоциированные с ними метаболические нарушения, - цитокинов.

Именно цитокины выступают многоуровневой системой, объединяющей все системы и органы. На молекулярном уровне они состоят из множества наборов транскрипционных факторов, которые приводят к авторегуляторным обратным связям транскрипции-трансляции (рис. 1).

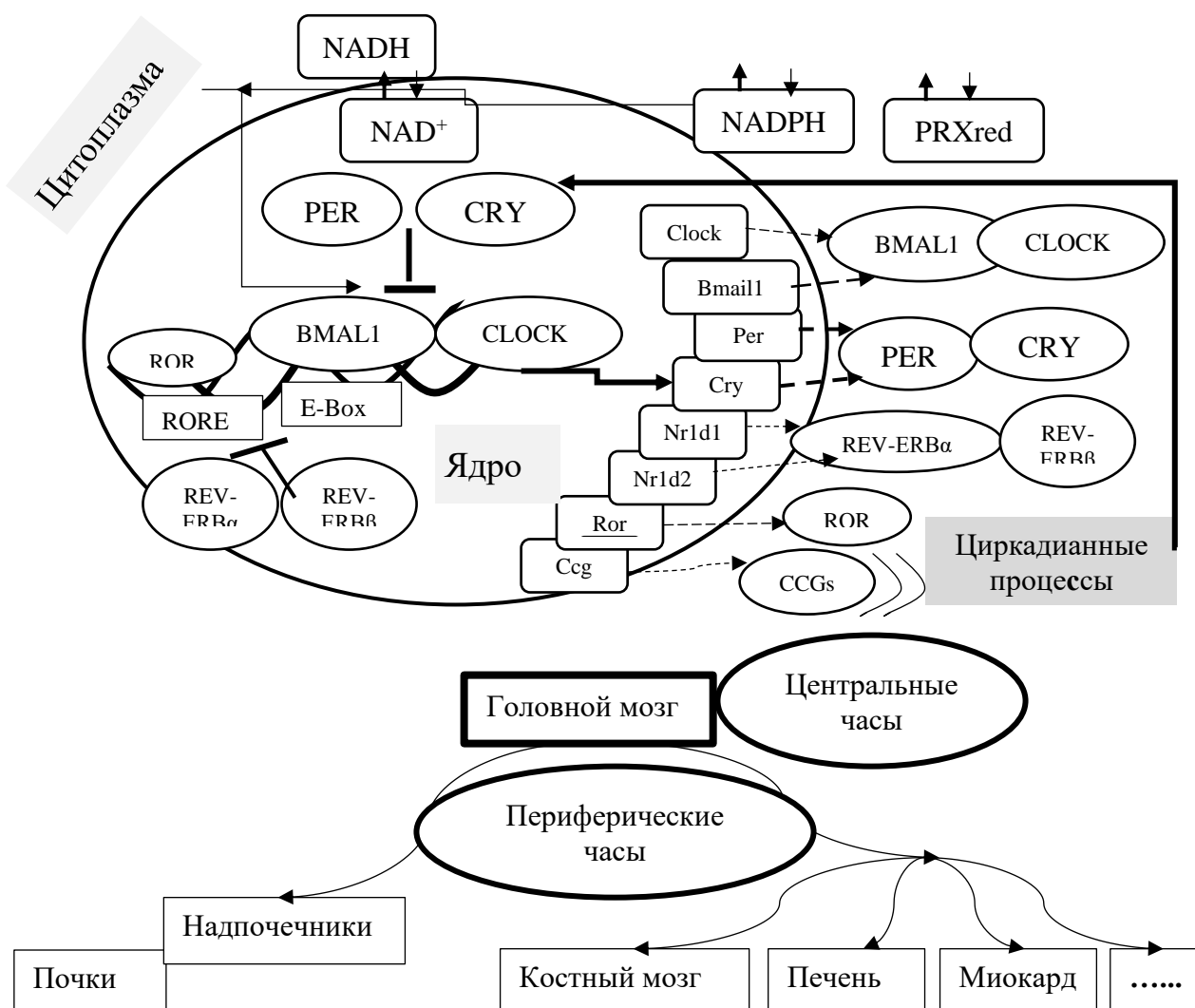


Рис. 1. Организация взаимодействия центральных и периферических часов [8]

