

Содержание цитокинов в сыворотке крови после ритмических холодовых воздействий

Content of Cytokines in Blood Serum after Rhythmic Cold Effects

В результате исследований установлены значительные отклонения в сторону повышения содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов у пожилых людей. Ритмические холодовые воздействия существенно снижают содержание провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови до нормальных значений у людей среднего и пожилого возраста и существенно повышают содержание гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, что свидетельствует о стимулирующем влиянии низких температур на адаптивные возможности иммунной системы и, в частности, ее гуморального звена.

Ключевые слова: ритмические холодовые воздействия, цитокины, интерлейкины.

У результаті досліджень встановлено значні відхилення в бік підвищення вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів у людей похилого віку. Ритмічні холодові дії істотно знижують вміст прозапальних інтерлейкінів у сироватці крові до нормальних значень у людей середнього і похилого віку і підвищують вміст гранулоцитарного колоніестимулюючого фактора, що свідчить про стимулюючий вплив низьких температур на адаптивні можливості імунної системи і, зокрема, її гуморальної ланки.

Ключові слова: ритмічні холодові дії, цитокіни, інтерлейкіни.

As the result of the researches the significant deviations towards the rise of pro-inflammatory cytokines in content of aged people's blood serum have been revealed. Rhythmic cold effects strongly reduce the content of pro-inflammatory interleukins in blood serum down to normal values in middle-aged and aged people and increase the content of granulocyte colony-forming factor (GCF), that testifies to stimulating effect of low temperatures on adaptive abilities of immune system and, in particular, of its humoral link.

Key-words: rhythmic cold effects, cytokines, interleukins.

Цитокины являются мультифакторными протеинами, которые вовлекаются в физиологические и патофизиологические процессы, выполняющие иммунорегуляторную и нейромодулирующую функции [20, 21, 29, 34]. Цитокины в межклеточных коммуникациях и клеточной активности обеспечивают иммунный ответ на патологические процессы и регуляторные функции.

По данным [6] процессы синтеза и высвобождения цитокинов регулирует нервная система. Нейропептиды и нейротрансмиттеры, секретируемые нейронами, непосредственно влияют на активность цитокинов, обеспечивая выраженность иммунных реакций [22, 24]. В то же время центральная нервная система (ЦНС) обладает мощным защитным гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), который предохраняет ее от чрезмерных влияний иммунной системы. Известно, что Т-клетки не проникают через ГЭБ, циркулируют в лимфатической системе, а ткани ЦНС лишены лимфатических сосудов.

Периферические цитокины могут передавать сигналы через активированный или декомпенсированный различными стрессовыми факторами ГЭБ посредством синтеза вторичных мессенджеров (NO) [25, 26, 28]. В работах [27, 35, 36] пока-

Cytokines are multifactor proteins, involved into physiological and pathophysiological processes, performing immune regulatory and neuromodulating functions [20, 21, 29, 34]. Cytokines in intercellular relations and cell activity provide an immune response to pathological processes and regulatory functions.

As it has been reported [6] the processes of synthesis and release of cytokines is regulated by nervous system. Neuropeptides and neurotransmitters, secreted by neurons, directly affect the activity of cytokines thereby providing the manifested immune reactions [22, 24]. At the same time central nervous system (CNS) has a powerful protective blood brain barrier (BBB) preventing it from surplus influences of immune system. It is known that T-cells do not penetrate via BBB, circulate in lymphatic system, and the tissues of CNS are deprived of lymphatic vessels.

Peripheral cytokines may transmit the signals via the activated or decompensated with different stress factors BBB by means of the synthesis of secondary messengers (NO) [25, 26, 28]. The papers [27, 35, 36] reported about the ability of synthesizing the cytokines as well as their functionally active receptors mainly "on request". This ability significantly increases with the effect of the factors resulting in the development of distress and diseases of CNS.

зана способность синтезировать цитокины, а также их функционально активные рецепторы в основном «на заказ». Такая способность значительно возрастает при действии факторов, приводящих к развитию дистресса и болезней ЦНС.

Известно, что цитокины способны модулировать функции сердечно-сосудистой системы. Здоровое сердце не синтезирует цитокины, однако доказано, что кардиомиоциты в условиях ишемии могут их продуцировать [8].

Тканевая гипоксия и повреждение миокарда приводят к избытку синтеза цитокинов, что нарушает эндотелий-зависимую релаксацию периферических сосудов [13]. Доказано наличие взаимосвязи титра некоторых цитокинов с NO-зависимой релаксацией сосудов [21]. Провоспалительные интерлейкины с помощью различных механизмов могут извращать сосудистые реакции, увеличивать содержание индуцибельной формы NO-синтазы в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов [37].

Особый интерес представляет изучение активности цитокинов у людей среднего и пожилого возраста, поскольку возникновение у них ряда заболеваний является следствием возрастных изменений иммунного статуса.

Естественное старение организма сопровождается сбалансированным иммунодефицитом, затрагивающим различные звенья многогранной иммунной системы, ее генетического статуса, в связи с чем необходимы поиски эффективной терапии, включающей адекватные средства иммунорекции.

Следовательно, изучение механизмов регуляции синтеза цитокинов, их уровня в крови и тканях имеет важное значение для выбора специфической терапевтической стратегии с целью улучшения качества жизни пожилого человека.

С возрастом у людей часто отмечается нарушение нормального T_{h1}/T_{h2} клеточного баланса, отвечающего за клеточный и гуморальный тип специфического иммунного ответа. При этом спектр цитокинов одного типа превалирует над другим, что особенно характерно для пожилых людей при иммунном воспалении, когда в сосудах аккумулируются липопротеиды низкой плотности внутри макрофагов и моноцитов, находящихся в интиме.

Этиопатогенез этих процессов неразрывно связан с нарушениями баланса иммунокомпетентных клеток лимфоцитов, их активности и продукции цитокинов. Особую роль в данном случае играют межклеточные взаимодействия между эндотелием и лейкоцитами, стимулирующими синтез биологически активных цитокинов и других vasoактивных веществ.

It is known that cytokines are able of modulating the functions of cardiovascular system. Healthy heart does not synthesize cytokines, however it is proved that cardiomyocytes under ischemia conditions may produce them [8].

Tissue hypoxia and damage of myocardium result in the surplus synthesis of cytokines, that impairs endothelium-dependent relaxation of peripheral vessels [13]. The presence of relationship between the titer of some cytokines and NO-dependent relaxation of vessels is proved [21]. Pro-inflammatory interleukins using various mechanisms may distort vascular reactions, increase the content of inducible form of NO-synthase in endothelium and smooth muscle cells of vessels [37].

Studying the activity of cytokines in middle-aged and aged people is of a special interest, because the appearance in them of some diseases is the consequence of age changes of immune status.

Natural aging of an organism is accompanied with balanced immune deficit, concerning different links of versatile immune system, its genetic status, in this connection the searches for effective therapy, including adequate means of immune correction are needed.

Therefore, investigation of the regulation mechanisms of cytokine synthesis, their level in blood and tissues is of the importance for the selection of specific therapeutic strategy aimed to the improvement of life quality in aged person.

With aging in people the disorder of normal T_{h1}/T_{h2} cell balance responsible for cell and humoral type of specific immune response is often noted. Herewith the spectrum of cytokines of one type prevails over another, that is especially characteristic for aged people at immune inflammation, when in vessels lipoproteids of low density are accumulated inside macrophages and monocytes being in tunica intima.

Etiopathogenesis of these processes is tightly bound with the disorders of the balance of immune competent cells of lymphocytes, their activity and production of cytokines. A special role in this case is played by intercellular interactions between endothelium and leukocytes, stimulating the synthesis of biologically active cytokines and other vasoactive substances.

Thus, the correction of the disordered functions of organs and tissues in middle-aged and aged people should be directed to the weakening of lymphocyte activity in intima of the vessels. This may be achieved using the blockade of the synthesis of pro-inflammatory and stimulation of anti-inflammatory cytokines. This approach is very important if to take into consideration that in aged people the diseases are mediated with dysregulation of the level of cytokine and hormonal activities, predetermining the molecular base of development of cardiovascular and CNS diseases.

Таким образом, коррекция нарушений функций органов и тканей у людей среднего и пожилого возраста должна быть направлена на ослабление лимфоцитарной активности в интима сосудов. Это можно достичь с помощью блокады синтеза провоспалительных и стимуляции противовоспалительных цитокинов. Такой подход очень важен, если учесть, что у людей пожилого возраста заболевания опосредуются дисрегуляцией уровня цитокиновой и гормональной активности, предопределяющей молекулярную основу развития заболеваний сердечно-сосудистой и ЦНС.

Поиски путей к оздоровлению и «омоложению», улучшению качества жизни – важнейшая медико-биологическая проблема современности. Как было показано в работах [1, 11, 12], особо эффективным методом коррекции функциональных нарушений, характерных для пожилого организма, может быть применение ритмических холодových воздействий (РХВ).

Показано положительное влияние РХВ на динамику изменений вариабельности сердечного ритма, перекисного окисления липидов, синтеза NO, функции гистогематических барьеров в тканях сердца и мозга [2–4]. Важно было изучить состояние иммунной системы как важнейшего звена адаптации и особенно роли ряда про- и противовоспалительных цитокинов у людей среднего и пожилого возраста после действия РХВ.

Цель работы – изучить влияние про- и противовоспалительных цитокинов на организм человека после РХВ.

Материалы и методы

Обследовано 10 пациентов 50-60 лет, у которых в анамнезе отсутствуют острые или хронические заболевания. У пациентов перед и после РХВ измеряли артериальное давление (АД), пульс, исследовали вариабельность сердечного ритма, брали кровь из вены для развернутого анализа крови и определения цитокинов в сыворотке крови.

Организм человека охлаждали в специализированной криокамере. После измерения пульса и АД пациенты 15 с находились в 1-м шлюзе криокамеры с температурой -10°C , далее 20 с во 2-м шлюзе (-60°C) и 2 мин – в 3-м шлюзе ($-110\dots-120^{\circ}\text{C}$). После окончания процедуры пациенты отдыхали 5 мин при комнатной температуре. Процедуру повторяли дважды.

Через день и два дня процедуру повторяли. В общей сложности пациенты посещали криокамеру 9 раз.

Содержание интерлейкина- 1β , интерлейкина-6, фактора некроза опухолей, интерлейкина-4, гранулоцитарного колониеобразующего фактора, интерферона в сыворотке крови, их взаимоотношение определяли до и после 9 сеансов РХВ.

The search for the ways to improved health and “rejuvenation”, improved life quality is the most important medical and biological contemporary task. As it has been demonstrated in the papers [1, 11, 12] the most effective method of the correction of functional disorders, characteristic for an aged organism may be the application of rhythmic cold effects (RCEs).

Positive effect of RCEs on dynamics of the changes of variability of cardiac rhythm, lipid peroxidation, NO synthesis, function of histohematic barriers in tissues of heart and brain has been shown [2–4]. It was important to study the state of immune system as an important link of adaptation and especially of the role of some pro- and anti-inflammatory cytokines in middle aged and aged people after RCEs.

The research aim was to investigate the effect of pro- and anti-inflammatory cytokines in human organism after RCEs.

Materials and methods

There were examined 10 patients of 50-60 years' old, having neither acute nor chronic diseases in anamnesis. In the patients prior to and after RCEs an arterial pressure (AD), pulse were measured, the variability of cardiac rhythm was examined, the blood from vein was tested as an extended analysis and for examining cytokines in blood serum.

Human organism was cooled in specialized cryochamber. After measuring the pulse and AD the patients were for 15 seconds in the 1st lock of the cryochamber with the temperature of -10°C , then 20 seconds in the 2nd lock (-60°C) and 2 minutes in the 3rd ones ($-110\dots-120^{\circ}\text{C}$). After procedure termination the patients rested for 5 min at room temperature. The procedure was twice repeated.

One and two days later the procedure was repeated. All in all, the patients visited the chamber 9 times.

The contents of interleukin- 1β , interleukin-6, tumor necrosis factor, interleukin-4, granulocyte colony forming factor, interferon in blood serum, their relationship were tested prior to and after 9 sessions of RCEs. Cytokines were studied in blood serum using immune enzyme test systems (“ProCon”, Russia).

The data given in [9, 10] served as the indices of the normal content of cytokines in blood serum of people of corresponding age.

The results were statistically processed using Student-Fisher's method.

Results and discussion

In physiological conditions the spectrum of cytokines is blood in insignificant, and their regulatory effect is restricted with specific inhibitors. Under different pathological states, stress the qualitative compositions and number of cytokines significantly change [18, 19].

Цитокины исследовали в сыворотке крови с использованием иммуноферментных тест-систем фирмы "ProCon" (Россия).

Показателями нормы содержания цитокинов в сыворотке крови у людей соответствующего возраста служили данные, приведенные в [9,10].

Для статистической обработки результатов использовали метод Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

В физиологических условиях спектр цитокинов в крови незначителен, а их регуляторный эффект ограничен специфическими ингибиторами. При различных патологических состояниях, стрессе существенно изменяются качественный состав и количество цитокинов [18, 19].

Даже очень низкий уровень цитокинов может индуцировать выраженный биологический эффект. Мишенями их действия служат практически все клетки органов и тканей. Провоспалительные интерлейкины-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухолей (ФНО- α) выполняют в организме множество функций [7, 17], являются взаимными индукторами, усиливая продукцию интерлейкина-6 (ИЛ-6). Провоспалительные цитокины являются синергистами, выступают как факторы неспецифической защиты.

Наряду с этим ИЛ-6 может выступать как антагонист ИЛ-1 β и ФНО- α , индуцируя продукты природных антагонистов [23]. Он обладает способностью оказывать адаптивный эффект в низких концентрациях, вызывая значительное увеличение продукции антител (IgG, IgM) [15].

У здоровых людей нормальное содержание в сыворотке крови ИЛ-1 β – от 0 до 40, а ИЛ-6 – от 0 до 10 пкг/мл. В наблюдаемой группе людей количество ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови до холододовых процедур было существенно повышено по сравнению с нормой, что может объясняться возрастными особенностями, снижением активности систем компенсации и адаптации у пациентов старше 50 лет, возможности адекватного реагирования путем мобилизации систем, обеспечивающих гомеостаз (рис. 1, 2). В то же время содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов после 9 сеансов РХВ значительно уменьшалось по сравнению с их содержанием в крови до охлаждения.

Существенные динамические изменения в процессе холододовых процедур функции цитокиновой системы в сыворотке крови наблюдаемых пациентов могут быть обусловлены возрастными изменениями активности иммунной системы.

Для данного возраста характерны снижение уровня соматотропного, тироидного и половых гормонов, повышение уровня глюкокортикоидов и

Even very low level of cytokines may induce a manifested biological effect. As the targets of their effect practically all the cells of organs and tissues serve. Pro-inflammatory interleukins 1- β (IL-1- β) and tumor necrosis factor (TNF- α) perform in an organism numerous functions [7, 17], are mutual inducers by strengthening the production of interleukin-6 (IL-6). Pro-inflammatory cytokines being synergists act as the factors of non-specific protection.

Along with this IL-6 may act as antagonist and α -TNF- α by inducing the products of natural antagonists [23]. It possesses the ability to render adaptive effect under low concentrations by causing significant rise in the production of antibodies (IgG, IgM) [15].

In healthy people normal content of IL-1 β in blood serum is from 0 to 40, and from 0 to 10 pg/ml for IL-6. In the observed group of people the amount of IL-1 β and IL-6 in blood serum prior to cold temperatures was significantly higher in comparison with the norm that may be explained by age peculiarities, reduction of the activity of compensation and adaptation systems in the patients over 50 years, the possibility of adequate reacting by means of mobilization of the system providing homeostasis (Fig. 1, 2). At the same time the content of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-6 in blood serum of the patients after 9 sessions of RCEs considerably reduced if compared with their content in blood prior to cooling.

During cold procedures strong dynamic changes in the functions of cytokine system in blood serum of the patients under observation may be stipulated by age alterations of the activity of immune system.

For this given age the reduction of the level of somatotrophic, thyroid and sexual hormones, rise in the level of glucocorticoids and catecholamines are characteristic, which is accompanied with the changed cytokine level.

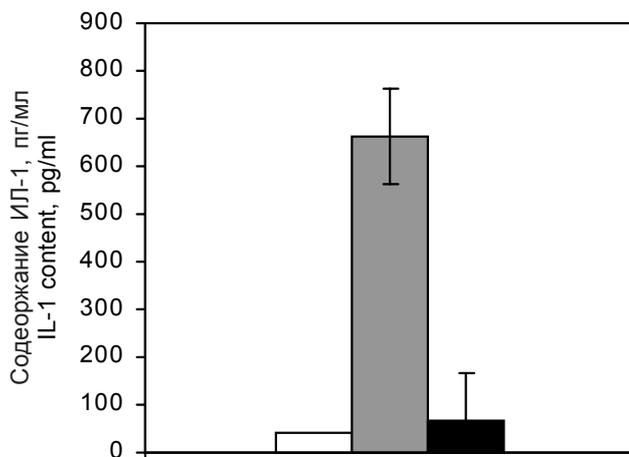


Рис.1. Содержание ИЛ-1 до и после экстремальной криотерапии: □ – норма; ■ – до криотерапии; ■ – после криотерапии.

Fig. 1. Content of IL-1 prior to and after extreme cryotherapy: □ – norm; ■ – prior to cryotherapy; ■ – after cryotherapy.

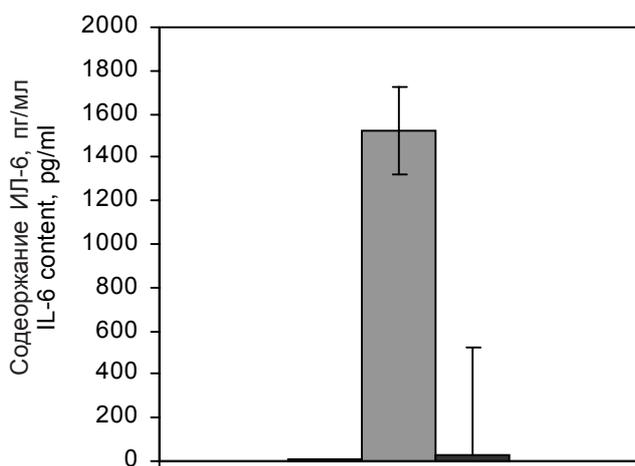


Рис. 2. Содержание ИЛ-6 до и после экстремальной криотерапии. □ – норма; ■ – до криотерапии; ■ – после криотерапии.

Fig. 2. Content of IL-6 prior to and after extreme cryotherapy. □ – norm; ■ – prior to cryotherapy; ■ – after cryotherapy.

катехоламинов, что сопровождается изменениями уровня цитокинов.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что 9 сеансов РХВ существенно снижают содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови до нормальных значений у людей среднего и пожилого возраста.

Фактор некроза опухолей (ФНО- α), который играет ведущую роль в развитии заболеваний сердечно-сосудистой и других систем у людей пожилого возраста, относится также к группе провоспалительных интерлейкинов.

Нами не отмечено существенных различий (рис. 3) в содержании в сыворотке крови ФНО- α в контроле до и после РХВ.

Возможно, невысокий базальный уровень этого цитокина объясняется отсутствием у наблюдаемых пациентов хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Если учесть, что с возрастом эффективность работы иммунной системы снижается, а различные звенья иммунореактивности нарушаются в разной степени, то не исключено, что в данном случае могут иметь место условия, в соответствии с которыми низкие величины ФНО- α оказывают противовоспалительный эффект.

Интерлейкин ИЛ-4 относится к противовоспалительным интерлейкинам, ингибирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α [5, 8, 14, 16, 31, 32] и существенно ограничивает воспалительный процесс, является важным компонентом цитокинового звена выраженности заболеваний ЦНС и сердечной недостаточности.

Кроме того, ИЛ-4 блокирует продукцию оксида азота, стимулирует дифференцировку T_{H2} -клеток из предшественников, принимает непосредственное участие в защите организма путем блокады

The analysis of obtained results confirms that 9 sessions of RCEs significantly reduce the content of pro-inflammatory cytokines in blood serum down to normal values in middle-aged and aged people.

Tumor necrosis factor (TNF- α), playing a leading role in the development of cardiovascular diseases and those of other systems in aged people, is also referred to the group of pro-inflammatory interleukins.

We have noted no significant differences (Fig. 3) in the content of TNF- α in blood serum in the control prior to and after RCEs.

Low basal level of this cytokine is likely explained by the absence of chronic cardiovascular diseases in the observed patients.

If to take into account that with age the efficiency of immune system functioning decreases and different links of immune reactivity are impaired, then it is not excluded that in this case the conditions under which low values of TNF- α render pro-inflammatory effect, may take place.

Interleukin IL-4 is referred to anti-inflammatory interleukins, inhibits the production of IL-1, IL-6 and TNF- α [5, 8, 14, 16, 31, 32] and significantly restricts inflammatory process, is an important component of cytokine link of the manifestation of CHS diseases and cardiovascular insufficiency.

In addition, IL-4 blocks the production of nitrogen oxide, stimulates the differentiation of T_{H2} -cells from precursors, directly participates in an organism's protection by blocking of IL-1 production. Normal content of IL-4 in blood serum is up to 13 pg/ml. In the patients under observation the amount of IL-4 was lower than in the control (Fig. 4) and application of RCEs on the methods described statically and significantly decreased its content versus the control and the indices prior to cooling. Due to significant reduction in the observed patients of pro-inflammatory

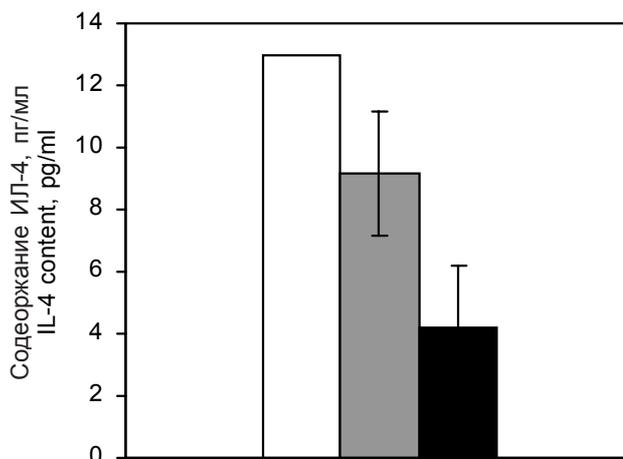


Рис. 3. Содержание ИЛ-4 до и после экстремальной криотерапии. □ – норма; ■ – до криотерапии; ■ – после криотерапии.

Fig. 3. Content of IL-4 prior to and after extreme cryotherapy. □ – norm; ■ – prior to cryotherapy; ■ – after cryotherapy.

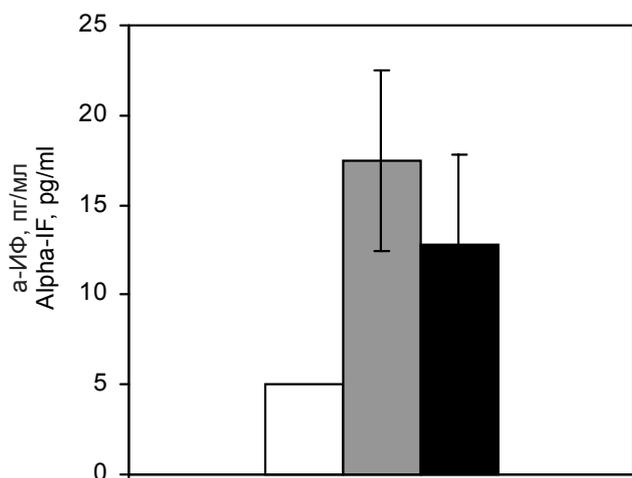


Рис. 4. Содержание ИФ- α до и после экстремальной криотерапии. □ – норма; ■ – до криотерапии; ■ – после криотерапии.

Fig. 4. Content of IF- α prior to and after extreme cryotherapy. □ – norm; ■ – prior to cryotherapy; ■ – after cryotherapy.

продукции ИЛ-1. Нормальное содержание ИЛ-4 в сыворотке крови до 13 пкг/мл. У наблюдаемых пациентов количество ИЛ-4 было ниже, чем в контроле (рис. 4), а применение РХВ по описанной методике достоверно понижало его содержание по отношению к контролю и показателям до охлаждения.

Возможно, в связи со значительным снижением у наблюдаемых пациентов в сыворотке крови провоспалительных цитокинов после действия РХВ надобность в активации цитокина ИЛ-4 отсутствовала, что дает основания предполагать о восстановлении в организме пациентов физиологических соотношений про- и противовоспалительных цитокинов.

Это особенно важно, так как ИЛ-4 обладает широким спектром биологической активности, является важнейшим медиатором, обеспечивающим хелперные функции Т-лимфоцитов и β -клеточное звено иммунитета, регулирует выработку антител.

Интерферон (ИФ- α) относится к белкам, обладающим антивирусной активностью. Считается, что интерферон – физиологический ингибитор нормального клеточного роста.

Как видно из рис. 5, содержание ИФ- α в исследуемой сыворотке крови до охлаждения было достоверно выше, чем в контроле, однако после применения РХВ отмечено снижение его количества.

Очевидно, повышение содержания ИФ- α в сыворотке крови лиц среднего и пожилого возраста обусловлено ослаблением резистентности организма, возрастными изменениями иммунной системы, проявляющимися в ослаблении устойчивости к инфекциям. Биологические свойства противовирусных полипептидов имеют колониестиму-

лирующие свойства. В сыворотке крови после РХВ не было необходимости в активации цитокина ИЛ-4, что позволяет предполагать о восстановлении в организме пациентов физиологических соотношений про- и противовоспалительных цитокинов.

Это особенно важно, так как ИЛ-4 имеет широкий спектр биологической активности, является самым важным медиатором, обеспечивающим хелперные функции Т-лимфоцитов и β -клеточное звено иммунитета, регулирует производство антител.

Интерферон (ИФ- α) относится к белкам, обладающим антивирусной активностью. Интерферон считается физиологическим ингибитором нормального клеточного роста.

Рис. 5 показывает, что содержание α -ИФ в исследуемой сыворотке крови до охлаждения было достоверно и статистически выше, чем в контроле, однако после РХВ было обнаружено снижение его количества.

Повышение содержания ИФ- α в сыворотке крови лиц среднего и пожилого возраста обусловлено ослаблением устойчивости организма к инфекциям, возрастными изменениями иммунной системы, проявляющимися в ослаблении устойчивости к инфекциям. Биологические свойства противовирусных полипептидов имеют колониестиму-

лирующие свойства. В частности, фактор стимуляции колонии гранулоцитов (ГКСФ) имеет широкий спектр биологической активности: влияет на различные физиологические реакции, метаболизм и гемопоэз, иммунную систему.

Гранулоцитарный фактор стимуляции колонии ускоряет дифференцировку клеток-предшественников нейтрофилов, способствует значительному накоплению числа активных нейтрофилов в периферической крови. Влияя на нейтрофилы, усиливает их миграцию и фагоцитоз. Нормальный уровень ГКСФ в сыворотке крови здоровых людей не превышает 5 нг/мл.

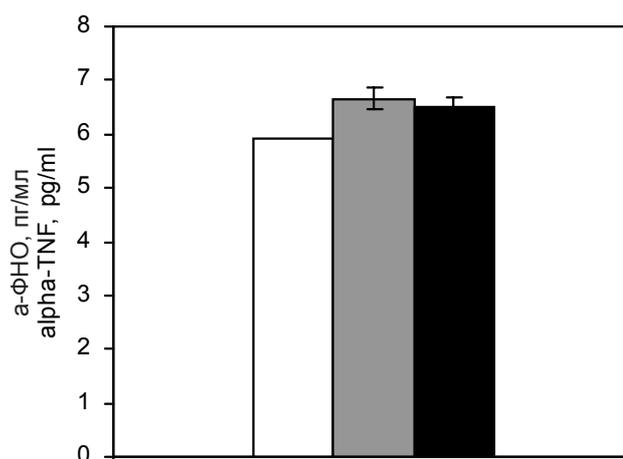


Рис. 5. Содержание ФНО- α до и после экстремальной криотерапии. □ – норма; ■ – до криотерапии; ■ – после криотерапии.

Fig. 5. Content of TNF- α prior to and after extreme cryotherapy. □ – norm; ■ – prior to cryotherapy; ■ – after cryotherapy.

лирующие факторы, которые также действуют как гемопоэтические факторы роста.

В частности, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ) обладает широким спектром биологической активности: влияет на различные физиологические реакции, состояние метаболизма, гемопоэза и иммунную систему.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор ускоряет дифференцировку клеток-предшественников нейтрофильного ряда, способствует значительному нарастанию активных нейтрофилов в периферической крови. Действуя на нейтрофилы, он усиливает их миграцию и фагоцитоз. Нормальный уровень ГКСФ в сыворотке крови здоровых людей не превышает 5 нг/мл.

Содержание ГКСФ в сыворотке крови у пациентов до проведения РХВ было на уровне 5 нг/мл, т. е. соответствовало уровню контрольных значений (рис. 6).

После 9 сеансов криовоздействий у пациентов наблюдается существенное увеличение содержания в сыворотке крови ГКСФ, что, по нашему мнению, может свидетельствовать о стимулирующем влиянии действия низких температур на адаптивные возможности иммунной системы и, в частности, ее гуморального звена.

Можно предположить, что РХВ улучшают процессы пролиферации и дифференцировки, способствуют созреванию гемопоэтических клеток. Повышенное содержание ГКСФ может стимулировать созревание комитированных гемопоэтических клеток в гранулоциты, повышать активность зрелых лейкоцитов.

Иммунный ответ при действии РХВ является функцией реализации сложных нейрогуморальных механизмов, которые взаимодействуя и дополняя друг друга, обеспечивают и повышают надежность защитных реакций организма, особенно в пожилом возрасте.

Ритмические холодовые воздействия прерывают связь ассоциированных с возрастом динамических изменений реакций гомеостаза, повышают эффективность функционирования иммунной системы с возрастом и влияют на одну из главных причин старения: происходит усиление противомикробной, фагоцитарной защиты и барьеров неспецифического иммунитета.

Выводы

1. Ритмические холодовые воздействия существенно снижают содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пожилых людей.
2. Можно считать, что ритмические холодовые воздействия адекватно корректируют нарушенную функцию цитокинового звена иммунной системы.

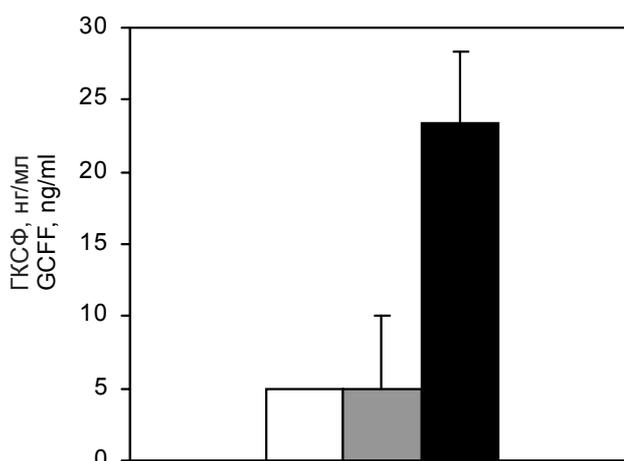


Рис. 6. Содержание ГКСФ до и после экстремальной криотерапии. □ – норма; ■ – до криотерапии; ■ – после криотерапии.

Fig. 6. Content of GCSF prior to and after extreme cryotherapy. □ – norm; ■ – prior to cryotherapy; ■ – after cryotherapy.

Content of GCSF in blood serum of patients prior to RCEs was at the level of 5 ng/ml, i.e. corresponded to the level of control values (Fig. 6).

After 9 sessions of cryoeffects in the patients significant rise of GCSF content in blood serum was observed, that on our opinion may testify to stimulating effect of low temperatures on adaptive possibilities of immune system, and in particular, its humoral link.

One may suppose that RCEs improve proliferation and differentiation processes, contribute to the maturation of hemopoietic cells. Increased content of GCSF may stimulate the maturation of committed hemopoietic cells into granulocytes, increase the activity of mature leukocytes.

Immune response under RCE is the function of realization of complicated neurohumoral mechanisms which interacting and supplementing each other provide and increase the reliability of protective reactions of an organism, especially in aged people.

Rhythmic cold effects break the bond of age-associated dynamic changes of homeostasis reactions, increase the efficiency of functioning for immune system during aging and affect one of the main aging reasons: there is the strengthening of anti-infection, phagocyte protection and barriers of non-specific immunity.

Conclusions

1. Rhythmic cold effects strongly reduce the content of pro-inflammatory cytokines in blood serum of aged people.
2. Rhythmic cold effects may be considered as adequately correcting the impaired function of cytokine link of immune system.

Литература

1. *Бабийчук В.Г.* Влияние экстремальной криотерапии на морфофункциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем // Пробл. криобиологии.– 2005.–Т. 15, №3.– С.458-464.
2. *Бабийчук В.Г.* Пероксидное окисление липидов при экстремальном охлаждении крыс // Укр.біохім.журн.– 2007.– Т. 79, №1.– С.112-123.
3. *Бабийчук В.Г.* Вплив екстремальної криотерапії на функціональний стан систем нейрогуморальної регуляції старих щурів // Науковий вісник Національного мед. ун-ту ім. О.О.Богомольця.– 2007, №1(11).– С.60-62.
4. *Бабийчук В.Г.* Возрастные особенности роли оксида азота в механизмах адаптации животных к ритмическим холодовым воздействиям. Сообщение 2. Содержание конечных продуктов обмена NO в коре и гипоталамусе головного мозга молодых и старых животных после ритмических холодовых воздействий // Пробл. криобиологии.– 2007.–Т. 17, №1.– С.25-37.
5. *Василенко А.М., Захарова Л.А.* Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета // Успехи совр. биол.– 2000.–Т. 120, №2.–С. 169-174.
6. *Вастьянов Р.С., Олейник Ф.Ф.* Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста // Успехи физиол. наук.– 2007.– Т. 38, №1.– С. 39-54.
7. *Войтенко Н.Н.* Интерлейкин-1: закономерности синтеза, биологическая активность // Успехи совр. биол.–1988.– Т. 106, №1.– С. 102-114.
8. *Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С.* Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление.– 2003.–Т. 2, №3.– С. 20-35.
9. *Душкин М.И., Кудинова Е.Н., Шварц Я.Ш.* Интеграция сигнальных путей регуляции липидного ответа и воспалительного ответа // Цитокины и воспаление.– 2007.– Т. 6, №2.– С.17-25.
10. *Зорин Н.А., Аппельганс Т.В., Маклакова Т.П., Зорина В.Н.* Сравнительное изучение уровней некоторых цитокинов, белков острой фазы, тиреотропного гормона и антител к ТПО при лечении аутоиммунного тиреоидита // Цитокины и воспаление.– 2006.– Т.5,№3.– С. 46-48.
11. *Ломако В.В., Шило А.В., Ломако С.В., Бабийчук Г.А.* Этологический анализ сочетанного применения холодной и клеточной терапии у крыс с резерпиновой моделью депрессии // Пробл. криобиологии.–2005.– Т. 15, №3.– С.471-472.
12. *Марченко В.С., Бабийчук Г.О., Марченко Л.М.* До фрактальних механізмів структурно-функціонального стану центрів терморегуляції при гіпотермії і гібернації // Пробл. криобиологии.– 2005.– Т. 15,№3.– С.503-508.
13. *Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д.* Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология.– 1999.– №3.– С. 66-73.
14. *Пальцев М.А.* Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях // Архив патологии.–1996.– №6.– С. 3-7.
15. *Потапнев Н.П.* В-лимфоциты. Цитокинообразующая функция // Иммунология.– 1994.– №4.– С.4-8.
16. *Симбирцев А.С.* Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление.– 2002.– Т. 1, №1.– С. 9-17.
17. *Суслов А.П.* Макрофаги и противоопухолевый иммунитет // Итоги науки и техники. Сер. «Онкология».– 1990.– Т. 19.– С. 56-60.
18. *Рыбакина Е.Г., Пиванович И.Ю., Козинец И.А. и др.* Роль интерлейкина-1 и его сигнальной трансдукции в иммунокомпетентных и нервных клетках в развитии стрессорной реакции // Иммунология.–1998.–№6.– С.23.

References

1. *Babiychuk V.G.* Effect of extreme cryotherapy on morphofunctional state of central nervous and cardiovascular systems// Problems of Cryobiology.– 2005.– Vol. 15, N3.– P. 458-464.
2. *Babiychuk V.G.* Lipid peroxidation at extreme cooling of rats // Ukr. Biokh. Zhurn.– 2007.– Vol. 79,N1.– P. 112-123.
3. *Babiychuk V.G.* Effect of extreme cryotherapy on functional state of the systems of neurohumoral regulation of aged rats // Naukovyy visnyk, National University named by O.O. Bogomolets.– 2007.– N1(11).– P. 60-62.
4. *Babiychuk V.G.* Age peculiarities of nitrogen oxide role in animal adaptation mechanisms to rhythmic cold effects. Report 2. Content of NO metabolism final products in brain cortex and hypothalamus of young and aged animals after rhythmic cold effects // Problems of Cryobiology.– 2007.– Vol. 17, N1.– P. 25-37.
5. *Vasilenko A.M., Zakharkov L.A.* Cytokines in combined regulation of pain and immunity// Usphekhi Sovr. Biol.– 2000.– Vol.120, N2.– P. 169-174.
6. *Vastyanov R.S., Oleynik F.F.* Neurotropic effects of cytokines and growth factors// Usphekhi Fiziol. Nauk.– 2007. – Vol. 38, N1.– P. 39-54.
7. *Voytenyuk N.N.* Interleukin-1: regularities of synthesis, biological activity// Usphekhi Sovr. Biol.– 1988.– Vol. 106, N1.– P. 102-114.
8. *Demyanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S.* Diagnostic value of investigation of cytokine levels in clinical practice// Tsitokiny i Vospalenie.– 2003.– Vol. 2, N3.– P. 20-35.
9. *Dushkin M.I., Kudonova E.N., Shvarts Ya. Sh.* Integratoin of signal ways of regulation of lipid and inflammatory responses// Tsitokiny i Vospalenie.– 2007.– Vol. 6, N2.– P. 17-25.
10. *Zorin N.A., Appelgans T.V., Maklakova T.P., Zorina V.N.* Comparative study of levels of some cytokines, proteins of acute phase, thyreotropic hormone and antibodies to TPO when treating autoimmune thyreoiditis// Tsitokiny i Vospalenie.– 2006.– Vol.5, N3.– P. 46-68.
11. *Lomako V.V., Shilo A.V., Lomako S.V., Babiychuk G.A.* Ethological analysis of combined application of cold and cell therapies in arts with reserpin model of depression// Problems of Cryobiology.– Vol. 15, N3.– P. 471-472.
12. *Marchenko V.S., Babiychuk G.O., Marchenko L.M.* To fractal mechanisms of structural and functional state of centers of thermoregulation under hypothermia and hibernation // Problems of Cryobiology.– Vol. 15, N3.– P. 503-508.
13. *Nasonov E.L., Samsonov M.Yu., Belenkov Yu.N., Fuks D.* Immunopathology of backward heart failure// Kardiologiya.– 1999.– N3.– P. 66-73.
14. *Paltsev M.A.* Cytokines and their role in intercellular interactions // Arkhiv Patologii.– 1996.– N6.– P. 3-7.
15. *Potapnev N.P.* B-lymphocytes. Cytokine-forming function // Immunologiya.– 1994.– N4.– P. 4-8.
16. *Simbirtsev A.S.* Cytokines are new system of regulation of protective reactions of organism // Tsitokiny i Vospalenie.– 2002.– Vol.1, N1.– P. 9-17.
17. *Suslov A.P.* Macrophages and anti-tumor immunity // Itogi Nauki i Tekhniki. Series Oncology.– 1990.– Vol. 19.– P. 56-60.
18. *Rybakina E.G., Pivanovich I.Yu., Kozinets I.A. et al.* Role of interleukin-1 and its signal transduction in immune competent and nerve cells in development of stress reaction// Immunologiya.– 1998.– N6.– P. 23.
19. *Schepetkin I.A., Cherdyntseva N.V., Vasilyev N.V.* Regulation of functional activity of neutrophiles with cytokines // Immunologiya.– 1994.– N1.– P. 4-7.
20. *Anisman H., Merali Z.* Cytokines, stress and depressive illness // Brain. Behav. Immun.– 2002.– Vol. 16, N5.– P. 513-524.
21. *Anisman H., Merali Z.* Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions // Ann. Med.– 2003.– Vol. 35, N1.– P. 2-11.

19. Щепеткин И.А., Чердынцева Н.В., Васильев Н.В. Регуляция функциональной активности нейтрофилов цитокинами // Иммунология.–1994.– №1.– С. 4-7.
20. Anisman H., Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness // Brain. Behav. Immun.–2002.– Vol. 16, N5.– P. 513-524.
21. Anisman H., Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions // Ann. Med.–2003.– Vol. 35, N1.– P. 2-11.
22. Barone F.S., Feuerstein G.Z. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics // J. Cereb. Blood Flow Metab.– 1999.– Vol. 19, N8.– P. 819-834.
23. Dinarello C.A. Interleukin-1 // Adv. Pharmacol.– 1994.– Vol. 25.–P. 21-51.
24. Jankowsky J.L., Patterson P.H. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae // Prog. Neurobiol.– 2001.– Vol. 63, N2.– P. 125-149.
25. Maness L.M., Kastin A.J., Banks W.A. Relative contributions of a CVO and the microvascular bed to delivery of blood-borne IL-alpha to the brain // Am. J. Physiol.– 1998.– Vol. 275, N2, Pt. 1.– P.207-212.
26. Pan W., Banks W.A., Kastin A.J. Permeability of the blood-brain and blood-spinal cord barriers to interferons // J. Neuroimmunol.– 1997.– Vol. 76, N 1-2.– P. 105-111.
27. Plata-Salaman C., Turrin N. Cytokine interactions and cytokine balance in the brain: relevance to neurology and psychiatry // Mol. Psychiatry.–1999.– Vol.4, N4.– P. 302-306.
28. Plotkin S.R., Banks W.A., Maness L.M., Kastin A.J. Differential transport of rat and human interleukin-lalpha across the blood-brain barrier and blood-testis barrier in rats // Brain Res.– 2000.– Vol. 881,N1.– P. 57-61.
29. Raber J., Sorg O., Horn T.F. et al. Inflammatory cytokines: putative regulators of neuronal and neuro-endocrine function // Brain Res. Rev.– 1998.– Vol. 26, N2-3.– P. 320-326.
30. Rothwell N.J. Annual review prize lecture cytokines-killers in the brain? // J. Physiol.– 1999.– Vol. 514, Pt. 1.– P. 3-17.
31. Szelenyi J. Cytokines and the central nervous system // Brain Res. Bull.– 2001.– Vol. 54, N4.– P. 329-338.
32. Turrin N.P., Plata-Salaman C.R. Cytokine-cytokine interactions and the brain // Brain Res. Bull.– 2000.– Vol. 51, N1.– P. 3-9.
33. Turrin N.P., Gayle D., Ilyin S.E. et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine mRNA induction in the periphery and brain following interaperitoneal administration of bacterial lipopolysaccharide // Brain Res. Bull.– 2001.– Vol. 54, N4.– P. 443-453.
34. Su H.C., Cousens L.P., Fast L.D. et al. CD4+ T cell interactions in INFg and IL-4 responses to viral infections // J. Immunol.– 1998.– Vol. 160.– P. 5007-5017.
35. Smidt S., Molteni A., Fuchtenbusch M. et al. Reduced IL-4 associated antibody responses to vaccine in early pre-diabetes // Diabetologia.– 2002.– Vol. 45, N5.– P. 677-685.
36. Yu A.C., Lau L.T. Expression of interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 genes astrocytes under ischemic injury // Neurochem. Int.–2000.– Vol. 36, N4-5.– P. 369-377.
37. Yoshizumi M., Perrella M.A.,Burnett J.C.J., Lee M.E. Tumor necrosis factor down-regulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life // Circulat. Res.– 1993.– Vol. 73.– P. 205-209.
22. Barone F.S., Feuerstein G.Z. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics // J. Cereb. Blood Flow Metab.– 1999.– Vol. 19, N8.– P. 819-834.
23. Dinarello C.A. Interleukin-1 // Adv. Pharmacol.– 1994.– Vol. 25.–P. 21-51.
24. Jankowsky J.L., Patterson P.H. The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae // Prog. Neurobiol.– 2001.– Vol. 63, N2.– P. 125-149.
25. Maness L.M., Kastin A.J., Banks W.A. Relative contributions of a CVO and the microvascular bed to delivery of blood-borne IL-alpha to the brain // Am. J. Physiol.– 1998.– Vol. 275, N2, Pt. 1.– P.207-212.
26. Pan W., Banks W.A., Kastin A.J. Permeability of the blood-brain and blood-spinal cord barriers to interferons // J. Neuroimmunol.– 1997.– Vol. 76, N 1-2.– P. 105-111.
27. Plata-Salaman C., Turrin N. Cytokine interactions and cytokine balance in the brain: relevance to neurology and psychiatry // Mol. Psychiatry.–1999.– Vol.4, N4.– P. 302-306.
28. Plotkin S.R., Banks W.A., Maness L.M., Kastin A.J. Differential transport of rat and human interleukin-lalpha across the blood-brain barrier and blood-testis barrier in rats // Brain Res.– 2000.– Vol. 881,N1.– P. 57-61.
29. Raber J., Sorg O., Horn T.F. et al. Inflammatory cytokines: putative regulators of neuronal and neuro-endocrine function // Brain Res. Rev.– 1998.– Vol. 26, N2-3.– P. 320-326.
30. Rothwell N.J. Annual review prize lecture cytokines-killers in the brain? // J. Physiol.– 1999.– Vol. 514, Pt. 1.– P. 3-17.
31. Szelenyi J. Cytokines and the central nervous system // Brain Res. Bull.– 2001.– Vol. 54, N4.– P. 329-338.
32. Turrin N.P., Plata-Salaman C.R. Cytokine-cytokine interactions and the brain // Brain Res. Bull.– 2000.– Vol. 51, N1.– P. 3-9.
33. Turrin N.P., Gayle D., Ilyin S.E. et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine mRNA induction in the periphery and brain following interaperitoneal administration of bacterial lipopolysaccharide // Brain Res. Bull.– 2001.– Vol. 54, N4.– P. 443-453.
34. Su H.C., Cousens L.P., Fast L.D. et al. CD4+ T cell interactions in INFg and IL-4 responses to viral infections // J. Immunol.– 1998.– Vol. 160.– P. 5007-5017.
35. Smidt S., Molteni A., Fuchtenbusch M. et al. Reduced IL-4 associated antibody responses to vaccine in early pre-diabetes // Diabetologia.– 2002.– Vol. 45, N5.– P. 677-685.
36. Yu A.C., Lau L.T. Expression of interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 genes astrocytes under ischemic injury // Neurochem. Int.–2000.– Vol. 36, N4-5.– P. 369-377.
37. Yoshizumi M., Perrella M.A.,Burnett J.C.J., Lee M.E. Tumor necrosis factor down-regulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life // Circulat. Res.– 1993.– Vol. 73.– P. 205-209.

Accepted in 11.12.2007

Поступила 11.12.2007