

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОПЕПТИДНО-ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Герцев А.В.^{1,2}, Закревский Ю.Н.³

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

³ Объединенное стратегическое командование «Север», Россия

Резюме. На сегодняшний день в основе патогенетического процесса ишемической болезни сердца и гипертонической болезни следует рассматривать сложные реакции нейроиммунных взаимодействий, характеризующихся активацией провоспалительных цитокинов, опиатных рецепторов и эндогенных опиоидных пептидов. Эти изменения опосредуются высокой активностью на уровне основных регуляторных систем, повышающих устойчивость миокарда к острым и хроническим ишемическим повреждениям. Тем не менее имеет место недостаточное количество данных о степени выраженности этих изменений при полиморбидном течении ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, протекающих на фоне тревожно-депрессивных расстройств.

В связи с чем целью данной работы явилось изучение регуляторных нарушений на уровне нейропептидно-цитокинового пула иммунной системы у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, протекающей на фоне тревожно-депрессивных расстройств. Проведено клиническое обследование 85 больных (мужчин) в возрасте от 35 до 45 лет, с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью второй стадии), протекающей на фоне тревожно-депрессивных расстройств. Для решения задач, поставленных в настоящей работе, сформировали группы больных в коморбидности с тревожно-депрессивными нарушениями 1-я (n = 40) — пациенты с полиморбидной патологией; 2-я (n = 20) — больные с ишемической болезнью сердца; 3-я (n = 25) — больные с гипертонической болезнью второй стадии; 4-я (n = 30) — контроль (здоровые лица). С целью исследования регуляторных дисфункций на уровне нейропептидно-цитокинового звена иммунитета в группах обследования изучили состояние надсегментарного аппарата вегетативной нервной системы и цитокиновый пул иммунной системы. Использовали тест-системы по определению в сыворотке крови больных β -эндорфина, цитокинов провоспалительного (TNF α , IL-1 β , IL-6) и противовоспалительного (IL-4, IL-10) спектра.

В ходе проведенного клинико-лабораторного исследования авторами установлено, что у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией имеет место формирование регуляторных дис-

Адрес для переписки:

Герцев Алексей Владимирович
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
195220, Россия, Санкт-Петербург, ул. Гжатская, 5,
корп. 3, кв. 177.
Тел.: 8 (904) 600-87-86.
E-mail: starcom50@mail.ru

Address for correspondence:

Gertsev Alexei V.
S. Kirov Military Medical Academy
195220, Russian Federation, St. Petersburg, Gzhatskaya str., 5,
bldg 3, apt 177.
Phone: 7 (904) 600-87-86.
E-mail: starcom50@mail.ru

Образец цитирования:

А.В. Герцев, Ю.Н. Закревский «Характеристика
нейропептидно-цитокинового звена иммунитета
у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой
патологией, протекающей на фоне тревожно-
депрессивных расстройств» // Медицинская
иммунология, 2018. Т. 20, № 2. С. 277-284.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-277-284

© Герцев А.В., Закревский Ю.Н., 2018

For citation:

A.V. Gertsev, Yu.N. Zakrevsky "Characteristics of
neuropeptide-cytokine immunity links in patients with combined
cardiovascular pathology, proceeding with anxiety/depression
disorder", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 2, pp. 277-284.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-277-284

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-277-284

функций на уровне нейропептидно-цитокинового звена иммунной системы, характеризующихся снижением уровня продукции β -эндорфина в 1,5–2 раза, увеличением провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6) и уменьшением противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь, гипертензия, тревожность, депрессия, β -эндорфин, цитокины

CHARACTERISTICS OF NEUROPEPTIDE-CYTOKINE IMMUNITY LINKS IN PATIENTS WITH COMBINED CARDIOVASCULAR PATHOLOGY, PROCEEDING WITH ANXIETY/DEPRESSION DISORDER

Gertsev A.V.^{a, b}, Zakrevsky Yu.N.^c

^a S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

^b A. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^c Northern Joint Strategic Command, Russian Federation

Abstract. To date, pathogenetic events underlying coronary heart disease and hypertensive syndrome should be regarded as complex reactions of neuroimmune interactions characterized by activation of proinflammatory cytokines, opiate receptors and endogenous opioid peptides. These changes are mediated by high activity of basic regulatory systems that increase myocardial resistance to acute and chronic ischemic damage. However, there is lack of data concerning severity of these changes in the course of complicated coronary heart disease and hypertension, which occur in the background of anxiety-depressive disorders.

The aim of present study was to assess regulatory disturbances at the level of neuropeptide-cytokine pool in the patients with polymorbid cardiovascular disease accomplished by anxiety and depressive conditions. Clinical examination of 85 patients (males) aged 35 to 45 years, with complicated cardiovascular disease (coronary heart disease combined with essential hypertension stage II) associated with anxiety and depressive disorders. To address these issues, we have formed a group of patients with anxiety and depressive disorders (group 1, n = 40), patients with coronary artery disease and stage II hypertension; group 2 (n = 20) included patients with coronary artery disease; group 3 (n = 25) included patients with hypertension stage II; group 4 (n = 30) represented controls (healthy person). In order to study dysfunction of regulatory neuropeptides at the level of cytokine-mediated immunity in these groups, we have studied diagnostic markers of the suprasegmentary autonomous nervous condition, and cytokine pool of immune system. Immune testing was used to determine β -endorphin, cytokines of pro-inflammatory (TNF α , IL-1 β , IL-6) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) spectra in blood serum of patients

In the course of clinical and laboratory examination, the authors found that the patients with polymorbid cardiovascular pathology exhibit regulatory dysfunctions at the level of neuropeptide-cytokine links of immunity characterized by 1.5–2-fold decrease of β -endorphin levels, increase in pro-inflammatory cytokines (TNF α , IL-1 β , IL-6) and decrease in anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines.

Keywords: ischemic disease, hypertension, anxiety, depression, β -endorphin, cytokines

Введение

В настоящее время в качестве неотъемлемой части патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ) рассматривается системная воспалительная активность, проявляющаяся взаимодействием провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов [1, 2]. Изменения цитокинового спектра при ИБС и ГБ опосредуются высокой активностью симпатико-адреналовой

и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, обусловленной хронической гипоксией и усилением катаболических процессов [14]. Множественные регуляторные эффекты цитокинов систематизируются разнонаправленным действием в атеросклеротическом процессе. Так, провоспалительные цитокины — TNF α , IL-1 β и IL-6 — рассматриваются как атерогенные, а противовоспалительные факторы — IL-4 и IL-10 — как атеропротекторные медиаторы [10, 11].

Согласно современным исследованиям, цитокины провоспалительного и противовоспалительного спектра непосредственно участвуют в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. При этом IL-1 β запускает каскад воспалительных процессов после повреждения эндотелиальной стенки, а IL-6 способствует активации эндотелия, усиливает его адгезивную способность к тромбоцитам и лейкоцитам, что приводит к пролиферации гладкомышечных элементов сосудистого русла [9]. На фоне ишемических повреждений в органах и тканях, а также течения артериальной гипертензии, уровень атерогенных цитокинов в сыворотке крови повышается в несколько раз [2, 13].

Роль регуляторов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при атеросклеротических процессах принадлежит эндогенным опиатным пептидам (эндорфинам и энкефалинам) вегетативной нервной системы (ВНС) [4, 8]. Основным эффектом опиодных нейропептидов, в первую очередь β -эндорфина, является регуляция синтеза маркеров иммунного воспаления, прежде всего цитокинов [3, 5].

Согласно последним исследованиям, было установлено, что при ИБС, на фоне психоэмоциональной нагрузки, отмечается повышение уровня содержания β -эндорфина в периферической крови [6]. Активация β -эндорфина на фоне стресс-реакции у больных с ИБС повышает устойчивость миокарда к ишемическим повреждениям [8]. Уровень β -эндорфина значительно увеличивается во время эмоциональной нагрузки, в процессе адаптации сердечной мышцы к стрессовым воздействиям, в том числе и на имобилизационный стресс, геморрагический шок и при гипертрофии миокарда [12, 15].

Острая ишемия миокарда, обусловленная коронарным тромбозом, кардиохирургическим вмешательством или перевязкой коронарной артерии, также ведет к увеличению концентрации β -эндорфина в плазме крови. Кроме того, у пациентов с острым инфарктом миокарда уровень β -эндорфина в плазме крови в 10 раз превосходит норму, а у людей, находящихся в состоянии кардиогенного шока, концентрация β -эндорфина в 20 раз превосходит аналогичный показатель у здоровых лиц [7].

Следует резюмировать, что ИБС и ГБ протекают как сложный процесс нейроиммунных взаимодействий, характеризующийся активацией провоспалительных цитокинов, опиатных рецепторов и эндогенных опиодных пептидов, которые снижают воспалительные процессы на системном уровне, в локальных очагах атеросклероза и повышают устойчивость миокарда

к ишемическим повреждениям. Процессы адаптации сердечно-сосудистой системы к ишемическим повреждениям, протекающие на фоне длительных психоэмоциональных нагрузок, хронического стресса, тревожно-депрессивных и соматовегетативных расстройств, нарушаются. Это обусловлено в первую очередь подавлением β -эндорфина на уровне гипоталамо-гипофизарной зоны, недостаточной его антиишемической и противовоспалительной активности.

Несмотря на наличие результатов исследований, доказывающих, что быстрому прогрессированию атеросклероза при ИБС и ГБ способствуют регуляторные нарушения в функционировании вегетативной нервной, иммунной и нейроэндокринно-медиаторной систем, тем не менее открытыми остаются вопросы о степени выраженности этих дисфункций на уровне нейропептидно-цитокинового звена иммунитета при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии, протекающей на фоне тревожно-депрессивных расстройств.

Цель исследования — изучение регуляторных нарушений на уровне нейропептидно-цитокинового звена иммунной системы при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии, протекающей на фоне тревожно-депрессивных расстройств.

Материалы и методы

Провели клиническое обследование 85 больных (мужчин) в возрасте от 35 до 45 лет, средний возраст — $38,0 \pm 4,6$ лет. У обследуемых имелись ИБС (I20 по МКБ-10) и ГБ II стадии (I10 по МКБ-10) в коморбидности с тревожно-депрессивными расстройствами (F41.2 по МКБ-10). Длительность наблюдения за больными была $24 \pm 8,4$ суток.

Исследования проводили в клинике военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, углубленное лабораторное обследование — в научно-исследовательской лаборатории клеточного и гуморального иммунитета Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им А.М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург).

Для решения задач, поставленных в настоящей работе, сформированы группы больных в коморбидности с тревожно-депрессивными нарушениями:

1-я (n = 40) — пациенты с ИБС и ГБ II стадии; 2-я (n = 20) — больные с ИБС; 3-я (n = 25) — больные с ГБ II стадии; 4-я (n = 30) — контроль (здоровые лица). Критерием исключения являлись пациенты с активным воспалительным процес-

сом, онкологическими заболеваниями и с заболеваниями иммунной системы.

С целью изучения регуляторных дисфункций на уровне нейропептидно-цитокинового звена иммунной системы в группах обследования было проведено клиничко-лабораторное исследование. Исследовали состояние вегетативной регуляции и показатели цитокинового пула иммунной систем с применением тест-систем отечественного и зарубежного производства по определению в сыворотке крови пациентов β -эндорфина, цитокинов провоспалительного ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IL-6) и противовоспалительного (IL-4, IL-10) спектра методом иммуноферментного анализа. Применяли тест-системы фирмы BioSource International (США, Калифорния) для определения в сыворотке крови IL-1 β , IL-4 и фирмы ProCon (Санкт-Петербург, Россия) — $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-10. Показатели продукции β -эндорфина определяли с использованием тест-систем фирмы BioSource International (США, Калифорния). Чувствительность тест-систем для определения цитокинов — 2 пг/мл, β -эндорфина — 0,04–0,06 пг/мл.

Кроме того, провели оценку качественных и количественных парных корреляционных связей между основными показателями, характеризующими состояние надсегментарного аппарата ВНС (β — эндорфин), провоспалительных ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов. Оценивались взаимосвязи при коэффициенте корреляции $r < 0,3$ как слабые, $0,3 < r < 0,4$ как средние, $0,4 < r < 0,7$ как умеренные и $r > 0,7$ как сильные.

Математическую обработку данных осуществили на IBM-совместимом персональном компьютере. Электронную базу данных создали в программной среде Microsoft Excel 2003–2007, статистический анализ выполнили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows. 6.0 (StatSoft, США). Предварительно оценивали соответствие исследуемых выборок

закону нормального распределения. Определяли среднее арифметическое и его стандартное отклонение ($M \pm SD$), 95%-доверительный интервал для среднего ($M \pm m$).

Результаты

Состояние вегетативной регуляции

При проведении клиничко-лабораторных исследований было выявлено достоверно значимое снижение уровня β -эндорфина в 1-й группе пациентов по отношению ко 2-й ($p < 0,05$) и 3-й ($p < 0,05$) группам больных с монопатологией (табл. 1).

Кроме того, уровень содержания β -эндорфина в периферической крови больных 3-й группы также значимо превышал аналогичные показатели пациентов группы 2 ($p < 0,05$).

Состояние иммунной системы

Все показатели цитокинов провоспалительного и противовоспалительного спектра в группах обследования изменялись в широких пределах (табл. 2).

Установлено статистически значимое повышение $\text{TNF}\alpha$ в 1-й группе больных ($p < 0,05$), последующее снижение $\text{TNF}\alpha$ отмечено во 2-й ($p < 0,05$) и 3-й группах ($p < 0,05$) обследования. При этом уровень $\text{TNF}\alpha$ в сыворотке крови больных 3-й группы отличался от показателей больных группы 2 ($p < 0,05$).

Показатели IL-1 β 1-й и 2-й групп различались между собой недостоверно. В 3-й группе уровень содержания IL-1 β был ниже, чем у пациентов в 1-й и 2-й группах обследования ($p < 0,05$).

Выявлены также изменения уровня IL-6 у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией. Отмечается статистически значимое снижение IL-6 во 2-й группе пациентов ($p < 0,05$), в дальнейшем снижение IL-6 отмечено в 3-й группе ($p < 0,05$) обследования по отношению к пациентам группы 1. При этом концентрации IL-6 в сыворотке крови больных 3-й груп-

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ СОДЕРЖАНИЯ β -ЭНДОРФИНА, ($M \pm SD$) пг/мл

TABLE 1. β -ENDORPHIN LEVELS IN BLOOD SERUM OF SUBJECTS FROM DIFFERENT CLINICAL GROUPS, ($M \pm SD$) pg/ml

Показатель Index	Группы обследуемых Groups of subjects			
	1-я 1 st	2-я 2 nd	3-я 3 rd	4-я 4 th
β -эндорфин β -endorphin	1816,22 \pm 614,84	2741 \pm 551,6*	3102 \pm 656,2**	4548,6 \pm 1081,5****

Примечание. Различия значимы при $p < 0,05$ по сравнению:

* — с 1-й группой; # — со 2-й группой; ** — с 3-й группой.

Note. The differences are significant for $p < 0.05$ compared to: *, the 1st group; #, the 2nd group; **, the 3rd group.

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ, (M±SD) пг/мл

TABLE 2. CYTOKINE CONTENTS IN BLOOD SERUM OF SUBJECTS FROM DIFFERENT CLINICAL GROUPS, (M±SD) pg/ml

Показатель Index	Группа больных с полиморбидной и монопатологией Groups of patients with polymorbid and mono-pathology			
	1-я 1 st	2-я 2 nd	3-я 3 rd	4-я 4 th
TNFα	33,3±18,40	26,7±9,1*	19,6±7,0**	7,3±4,6****
IL-1β	4,1±0,71	3,7±0,8	2,9±1,3**	2,4±1,1****
IL-6	14,3±8,62	11,8±2,7*	9,7±1,8**	2,5±0,9****
IL-4	2,9±0,61	3,7±0,3*	4,9±0,7**	6,1±1,1****
IL-10	33,3±18,40	26,7±9,1*	19,6±7,0**	7,3±4,6****

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As in Table 1.

пы значимо отличались от показателей больных группы 2 ($p < 0,05$).

При оценке уровня содержания IL-4 и IL-10 *in vivo* наблюдали увеличение противовоспалительных цитокинов во 2-й группе больных ($p < 0,05$), в дальнейшем их уровень повышался в 3-й группе пациентов ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами 1-й группы обследования. Концентрации IL-4 и IL-10 в сыворотке крови больных 3-й группы достоверно отличались от группы 2 ($p < 0,05$).

Взаимосвязи показателей функционирования надсегментарного аппарата ВНС и цитокинового звена иммунитета

Выявлено следующее (см. табл. 3):

— у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией установлены прямые корреляционные связи слабой силы между показателем содержания β-эндорфина и уровнем TNFα и IL-10 в сыворотке крови; корреляционные связи умеренной силы — между показателем содержания β-эндорфина и уровнем IL-1β, IL-6 и IL-4;

ТАБЛИЦА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРНЫХ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ НАДСЕГМЕНТАРНОГО АППАРАТА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ГРУППАХ ОБСЛЕДУЕМЫХ

TABLE 3. PAIRED CORRELATIONS BETWEEN THE FUNCTIONAL INDICES OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND IMMUNE SYSTEM IN THE GROUPS OF UNDER STUDY

Цитокины Cytokines	Уровень продукции β-эндорфина Levels of β-endorphin production			
	Группы обследуемых Groups of subjects			
	1-я 1 st	2-я 2 nd	3-я 3 rd	4-я 4 th
TNFα	0,18	0,28*	0,67**	0,86****
IL-1β	0,47	0,57*	0,58**	0,84****
IL-6	0,44	0,62*	0,66**	0,86****
IL-4	0,41	0,59*	0,28**	0,86****
IL-10	0,21	0,42*	0,62**	0,78****

Примечание. См. примечание к таблице 1.

В таблице представлены силы корреляционных связей в виде числовых величин между показателями продукции β-эндорфина, провоспалительных (TNFα, IL-1β, IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов у пациентов 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп, а также достоверность различий между этими связями ($p < 0,05$) в группах обследуемых.

Note. As in Table 1.

The table contains correlation quotients for links between the values of β-endorphin production, pro-inflammatory (TNFα, IL-1β, IL-6) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in the patients from 1st, 2nd, 3rd and 4th groups, as well as significance of the differences between these links ($p < 0.05$) for distinct groups of subjects.

— у больных с ИБС и тревожно-депрессивными нарушениями выявлены прямые корреляционные связи умеренной силы между уровнем β -эндорфина и IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10; прямые корреляционные связи слабой силы между значениями уровня β -эндорфина и TNF α ;

— у больных с ГБ и тревожно-депрессивными нарушениями выявлены прямые корреляционные связи умеренной силы между уровнем β -эндорфина и TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-10; прямые корреляционные связи слабой силы между значениями уровня β -эндорфина, а также IL-4;

— в группе здоровых были определены прямые сильные корреляционные связи между уровнем β -эндорфина и TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и IL-10.

Силы корреляционных связей между уровнем β -эндорфина и показателями цитокинового звена иммунной системы у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией значимо отличались от корреляционных взаимосвязей больных с изолированным течением ГБ, ИБС и группы контроля ($p < 0,05$). У пациентов с изолированным течением ИБС силы корреляционных связей между уровнем содержания β -эндорфина и показателями цитокинового звена иммунной системы также отличались от показателей корреляционных взаимосвязей больных с ГБ и группы контроля ($p < 0,05$). Силы корреляционных связей между уровнем β -эндорфина, цитокинами провоспалительного и противовоспалительного спектра больных с изолированным течением ГБ также достоверно отличались от показателей корреляционных связей группы контроля ($p < 0,05$).

Обсуждение

Анализ показателей, отражающих состояние вегетативной регуляции у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, позволил определить снижение уровня содержания β -эндорфина в периферической крови примерно в 1,5-2 раза, по сравнению с пациентами с монопатологией, что достоверно объективизирует нарушения в регуляторных процессах на уровне надсегментарной области ВНС в группе этих больных.

В ходе проведенного клинико-лабораторного исследования были получены результаты, позволяющие охарактеризовать степень дисфункций на уровне цитокинового пула иммунной системы в группах пациентов с полиморбидной и монопатологией. Так, в группе пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией установлено значимое увеличение уровня содержания в периферической крови цитокинов, отражающих активность воспаления (TNF α , IL-1 β ,

IL-6) и уменьшение цитокинов противовоспалительного (IL-4, IL-10) спектра, по сравнению с пациентами с изолированным течением ИБС и ГБ. Эти данные свидетельствуют об усилении иммуновоспалительного процесса при полиморбидном течении ИБС и ГБ на фоне тревожно-депрессивных нарушений.

При сравнении парных корреляционных связей у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией были установлены прямые умеренные корреляционные связи между содержанием β -эндорфина и IL-1 β , IL-6 и IL-4, а также слабые взаимосвязи между уровнем β -эндорфина, TNF α и IL-10, что свидетельствует о нарушениях в контроле ВНС над их функциями на уровне цитокинового пула иммунной системы.

Кроме того, определяется четкая взаимосвязь между уровнем продукции β -эндорфина, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с полиморбидной и моносеречно-сосудистой патологией, протекающей на фоне тревожно-депрессивных расстройств. При этом активность показателей цитокинового звена иммунитета прямо коррелирует с уровнем содержания β -эндорфина и клиническим течением кардиологической патологии.

Таким образом, выявлены различия в регуляторном портрете, маркируемом корреляционными связями показателей, характеризующих состояние надсегментарной области ВНС и цитокинового пула иммунной системы у больных с полиморбидной патологией. Различия в регуляторном портрете у больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией обусловлены перестройкой регуляторных взаимодействий на уровне нейропептидно-цитокинового звена иммунитета, что будет способствовать прогрессированию атеросклеротических процессов в сердце и сосудах в группе этих пациентов.

Заключение

У больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, протекающей на фоне тревожно-депрессивных расстройств, выявлена десинхронизация в функционировании вегетативной нервной и иммунной систем, проявляющаяся перестройкой регуляторных взаимодействий на уровне нейропептидно-цитокинового звена иммунитета в виде снижения уровня β -эндорфина периферической крови в 1,5-2 раза, увеличением провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-6) и уменьшением противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов.

Список литературы / References

1. Алексеева Г.В., Гавришева Н.А., Панов А.В., Сесь Т.П., Быков В.Н., Корженевская К.В. Оксидантная активность лейкоцитов и провоспалительные цитокины при остром коронарном синдроме // Артериальная гипертензия, 2008. Т. 14, № 2. С. 68-72. [Alekseeva G.V., Gavrishcheva N.A., Panov A.V., Ses T.P., Bikov V.N., Korgenevskaya K.V. Oxidant activity of white blood cells and inflammatory cytokines in acute coronary syndrome. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*, 2008, Vol. 14, no. 2, pp. 68-72. (In Russ.)]
2. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертонии // Иммунология, 2016. Т. 37, № 1. С. 29-35. [Gavrilyuk E.V., Konoplya A.I., Karaulov A.V. The role of immune disorders in the pathogenesis of arterial hypertension. *Immunologiya = Immunology*, 2016, Vol. 37, no. 1, pp. 29-35. (In Russ.)]
3. Гейн С.В., Баева Т.А., Чернышев В.А. Роль бета-эндорфина в регуляции процессов пролиферации и продукции IL-4 лимфоцитами периферической крови *in vitro* // Иммунология Урала, 2005. № 1 (4). С. 4-5. [Gein S.V., Baeva T.A., Chernishov V.A. The role of beta-endorphin in the IL-4 *in vitro* lymphocyte peripheral blood cell proliferation and regulation of product. *Immunologiya Urala = Immunology of Ural*, 2005, no. 1 (4), pp. 4-5. (In Russ.)]
4. Гейн С.В., Горшкова К.Г., Тендрякова С.П. Роль бета-эндорфина в регуляции продукции провоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2007. № 2. С. 175-178. [Gein S.V., Gorshkov K.G., Tendryakova S.P. The role of beta-endorphin in the regulation of the production of proinflammatory cytokines by monocytes *in vitro* peripheral blood. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2007, no. 2, pp. 175-178. (In Russ.)]
5. Гейн С.В., Баева Т.А. Роль опиоидных пептидов в регуляции пролиферации лимфоцитов и изменении Th1/Th2 цитокинового профиля // Проблемы эндокринологии, 2005. Т. 51, № 5. С. 49-51. [Gein S.V., Baeva T.A. Role of opioid peptides in the regulation of lymphocyte proliferation and the change of Th1/Th2 cytokine profile. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2005, Vol. 51, no. 5, pp. 49-51. (In Russ.)]
6. Лишманов Ю.Б., Цибульников С.Ю., Нарыжная Н.В., Коробов М.В., Маслов Л.Н. Роль эндогенной опиоидной системы в регуляции толерантности сердца к стрессорному повреждению // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2017. Т. 163, № 1. С. 32-35. [Lishmanov Yu.B., Tsibulnikov S.Yu., Naryzhnaya N.V., Korobov M.V., Maslov L.N. The role of the endogenous opioid system in regulating the tolerance of the heart to stress damage. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2017, Vol. 163, no. 1, pp. 32-35. (In Russ.)]
7. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Гросс Г.Д., Шульц Д.Э., Стефано Д. Активация опиатных рецепторов изменяет устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям // Вестник аритмологии, 2002. № 28. С. 67-78. [Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Gross G.D., Shultz D.E., Stefano D. Activation of opiate receptors changes the resistance of the heart to ischemic and reperfusion injuries. *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology*, 2002, no. 28, pp. 67-78. (In Russ.)]
8. Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Лишманов Ю.Б. Роль эндогенной опиоидной системы в регуляции функционального состояния сердца // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2016. Т. 102, № 9. С. 1017-1029. [Maslov L.N., Mukhomedyanov A.V., Lishmanov Yu.B. The role of the endogenous opioid system in the regulation of the functional state of the heart. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*, 2016, Vol. 102, no. 9, pp. 1017-1029. (In Russ.)]
9. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Межлумян Р.Г. Корреляционные связи между интерлейкином IL-1 β и степенью агрегации тромбоцитов при ишемическом инсульте // Гемореология и микроциркуляция, 2007. С. 117. [Ovanesyan R.A., Ovanesyan I.G., Mezhlumyan R.G. Correlation between interleukin IL-1 β and the degree of platelet aggregation in ischemic stroke. *Gemoreologiya i mikrotsirkulyatsiya = Hemorheology and Microcirculation*, 2007, p. 117. (In Russ.)]
10. Орлова Н.В. Генетическая обусловленность воспаления при атеросклеротическом поражении сосудов сердца // Сердечная недостаточность, 2008. Т. 9, № 4. С. 180-183. [Orlova N.V. Genetically caused inflammation in atherosclerotic lesions of vessels of the heart. *Serdechnaya nedostatochnost = Heart Failure*, 2008, Vol. 9, no. 4, pp. 180-183. (In Russ.)]
11. Сергеева Е.Г. Провоспалительные цитокины у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от степени распространенности атеросклероза и их динамика на фоне терапии медостатином // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2002. Т. 1, № 4. С. 40-43. [Sergeeva E.G. Proinflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease, depending on the prevalence of atherosclerosis and their dynamics against the background of medostatin therapy. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*, 2002, Vol. 1, no. 4, pp. 40-43. (In Russ.)]
12. Судаков С.К., Сотников С.В., Чекмарева Н.Ю., Колпаков А.А., Чумакова Ю.А., Умрюхин А.Е. Изменения уровня бета-эндорфина в поясной коре мозга крыс при периферическом введении лоперамида и метилналоксона в покое и во время эмоционального стресса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2010. Т. 149, № 2. С. 124-126. [Sudakov S.K., Sotnikov S.V., Chekmareva N.Yu., Kolpakov A.A., Chumakova Yu.A., Umryukhin A.E. Changes in the level of beta-endorphin in the lumbar cortex of rats at peripheral administration of loperamide and methylnaloxonium in rest and during emotional stress. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*, 2010, T. 149, No. 2, P. 124-126. (In Russ.)]

Chumakova Yu.A., Umryukhin A.E. Changes in the level of beta-endorphin in the lumbar cortex of rats with peripheral administration of loperamide and methylnaloxone at rest and during emotional stress. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2010, Vol. 149, no. 2, pp. 124-126. (In Russ.)]

13. Трофименко А.И., Каде А.Х., Мясникова В.В., Пирогова Н.П., Занин С.А. β-эндорфин и цитокиновый профиль в динамике экспериментального ишемического инсульта // Современные проблемы науки и образования, 2014. № 6. С. 1125. [Trofimenko A.I., Kade A.H., Myasnikova V.V., Pirogova N.P., Zanin S.A. β-endorphin and cytokine profile in the dynamics of experimental ischemic stroke. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2014, no. 6, p. 1125. (In Russ.)]

14. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Алешкин В.А., Громов Д.Г., Пухальский А.Л., Алексеева Е.Г. Влияние факторов риска на течение воспалительных реакций и развитие атеросклероза // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии, 2007. № 13. С. 45-50. [Chukaeva I.I., Orlova N.V., Aleshkin V.A., Gromov D.G., Pukhalsky A.L., Alekseeva E.G. Influence of risk factors on the course of inflammatory reactions and the development of atherosclerosis. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventsionnoy kardioangiologii = International Journal of Interventional Cardioangiology*, 2007, no. 13, pp. 45-50. (In Russ.)]

15. Fontana F., Bernardi P., Spampinato S., Toro R., Bugiardini R. β-endorphin modulation of pressor response to hyperventilation in hypertensive patients. *Peptides*, 2002, Vol. 23, no. 5, pp. 911-918.

Авторы:

Герцев А.В. — к.м.н., слушатель ординатуры факультета руководящего медицинского состава Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; научно-исследовательская лаборатория клеточного и гуморального иммунитета, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитичева МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Закревский Ю.Н. — д.м.н., начальник медицинской службы Объединенного стратегического командования «Север», Россия

Authors:

Gertsev A.V., PhD (Medicine), Resident Physician, Managing Staff Faculty, S. Kirov Military Medical Academy; Research Laboratory of Cellular and Humoral Immunity, A. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Zakrevsky Yu.N., PhD, MD (Medicine), Chief Medical Officer, Northern Joint Strategic Command, Russian Federation

Поступила 13.05.2017

Отправлена на доработку 21.06.2017

Принята к печати 13.07.2017

Received 13.05.2017

Revision received 21.06.2017

Accepted 13.07.2017