Организация поддержания циркадианных ритмов включает в себя скоординированную работу нейронов супрахиазматического ядра гипоталамуса (центральные часы, главный «кардиостимулятор» организма) [9; 10] и «часов» в периферических тканях, действующих

через симпатические нервы для организации тканеспецифических колебаний экспрессии молекул адгезии и хемокинов эндотелиальными клетками [10] (рис. 2). Эти ритмы согласуются с эндогенными колебаниями экспрессии цитокинов иммунными и не иммунными клетками, что повышает вероятность реализации их эффектов действия на определенных этапах циркадианного цикла [11; 12].

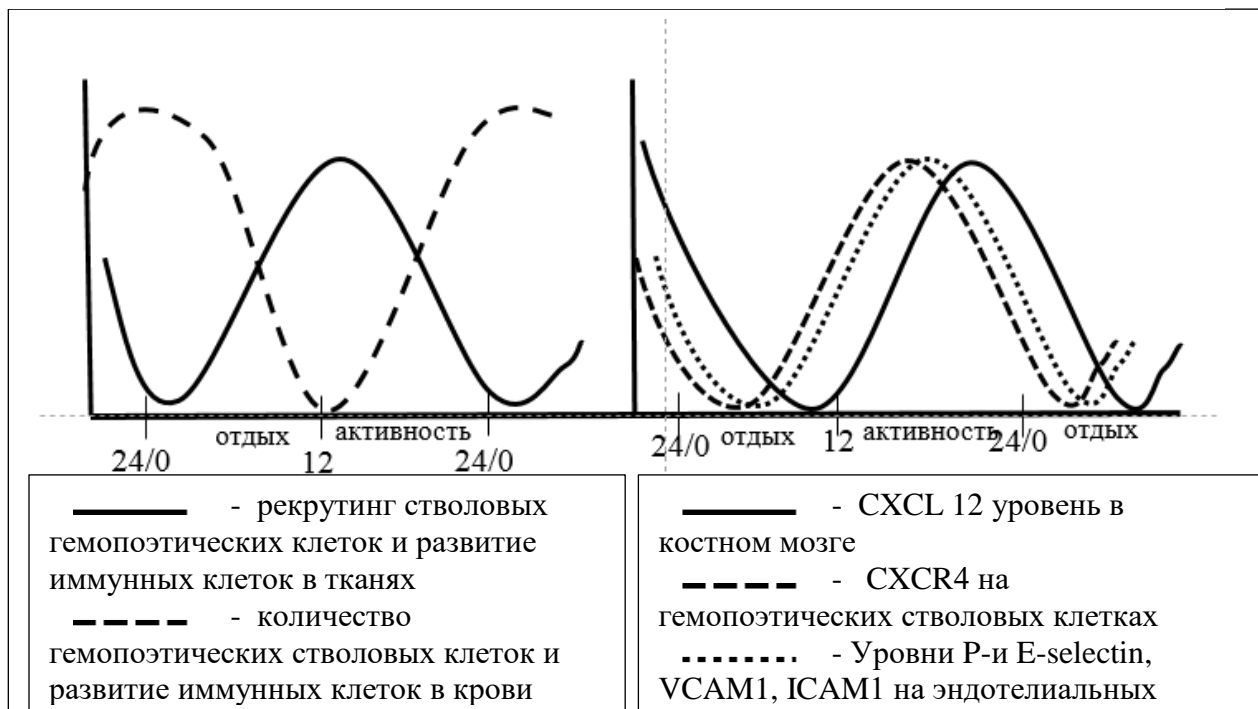


Рис. 2. Ритмы иммунных клеток, некоторых хемокинов и факторов адгезии [8]

Клеточные и гуморальные компоненты иммунного ответа демонстрируют противоположные ритмы: количество гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток и большинства зрелых лейкоцитов (за исключением эффекторных $CD8^+$ Т-клеток) [13] достигают пика в циркуляции в фазе покоя (у человека ночью) со снижением в крови в период активности за счет перехода в ткани [11] (рис. 2). Зрелые иммунные клетки выходят из костного мозга в кровь в начале фазы покоя [14]. Важность этого наблюдения подтверждается увеличением восприимчивости к сердечно-сосудистым осложнениям, как одному из факторов инсульта и инфаркта миокарда, достигающим максимума в это время [15].

Цикл сна/бодрствования является одним из наиболее заметных проявлений циркадианного ритма и тесно взаимодействует с системой цитокинов двунаправленным образом. Хотя прямая роль чередования фаз сна и бодрствования была показана только для $IL-1\beta$, TNF , $IFN\gamma$ [16] и $IL-6$ [17], но на основе этого все провоспалительные цитокины часто классифицируются как сомногенные [18], и базальные уровни этих цитокинов в плазме крови увеличиваются в фазу покоя, достигая максимума в ранние утренние часы.

Противовоспалительные цитокины, такие IL-10, активизируются после пробуждения и подавляют сон (рис. 3).

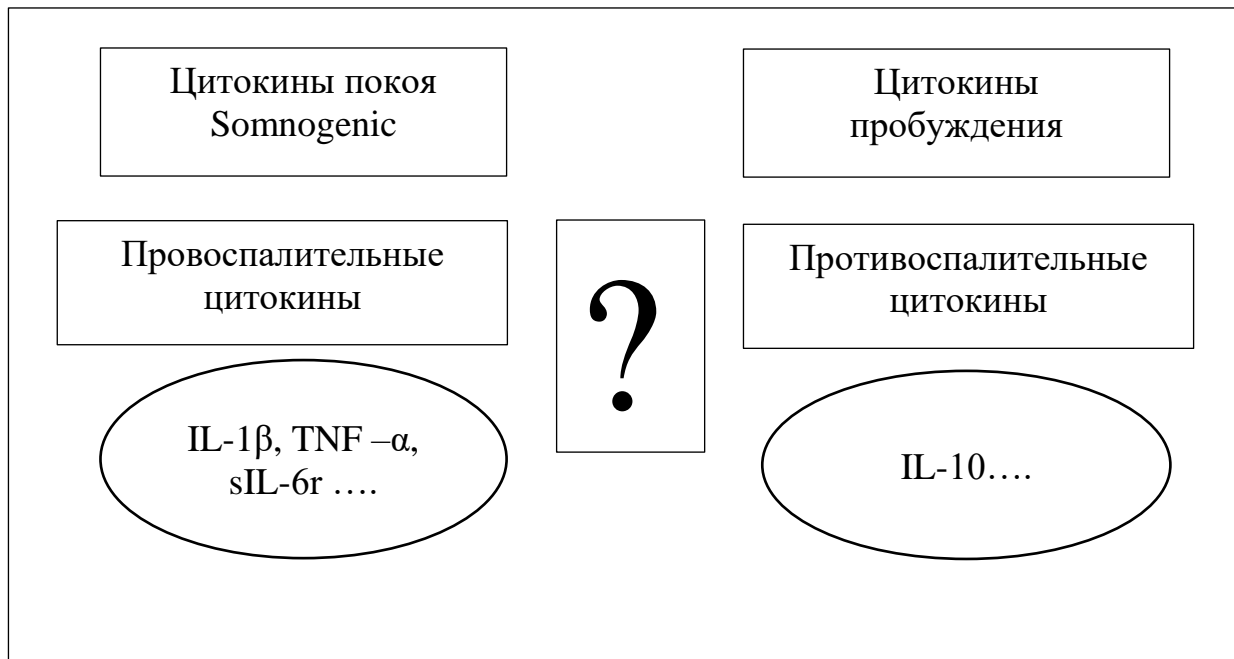


Рис. 3. «Циркадианная» классификация цитокинов

Важно отметить, что индивидуальный анализ суточных кривых содержания цитокинов в периферической крови позволяет говорить о более сложных закономерностях, чем двухфазные изменения день-ночь. По данным Young M.R. (1995), количество IL-2 в сыворотке крови образует единый пик примерно в полдень, а IL-10, TNF и GM-CSF демонстрируют двухфазный паттерн [19]. У испытуемых первый пик TNF приходился на 07:30, а второй - на 13:30, что не позволяет однозначно относить его к группе цитокинов покоя. Уровни IL-10 также демонстрировали двухфазную картину, с одним пиком в 07:30 и вторым 12 ч спустя в 19:30. Эти результаты показывают, что временные паттерны уникальны для каждого цитокина, как правило, с дневными максимумами и ночными минимумами.

Известны данные о связи сна с динамикой колебания IL-2 (увеличение продукции во время сна [20]) и sIL-6r. Сон достоверно усиливал концентрацию sIL-6r, превышая уровень бодрствования на 70% в конце сна.

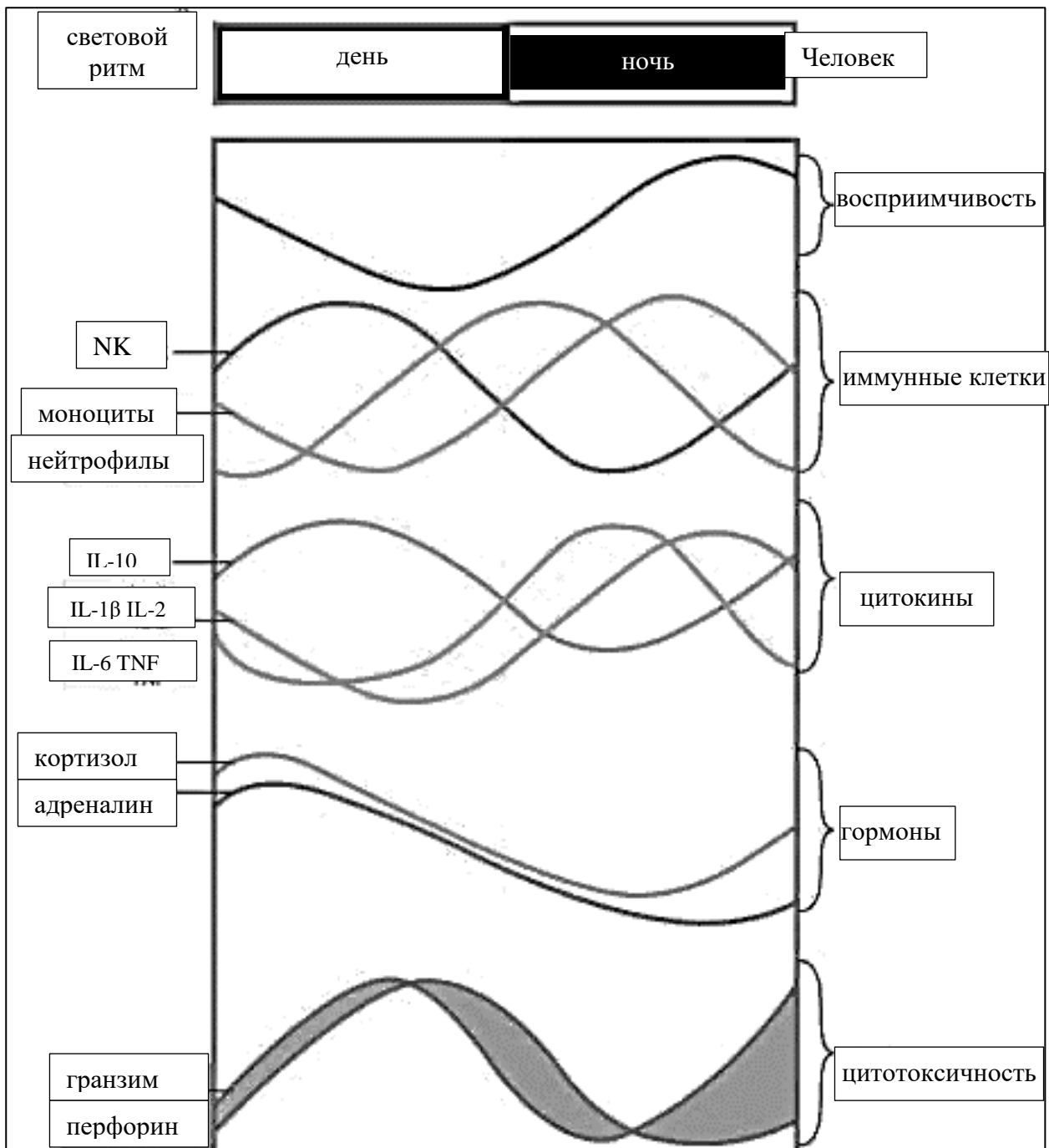


Рис. 4. Циркадианные колебания иммунных факторов [21]

Этот рост был обусловлен увеличением протеолитически расщепленного, а не дифференциально сплайсированного варианта sIL-6 α . Сон не влиял на моноциты, продуцирующие IL-6, плотность mIL-6 α или концентрацию sgp130. Селективное увеличение sIL-6 α подразумевает повышенную трансигнальную способность, в результате чего сон отчетливо расширяет профиль действия IL-6, позволяя комплексно воздействовать на мозг и периферические органы [22]. Вышеуказанные эффекты отменялись при длительном бодрствовании.

Уровни синтеза цитокинов не только выступают факторами, подчиняющимися суточным закономерностям, но и при клиническом или субклиническом дисбалансе способны влиять как на главный центр циркадианных часов – супрахиазматическое ядро в головном мозге, так и способствовать потере синхронизации между главным центром и периферическими «часами» [12].

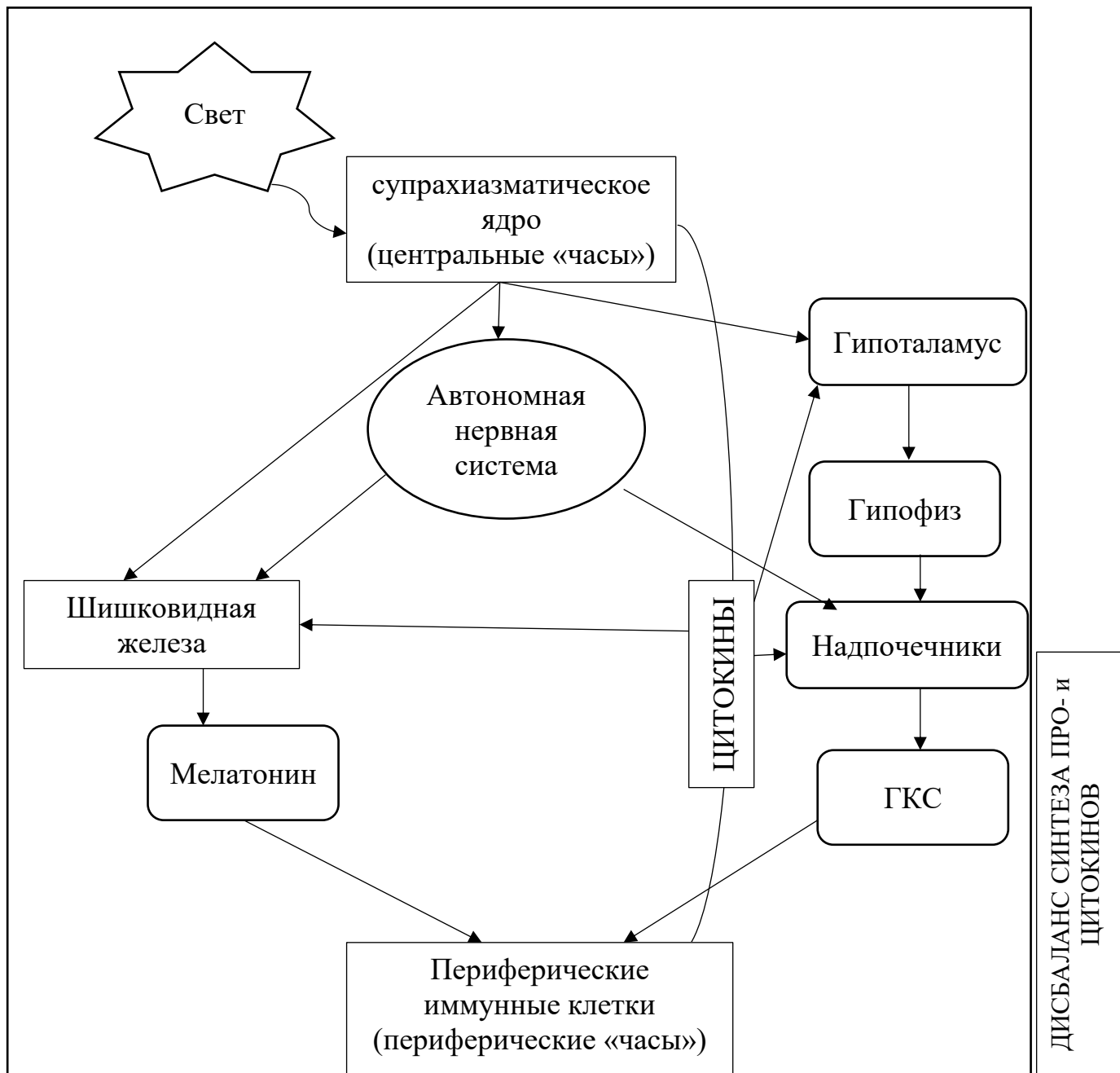


Рис. 5. Схематический обзор некоторых компонентов двунаправленной связи между циркадными часами и медиаторами воспаления [23]

В системе регуляции циркадианных ритмов значимость гормонального уровня играет не последнюю роль, однако все больше данных указывает на наличие определенной автономности суточных ритмов синтеза цитокинов. В частности, продемонстрировано, что

циркадные ритмы секреции цитокинов сохраняются в постоянных условиях культивирования *in vitro*, убедительно указывая на то, что местные макрофагальные внутренние часы, а не системные сигналы преимущественно регулируют эти ритмы иммунных клеток [24].

Данные исследования обладают достаточной перспективностью, поскольку циркадианные колебания компонентов иммунной системы потенциально способны влиять на начало заболевания и эффективность методов лечения [8; 10; 25].

Выводы

Иммунная система играет ведущую роль в регуляции циркадианных ритмов организма, чему имеется достаточное количество подтверждений, однако до сих пор этот вопрос является недостаточно изученным.

Наиболее ярким примером проявлений циркадианного ритма, обусловленного влиянием цитокинов, является цикл смены сна и бодрствования. Чередование фаз сон/бодрствование обусловлено влиянием провоспалительных (сомногенных) цитокинов IL-1 β , TNF, IFN γ и IL-6 - их базальные уровни в плазме крови увеличиваются в фазу покоя, достигая максимума в ранние утренние часы. Противовоспалительные цитокины активизируются после пробуждения и подавляют сон, к ним относится IL-10.

В последние годы большое внимание уделяется раскрытию вклада провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенез различных заболеваний, а также прогнозированию исхода заболевания и оценке эффективности проводимой терапии.

Список литературы

1. Halberg F. Chronobiology // *Annu Rev Physiol.* 1969. Vol. 31. P. 675-725. DOI: 10.1146/annurev.ph.31.030169.003331.
2. Чибисова С.М., Рапопорт С.И., Благоднравова М.Л. Хронобиология и хрономедицина. М.: Изд-во РУДН, 2018. 828 с.
3. Whylings J., Rigney N., de Vries G.J., Petruilis A. Reduction in vasopressin cells in the suprachiasmatic nucleus in mice increases anxiety and alters fluid intake // *Horm Behav.* 2021. Vol. 133, Is. 104. P. 103-112. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2021.104997.
4. Vieira E., Mirizio G., Barin G., de Andrade R., Nimer N., Sala L. Clock Genes, Inflammation and the Immune System-Implications for Diabetes, Obesity and Neurodegenerative Diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, Is. 24. P. 43-46. DOI: 10.3390/ijms21249743.
5. Катинас Г.С., Чибисов С.М., Халаби Г.М., Дементьев М.В. Аналитическая хронобиология. М.: Бейрут, 2017. 224 с.

6. Delorme T., Ozell-Landry W., Cermakian N., Srivastava L. Behavioral and cellular responses to circadian disruption and prenatal immune activation in mice // *Sci Rep.* 2023. Vol. 13, Is. 1. P. 517-549. DOI: 10.1038/s41598-023-34363-w.
7. Huang H., Mehta A., Kalmanovich J. Anand A., Bejarano M.C., Garg T., Khan N., Tonpouwo G.K., Shkodina A.D., Bardhan M. Immunological and inflammatory effects of infectious diseases in circadian rhythm disruption and future therapeutic directions // *Mol Biol Rep.* 2023. Vol. 50, Is. 4. P. 3739-3753. DOI: 10.1007/s11033-023-08276-w.
8. Scheiermann C., Kunisaki Y., Frenette P. Circadian control of the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* 2013. Vol. 13, Is. 3. P. 190-198. DOI: 10.1038/nri3386.
9. Schiopu A., Bengtsson E., Gonçalves I., Nilsson J., Fredrikson G.N., Björkbacka H. Associations Between Macrophage Colony-Stimulating Factor and Monocyte Chemotactic Protein 1 in Plasma and First-Time Coronary Events: A Nested Case–Control Study // *Journal of the American Heart Association.* 2016. Vol. 13, Is. 5. P. 2851-2876. DOI: 10.1161/JAHA.115.002851.
10. Janssen H., Kahles F., Liu D., Downey J. Koekkoek L.L., Roudko V., D'Souza D., McAlpine C.S., Halle L., Poller W.C., Chan C.T., He S., Mindur J.E., Kiss M.G., Singh S., Anzai A., Iwamoto Y., Kohler R.H., Chetal K., Sadreyev R.I., Weissleder R., Kim-Schulze S., Merad M., Nahrendorf M., Swirski F.K. Monocytes re-enter the bone marrow during fasting and alter the host response to infection // *Immunity.* 2023. Vol. 56, Is. 4. P. 783-796. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.01.024.
11. Haspel J., Anafi R., Brown M., Cermakian N., Depner C., Desplats P., Gelman A.E., Haack M., Jelic S., Kim B.S., Laposky A.D., Lee Y.C., Mongodin E., Prather A.A., Prendergast B.J., Reardon C., Shaw A.C., Sengupta S., Szentirmai É., Thakkar M., Walker W.E., Solt L.A. Perfect timing: circadian rhythms, sleep, and immunity - an NIH workshop summary // *JCI Insight.* 2020. Vol. 5, Is. 1. P. 487-536. DOI: 10.1172/jci.insight.131487.
12. Richards J., Gumz M. Mechanism of the circadian clock in physiology. // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013. Vol. 304, Is. 12. P. 1053- 1064. DOI: 10.1152/ajpregu.00066.2013.
13. Shimba A., Ikuta K. Glucocorticoids Regulate Circadian Rhythm of Innate and Adaptive Immunity // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11, Is. 2. P. 21-43. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02143.
14. Tang X., Wang Z., Wang J., Cui S., Xu R., Wang Y. Functions and regulatory mechanisms of resting hematopoietic stem cells: a promising targeted therapeutic strategy // *Stem Cell Res Ther.* 2023. Vol. 14, Is. 1. P. 275-301. DOI: 10.1186/s13287-023-03316-5.
15. Fodor D., Marta M., Perju-Dumbravă L. Implications of Circadian Rhythm in Stroke Occurrence: Certainties and Possibilities // *Brain Sci.* 2021. Vol. 11, Is. 7. P. 865-878. DOI: 10.3390/brainsci11070865.
16. Krueger J.M. Somnogenic activity of immune response modifiers // *Trends Pharmacol Sci.* 1990. Vol. 11, Is. 3. P. 122-126. DOI: 10.1016/0165-6147(90)90198-h.

