

О.М. Чуян, Н.А. Темур'янц, М.М. Махоніна, Т.В. Заячнікова

## **Зміна концентрації цитокінів у крові щурів під впливом гіпокінетичного стресу та низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надвисокої частоти**

*Изучено влияние гипокинетического стресса и низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) на изменение концентрации цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови крыс. Иммуноферментным методом показано, что концентрация изученных цитокинов под влиянием гипокинетического стресса и низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ изменялась разнонаправлено. Изолированное воздействие на животных ЭМИ КВЧ привело к достоверному увеличению концентраций ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  и снижению концентрации ИЛ-1 $\beta$ , тенденциям к снижению концентрации ИЛ-6 и увеличению концентрации ИЛ-2. Ограничение подвижности животных вызвало значительное увеличение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  на фоне снижения содержания ИЛ-4. Под влиянием комбинированного действия гипокинезии и ЭМИ КВЧ изменение изученных показателей значительно отличалось от результатов, полученных у животных, также находившихся в условиях ограничения подвижности, но дополнительно не подвергавшихся КВЧ-воздействию. Высказано предположение о том, что обнаруженное изменение цитокинового профиля при использовании низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ приводит к увеличению уровня неспецифической иммунологической реактивности организма животных, что является крайне важной составляющей его физиологического действия.*

### **ВСТУП**

Проблема підвищення імунологічної реактивності в останні роки набуває усе більшої актуальності у зв'язку зі збільшенням імунodefіцитних станів різного характеру [4]. Крім того, оскільки людина і тварини постійно піддаються дії стресорів – емоційного, больового, перенаселення, температурного, гіпокінетичного й інших, то більшість імунологічних процесів розгортається на фоні стресу. Тому вивчення механізмів і ефектів розвитку захисних реакцій організму в таких умовах має істотне значення для теорії і практики фізіології та медицини [13]. Триває інтенсивний пошук імунomodуляторів для стимуляції резис-

тентності організму. Однак імунокорекція, необхідна при деяких патологічних станах, часто супроводжується побічними ефектами, викликаними токсичністю імунomodуляторів екзогенного походження, можливістю прояву ідіосинкрозії до препарату, активацією автоагресивних клонів лімфоцитів, що може стати причиною аутоімунних процесів у організмі [4]. Тому ведеться пошук нетоксичних індукторів різної природи, здатних стимулювати імунну систему людини та тварин.

Таким індуктором може бути використане електромагнітне випромінювання надвисокої частоти (ЕМВ НВЧ) низької інтенсивності, оскільки відомо, що ЕМВ цього діапазону призводить до модуляції

© О.М. Чуян, Н.А. Темур'янц, М.М. Махоніна, Т.В. Заячнікова

імунних реакцій у тварин і людини [2, 19, 26]. Імуномодуюча дія ЕМВ НВЧ виявляється в нормалізації кількісних і якісних показників системи імунітету, підвищенні функціональної активності імуніцитів, зниженні рівня аутоімунних процесів [14, 15]. У попередніх дослідженнях нами доведено, що низькоінтенсивне ЕМВ НВЧ підвищує неспецифічну резистентність і імунологічну реактивність у тварин при ізольованій і комбінованій зі стрес-фактором “імунної” (введення мікоплазми) та “неімунної” (гіпокінезія) природи, про що свідчать підвищення вмісту цитокінів у плазмі крові (інтерферону- $\gamma$ , фактора некрозу пухлин- $\alpha$  – ФНП- $\alpha$ ), функціональної активності лімфоцитів і нейтрофілів крові, альвеолярних макрофагів і маси тимуса, зниження ступеня дегрануляції перитоніальних гладеньких клітин і лаброцитів твердої мозкової оболонки. Крім того показано, що одним з основних факторів, які зумовлюють ефективність дії ЕМВ НВЧ на організм, є його первинний стан, що узгоджується з законом початкових значень Вільдера–Лейтеса. Це підтверджують дані про антистресорну дію ЕМВ НВЧ при його комбінованій з інфікуванням і/або обмеженням рухливості тварин дії, які доводять, що ЕМВ НВЧ більш ефективно впливає на біологічну систему, виведену зі стану рівноваги [19].

Відомо, що цитокіни, чи гормоноподібні імуномодулятори, маючи широкий спектр біологічної активності, визначають не тільки адекватний рівень імунної відповіді, але і регулюють взаємодію головних інтегративних систем організму – нервової, імунної й ендокринної. Тому інтенсивність продукції цитокінів імунокомпетентними клітинами відображає не тільки стійкість організму до інфекцій, але є також показником загальної фізіологічної реактивності організму [3, 8, 23]. Нині показано, що цитокінова мережа функціонує в організмі на мінімальному рівні і без антигенної

стимуляції, водночас під впливом екзогенних (антигени, стрес-фактори) й ендогенних факторів (інші цитокіни) продукція клітинами та вивільнення в кров цитокінів значно збільшується [3, 18].

Однак дотепер не досліджено зміну вмісту цитокінів у крові під впливом стрес-факторів неімунної природи та низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ, а також їхньої комбінації. Тому метою нашого дослідження було вивчення зміни концентрації ключових цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ ) у сироватці крові щурів під впливом низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ, гіпокінетичного стресу і їх сумісної дії.

## МЕТОДИКА

Дослідження виконані на 60 нелінійних білих щурах-самцях однакового віку масою 200–250 г. Для експерименту відбирали тварин, що характеризуються середньою руховою активністю у тесті «відкритого поля», що дозволило сформувати однорідні групи тварин з однаковими конституціональними особливостями, які однотипно реагують на дію різних факторів. Попередньо відібрані тварини були розділені на 4 групи по 15 особин у кожній. До I групи ввійшли тварини, що знаходилися в звичайних умовах віварію (біологічний контроль). Тварин II групи піддавали дії ЕМВ НВЧ. Тварин III групи піддавали дії стресу, який моделювали обмеженням рухливості (гіпокінезією – ГК), що досягалося розміщенням щурів у спеціальні пенали з оргскла, у яких вони знаходилися протягом 9 діб по 22 год [9]. До IV групи ввійшли щури, що знаходилися в умовах ГК і одночасно піддавалися впливу ЕМВ НВЧ (ГК+НВЧ).

Вплив ЕМВ НВЧ здійснювали щодобово по 30 хв на потилично-комірцеву ділянку протягом 9 діб експерименту за допомогою генератора «РАМЕД. ЛУЧ КВЧ-071» (реєстраційне посвідчення № 783/99 від 14.07.99, видане КНМТ МОЗ України про

право на застосування в медичній практиці в Україні): робоча довжина хвилі – 7,1 мм; щільність потоку потужності – 0,1 мВт/см<sup>2</sup>; частота модуляції 10 Гц ± 0,1 Гц; габаритні розміри випромінювача, виконаного у вигляді «крапки» – 18 x 23 мм. Для здійснення контролю над наявністю ЕМВ і його потужності на виході каналу випромінювача використовували сервісний прилад «РАМЕД. ЕКСПЕРТ» (ТМ 0158.00.00.00. – СП). Прилади виготовлені Центром радіофізичних методів діагностики та терапії «РАМЕД» (Інститут технічної механіки НАНУ, Дніпропетровськ).

На 9-ту добу тварин декапітували та забирали кров для дослідження. Вміст цитокінів у сироватці крові визначали в біохімічному відділі ЦНДЛ Харківського державного медичного університету. У сироватці крові твердофазним імуоферментним методом із застосуванням пероксидази хрому як індикаторного ферменту визначали концентрацію ФНП-α і інтерлейкінів (ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6) на аналізаторі STAT FAX 303 (США) за допомогою стандартних наборів (виробництво «Протеиновый контур (ProCon)», Санкт-Петербург).

Статистичну обробку результатів проводили обчисленням середньої арифметичної та помилки середнього арифметичного. Оцінку вірогідності змін, що спостерігаються, здійснювали за допомогою критерію t Стьюдента. Силу та спрямованість зв'язку між досліджуваними показниками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показали результати цього дослідження, вміст регуляторних речовин в організмі, що впливають на неспецифічну реактивність і статус імунної системи в цілому, якими є вивчені цитокіни, під впливом гіпокінетичного стресу і низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ змінювалися різнонаправлено.

Ізольований вплив на тварин ЕМВ НВЧ призвів до значного зниження концентрації ІЛ-1β (на 47 %, P<0,02), тенденції до зниження концентрації ІЛ-6 (на 7 %, P>0,05), достовірного збільшення концентрацій ІЛ-4 (на 32 %, P<0,001) і ФНП-α (на 192 %, P<0,001) і тенденції до збільшення концентрації ІЛ-2 (на 9 %, P>0,05) і при нормуванні до контролю (рис. 1).

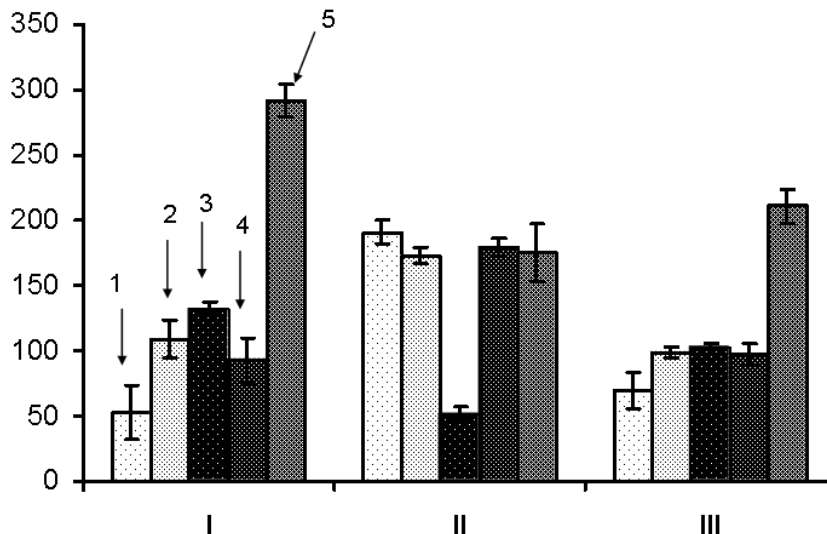


Рис. 1. Концентрація інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1β (1), ІЛ-2 (2), ІЛ-4 (3), ІЛ-6 (4) і фактора некрозу пухлин-α (5) у сироватці крові щурів, які піддавалися впливам електромагнітного випромінювання надвисокої частоти (I), гіпокінетичного стресу (II) і їх сполучної дії (III) у відсотках відносно контролю

Обмеження рухливості тварин викликало значне збільшення концентрації ІЛ-1 $\beta$  (на 91 %,  $P < 0,001$ ), ІЛ-2 (на 73 %,  $P < 0,001$ ), ІