

АССОЦИИРОВАННОСТЬ ПАРАМЕТРОВ КАРДИОРИТМА И УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СТАВРОПОЛЬСКОГО ГАРНИЗОНА ЮЖНОГО ВОЕННОГО ОКРУГА

Бутова О.А.¹, Гришко Е.А.²

¹ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», Ставрополь, e-mail: Olga_butova@mail.ru;

²ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, e-mail: Grlena@list.ru

Выполнение воинских обязанностей обуславливает в организме сержантов ассоциированность ведущей роли структур автономного контура регуляции сердечным ритмом со снижением активности регуляторов естественного иммунитета и специфических иммунных реакций. В организме военнослужащих воздушно-десантных войск исполнение воинских обязанностей проявляется доминированием в регуляции ритмом сердца центрального контура регуляции кардиоритма, сопряжённого с активацией регуляторов естественного иммунитета и ростового фактора, регулирующего гранулоцитопоз. Подключение к регуляции кардиоритма церебральных влияний и воздействий гипоталамо-гипофизарной системы взаимосвязано у сержантов с увеличением активности лимфотоксина и лимфокина, а у военнослужащих воздушно-десантных войск – с увеличением активности кахектина. Вагусные влияния на кардиоритм ассоциированы со снижением физиологического баланса продукции цитокинов, образующих цитокиновую сеть, церебральные и симпато-адреналовые воздействия сопряжены с возрастанием активности фактора некроза опухолей и гемопоэтического ростового фактора.

Ключевые слова: спектральный анализ кардиоритма, цитокины.

THE ASSOCIATING PARAMETERS OF HEART RATE AND LEVELS OF CYTOKINES STAVROPOL GARRISON TROOPS OF THE SOUTHERN MILITARY DISTRICT

Butova O.A.¹, Grishko E.A.²

¹North-Caucasian Federal University, Stavropol, e-mail: Olga_butova@mail.ru;

²Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, e-mail: Grlena@list.ru

Performance of military duties in the body causes the sergeants association of the leading role of the autonomous regulation of heart rhythm loop structures with a reduction in the activity of the regulators of natural immunity and specific immune responses. In the body of the military air assault forces the execution of military duties shown dominance in the regulation of the rhythm of the central contour of heart rate regulation of the heart, are the result of the activation of natural immune regulators and growth factors, regulatory granulocytopenesis. Connecting to the regulation of heart rate of cerebral influences and effects of the hypothalamic-pituitary system is interconnected at the sergeants with increasing activity of lymphotoxin and lymphokine, and in military airborne troops - with an increase in the activity of cachectin. Vagal influence on the heart rate is associated with a decrease in the physiological balance of the production of cytokines, cytokine network forming, cerebral and sympathetic-adrenal effects are associated with increased activity of tumor necrosis factor and a hematopoietic growth factor.

Keywords: spectral analysis of heart rate, cytokines.

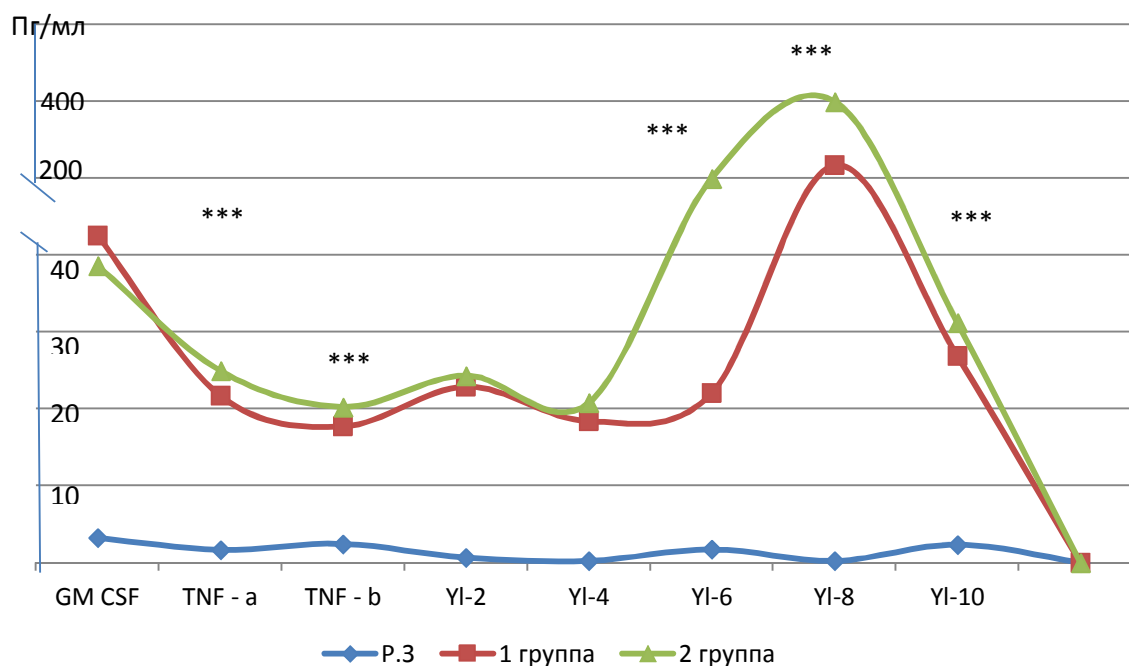
Структурно-функциональной основой активной приспособительной деятельности организма является взаимодействие физиологических функций и колебательный характер активности, благодаря которому поддерживается гибкое взаимодействие со средой. Цена приспособительных реакций организма к факторам среды является одной из лимитирующих характеристик функционального состояния организма и зависит от сохранения функциональных резервов сердечно-сосудистой и иммунной систем. Сердечно-сосудистая система, являющаяся многоконтурной иерархически организованной системой, обуславливает доминирующую роль отдельных звеньев, определяемую текущими

потребностями организма [1,2]. Цитокины, относящиеся к группе регуляторных пептидов, осуществляют формирование и регуляцию защитных реакций организма, обеспечивая межклеточные взаимодействия [5-10]. В последние годы достигнут значительный прогресс в технологиях идентификации белков, методах стандартизации протеомных исследований, что послужило основой для развития протеомики, изучающей структуру и функции белков, а также взаимосвязи между ними [3,4,11]. Протеомика человека, нацеленная на поиск новых белковых и пептидных маркеров, представляет часть более общего процесса изучения патогенеза социально значимых заболеваний и разработки методов коррекции пограничных патологических состояний [13]. Несмотря на ведущиеся во всем мире исследования по направленному поиску биомаркеров различных патологических состояний, систематическое изучение протеома здорового человека только начинается. Особый интерес представляет характеристика вариабельности белковой композиции у специально отобранной группы здоровых людей для определения интервала физиологической нормы различных белков внутри человеческой популяции. Очевидна чрезвычайная пластичность протеома здорового человека при сохранении функциональных резервов, обуславливая вариации количественного содержания и качественного состава белков, связанные с адаптивным ответом на изменение внешних условий. Адаптация к выполнению воинских обязанностей является системным ответом организма, направленным на достижение адекватного уровня функционирования систем жизнеобеспечения и минимизацию физиологической «цены» в зависимости от специфики профессиональной деятельности. Повседневная деятельность военнослужащих в условиях современной армии предусматривает постоянную нервно-эмоциональную, физическую нагрузку, в основе которых лежат напряженная аэробная работа и окислительный стресс, ведущие к высвобождению цитокинов. С позиции физиологической значимости системы кровообращения в формировании адаптивных реакций и выделения цитокинов в самостоятельную систему регуляции и поддержания гомеостаза, проведено исследование по выявлению взаимосвязей параметров кардиоритма и уровней цитокинов военнослужащих Министерства обороны Ставропольского гарнизона.

Материал и методы. Исследования проведены с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и директивах Европейского сообщества (8/609ЕС). В реализации программы исследования на добровольной основе приняли участие 128 военнослужащих первого периода зрелого возраста, проходящих военную службу по контракту в войсковых частях Ставропольского гарнизона, входящего в состав Южного военного округа. Первую группу составили военнослужащие Министерства обороны, прошедшие специальный отбор в виде многоуровневого и углубленного медицинского обследования. Данная категория предназначена для дальнейшего прохождения службы на

контрактной основе в общевойсковом учебном центре младшего командного состава (школа сержантов). Профессиональная деятельность характеризуется инженерно-технической направленностью. Вторая группа сформирована из военнослужащих, проходящих службу по контракту в Воздушно-десантных войсках Министерства обороны Российской Федерации. Специфика прохождения службы связана с деятельностью в экстремальной обстановке с использованием специального снаряжения и осуществляется в условиях наибольшей опасности в мирное и военное время. При анализе ритма сердца использован метод спектрального анализа на диагностическом приборе «Варикард 2.5» с применением специализированного программного обеспечения «Иским-6.1». В настоящем исследовании проведено определение концентрации 8 цитокинов в плазме крови военнослужащих. Периферическую кровь получали из локтевой вены в асептических условиях в пробирки, содержавшие 25 ЕД гепарина на 1 мл крови. Концентрацию 8 цитокинов (IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, GM-CSF, TNF-a, TNF-b) оценивали методом проточной иммунофлюорометрии на мультплексном анализаторе Bio Plex Protein Assay System, Bio Rad, USA с использованием набора реагентов для анализа цитокинов Human 8-Plex Cytokine Panel в соответствии с инструкцией фирмы производителя. Анализ проводили тремя независимыми экспериментальными сериями, при этом как калибровочные разведения, так и исследуемые образцы были хорошо воспроизводимы. Расчеты концентрации 8 цитокинов по стандартным калибровочным разведениям производили при помощи программного обеспечения, поставляемого фирмой Bio Rad (Bio Plex Manager 6.1). Данные представлены в пг/мл. Для характеристики продукции цитокинов использовали методы описательной и структурной статистики. Для обнаружения взаимозависимости между двумя изучаемыми количественными признаками применялся корреляционный анализ по Пирсону с определением коэффициента корреляции (r).

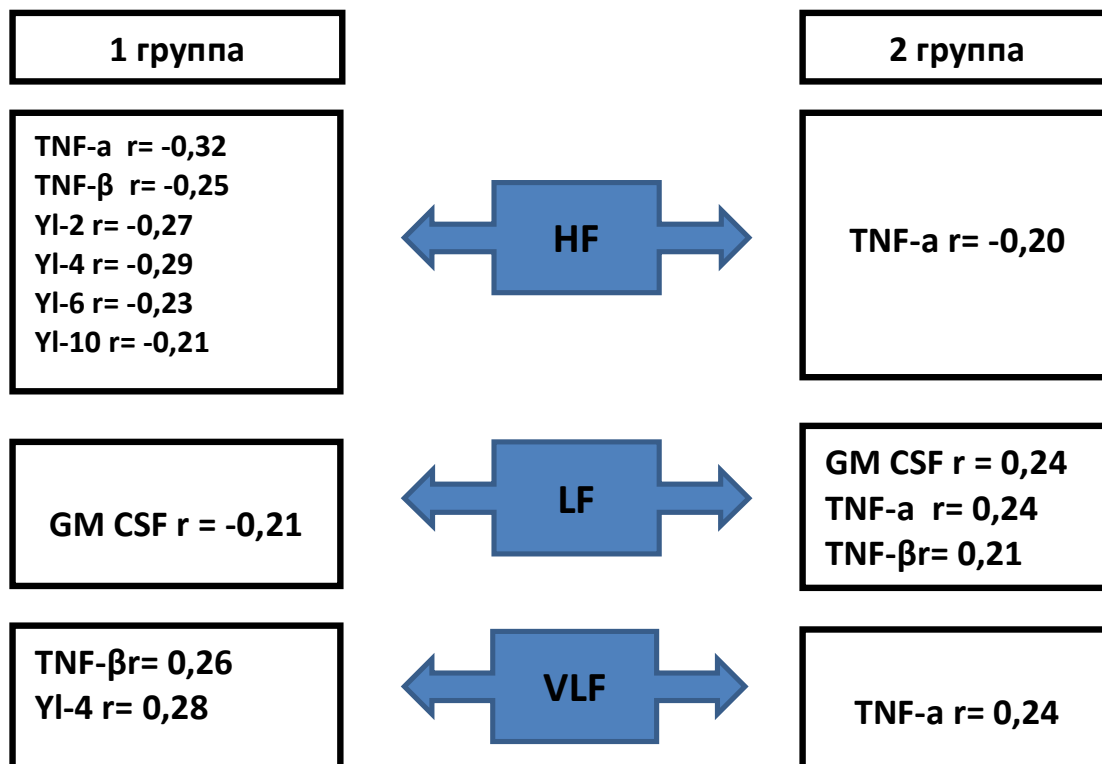
Результаты исследования. Анализ оценки цитокинового профиля (рисунок) выявил увеличение уровня гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека (GM-CSF) у сержантов ($42,5 \pm 0,07$ пг/мл), превышающего его величину ($38,63 \pm 0,04$ пг/мл) у военнослужащих воздушно-десантных войск. Являясь гемопозитическим ростовым фактором и модулятором иммунного ответа, играющим решающую роль в пролиферации, дифференцировке, созревании и функциональной активности гемопозитических клеток, GM-CSF стимулирует образование колоний гранулоцитов и макрофагов. Выявленное достоверное повышение значений IL-10 у военнослужащих воздушно-десантных войск, по-видимому, объясняет снижение величины GM-CSF, поскольку экспрессия GM-CSF может быть ингибирована IL-10.



Цитокиновый профиль плазмы крови военнослужащих
 Примечание: р.з. – референтные значения; *** – $P \leq 0,05$

Справедливо полагать, что выявленные разнонаправленные изменения активности гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека в определенной мере объяснимы спецификой профессиональной деятельности, характеризующейся инженерно-технической направленностью у сержантов, и деятельностью в экстремальной обстановке с использованием специального снаряжения в условиях наибольшей опасности в мирное и военное время у военнослужащих воздушно-десантных войск. В плазме крови военнослужащих выявлены уровни фактора некроза опухолей (TNF-а, TNF-β) и интерлейкинов (IL-2,4,6,8,10), превышающие референтные значения. В плазме крови военнослужащих выявлены два близких по аминокислотному составу белка TNF-а и TNF-β, проявляющие сходную активность по отношению к воспалительной реакции, иммунным и опухолевым процессам. Уровень TNF-а в плазме крови сержантов превышает референтное значение в 11 раз, в плазме крови военнослужащих воздушно-десантных войск – в 15 раз, что указывает на большую степень выраженности физиологического эффекта TNF-а по стимулированию продукции IL-6 и IL-8 у военнослужащих воздушно-десантных войск. Сравнительный межгрупповой анализ выявил достоверное увеличение уровней IL-6, IL-8 у военнослужащих воздушно-десантных войск. При этом уровень IL-6 плазмы крови военнослужащих воздушно-десантных войск по сравнению с уровнем в плазме крови сержантов увеличен в 13 раз, а уровень IL-8 – в 8 раз. IL-6, являясь фактором дифференцировки В-клеток, способствует созреванию В-лимфоцитов в антитело

продуцирующие клетки, индуцирует синтез белков острой фазы, в связи с чем относится к цитокинам воспаления. Выявленное сочетанное возрастание уровней TNF-а и IL-8, являющегося низкомолекулярным цитокином воспаления, у военнослужащих воздушно-десантных войск, согласно имеющимся научным и клиническим данным, свидетельствует о наличии острых и хронических воспалительных состояний на атопическом фоне. Проведенный спектральный анализ мощности колебаний ритма сердца, отражающий ранее выявленную динамику изменений контуров управления кардиоритма [1,2], выявил ведущую роль центрального контура у военнослужащих воздушно-десантных войск и автономного контура у сержантов. Справедливо полагать, что в организме военнослужащих воздушно-десантных войск специфика прохождения службы обуславливает подключение к регуляции кардиоритма, даже в условиях физиологического покоя, 3-го уровня центрального контура регуляции (низкочастотная составляющая спектра колебаний ритма сердца – Low Frequency – LF-волны), выявляя состояние «напряжения» регуляторных аппаратов сердечно-сосудистой системы. Вазомоторный центр продолговатого мозга, осуществляющий афферентный синтез и посылающий в сосудистую систему симпатическую эфферентную импульсацию, сопряженно влияет на цитокиновое звено иммунной системы, обеспечивающее короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Вероятно, эффекты этого влияния заключаются в повышении уровней интерлейкина 6, влияющего на экспрессию гуморального звена иммунитета и интерлейкина 8, являющегося активным участником острой воспалительной реакции. В организме сержантов преобладание роли автономного контура регуляции сердечным ритмом (высокочастотная составляющая – HighFrequency – HF-волны), сопряжено с меньшей степенью активации цитокинов и повышением уровня гемопоэтического ростового фактора, играющего решающую роль в пролиферации, дифференцировке и созревании клеток гранулоцитарного ростка крови. Сопоставление параметров спектрального анализа кардиоритма и концентрации цитокинов (схема) выявило у сержантов заметные и слабые отрицательные связи высокочастотных HF волн с уровнями фактора некроза опухолей и интерлейкинов. Возрастание роли автономного контура регуляции сердечного ритма у сержантов сопряжено со снижением уровня TNF-а, источником которого является активированный макрофаг и TNF-b, продуцируемого активированной Т-клеткой. Два близких белка проявляют сходную активность по отношению к воспалительной реакции, иммунным и опухолевым процессам.



Коэффициент корреляции по Пирсону показателей спектрального анализа кардиоритма и уровней цитокинов военнослужащих исследованных групп

Таким образом, с возрастанием роли автономного контура регуляции кардиоритма снижается активность регуляторов естественного иммунитета (TNF- α , TNF- β , IL-6, IL-8), специфических иммунных реакций (IL-2, IL-4) и цитокинов, регулирующих воспалительные реакции (IL-10). Выявлено наличие слабых положительных связей очень низкочастотной составляющей спектра колебаний ритма сердца – Very Low Frequency – VLF-волн с TNF- β и IL-4. С возрастанием церебральных влияний на кардиоритм и активацией гипоталамо-гипофизарной системы в организме сержантов сопряжено увеличение активности фактора некроза опухолей – лимфотоксина, подавляющего пролиферацию клеток-предшественников в костном мозге и лимфокина IL-4, являющегося фактором дифференцировки для T- и B-лимфоцитов посредством участия в воспалительных реакциях и иммунном ответе.

В организме военнослужащих воздушно-десантных войск выявлено наличие слабых положительных связей низкочастотных LF волн с уровнями TNF- α , TNF- β и гемопоэтического ростового фактора (GM-CSF). Преобладание роли 3-го уровня центрального контура регуляции сердечного ритма у военнослужащих воздушно-десантных войск сопряжено с возрастанием активности регуляторов естественного иммунитета и концентрацией гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, являющегося главным

гемопоэтическим фактором роста, регулирующим гранулоцитопоз. Статистически доказана связь очень низкочастотных VLF волн с уровнем TNF-а, характеризующая сопряженность церебральных влияний и активации гипоталамо-гипофизарной системы с увеличением активности TNF-а, под влиянием которого увеличивается образование макрофагами и нейтрофилами свободных радикалов и активируются катаболические процессы при хроническом воспалении. Таким образом, со смещением в организме сержантов регуляторных влияний в регуляции кардиоритма на структуры автономного контура (синусовый узел, n. vagus, его ядра) ассоциировано снижение активности регуляторов естественного иммунитета, специфических иммунных реакций и цитокинов, регулирующих воспалительные реакции. Активация структур центрального контура (вазомоторный центр продолговатого мозга) в организме военнослужащих воздушно-десантных войск сопряжена с активацией регуляторов естественного иммунитета и ростового фактора, регулирующего гранулоцитопоз. Подключение к регуляции кардиоритма церебральных влияний и воздействий гипоталамо-гипофизарной системы приводит у сержантов к увеличению активности лимфотоксина, подавляющего пролиферацию клеток-предшественников в костном мозге и лимфокина, являющегося фактором дифференцировки для Т- и В-лимфоцитов. Возрастание роли церебральных влияний и воздействий гипоталамо-гипофизарной системы вызывает у военнослужащих воздушно-десантных войск увеличение активности кахектина, под влиянием которого увеличивается образование макрофагами и нейтрофилами свободных радикалов и активируются катаболические процессы, способствуя развитию кахексии при хроническом воспалении.

Заключение. Выполнение воинских обязанностей, являясь системным ответом организма, направленным на достижение адекватного уровня функционирования систем жизнеобеспечения, обуславливает в организме сержантов взаимосвязь автономного контура регуляции сердечным ритмом со снижением активности регуляторов естественного иммунитета и специфических иммунных реакций. Минимизация физиологической «цены» за адаптацию, достигаемая военнослужащими воздушно-десантных войск, проявляется доминированием в регуляции ритмом сердца центрального контура регуляции кардиоритма, сопряженного с активацией регуляторов естественного иммунитета и ростового фактора, регулирующего гранулоцитопоз. Подключение к регуляции кардиоритма церебральных влияний и воздействий гипоталамо-гипофизарной системы взаимосвязано у сержантов с увеличением активности лимфотоксина и лимфокина, а у военнослужащих воздушно-десантных войск ассоциировано с увеличением активности кахектина. В целом вагусные влияния на кардиоритм ассоциированы со снижением физиологического баланса продукции и акцепции цитокинов, образующих цитокиновую сеть, регулиующую как интенсивность

иммунных реакций, так и процессы пролиферации, миграции и дифференцировки клеток. Напротив, церебральные и симпато-адреналовые влияния на кардиоритм сопряжены с возрастанием активности фактора некроза опухолей и гемопоэтического ростового фактора, регулирующего гранулоцитопоз.

Список литературы

1. Бутова О.А., Гришко Е.А. Характеристика механизмов регуляции кардиоритма у военнослужащих Министерства обороны разных категорий // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 6. – С.34-37.
2. Бутова О.А., Гришко Е.А. Системный подход к оценке уровней регуляции кардиоритма военнослужащих воздушно-десантных войск // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8-1. – С. 46-48.
3. Говорун В.М., Арчаков А.И. Протеомные технологии в современной биомедицинской науке // Биохимия. – 2002. – Т.61. – С. 1341-1359.
4. Говорун В.М., Иванов В.Т. Протеомика и пептидомика в фундаментальных и прикладных медицинских исследованиях // Биоорганическая химия. – 2011. – Т. 37. – № 2. – С.199-215.
5. Грибовская И.А. Вклад иммунных процессов в течение ишемической болезни сердца, осложненной острым инфекционным процессом // Международный научный институт Educatio III (10), 2015. – С. 102-194.
6. Зайцева Г.А., Вершинина О.А., Матрохина О.И., Сенькина Е.А., Карпова М.В. Цитокиновый статус доноров крови и ее компонентов // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 3. – С. 61-65.
7. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 5–8.
8. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9-16.
9. Терскова Н.В., Бобров С.В., Мельников, Маслова М.Ю., Шадова Г.А. Диагностическое значение оценки баланса цитокинов при хроническом аденоидите у детей // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 1. – С. 106-111.
10. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Цитокины и биоритмы // Медицинская иммунология 2001. – Т. 3, № 4. – С. 477-486.
11. Collins L., Olivier M. Quantitative comparison of lipoprotein fractions derived from human plasma and serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Proteome Science, 2010. – 8: 42.

12. Razavi N.L. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects // *Metabolism*. – 2009. – Vol. 58, № 4. – P. 443-448.
13. Urbonavicius S., et al. Proteins associated with the size and expansion rate of the abdominal aortic aneurysm wall as identified by proteomic analysis // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. – 2010. – № 11 (4). – P. 433-441.