17. Späth-Schwalbe E., Hansen K., Schmidt F., Schrezenmeier H., Marshall L., Burger K., Fehm H.L., Born J. Acute Effects of Recombinant Human Interleukin-6 on Endocrine and Central Nervous Sleep Functions in Healthy Men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83, Is. 5. P. 1573-1579. DOI: 10.1210/jcem.83.5.4795.
18. Jin R., Cheung C., Wong C., Lee C.P., Tsang H.W., Virwani P.D., Ip P., Lau K.K., Lee T.C. Sleep quality mediates the relationship between systemic inflammation and neurocognitive performance // *Brain Behav Immun Health.* 2023. Vol. 30, Is. 4. P. 634-745. DOI: 10.1016/j.bbih.2023.100634.
19. Young M.R., Matthews J.P., Kanabrocki E.L. Fothern R.B., Roitman-Johnson B., Scheving L.E. Circadian rhythmometry of serum interleukin-2, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in men // *Chronobiol. Int.* 1995. Vol. 12, Is. 1. P. 19-27. DOI: 10.3109/07420529509064496.
20. Irwin M.R. Sleep disruption induces activation of inflammation and heightens risk for infectious disease: Role of impairments in thermoregulation and elevated ambient temperature. // *Temperature (Austin).* 2022. Vol. 10, Is. 2. P. 198-234. DOI: 10.1080/23328940.2022.2109932.
21. Geiger S., Fagundes C., Siegel R. Chrono-immunology: progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems // *Immunology.* 2015. Vol. 146, Is. 3. P. 349-358. DOI: 10.1111/imm.12525.
22. Dimitrov S., Lange T., Benedict C., Nowell M.A., Jones S.A., Scheller J., Rose-John S., Born J. Sleep enhances IL-6 trans-signaling in humans // *FASEB J.* 2006. Vol. 20. Is. 12. P. 2174-2176. DOI: 10.1096/fj.06-5754fje.
23. Mavroudis P., Scheff J., Calvano S., Androulakis I. System biology of circadian-immune interactions // *J. Innate Immun.* 2013. Vol. 5, Is. 2. P. 153-162. DOI: 10.1159/000342427.
24. Keller M., Mazuch J., Abraham U., Eom G.D., Herzog E.D., Volk H.D., Kramer A., Maier B. A. A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106, Is. 50. P. 21407-21412. DOI: 10.1073/pnas.0906361106.
25. Scheiermann C., Gibbs J., Ince L., Loudon A. Clocking in to immunity // *Nat. Rev. Immunol.* 2018. Vol. 18, Is. 7. P. 423-437. DOI: 10.1038/s41577-018-0008-4.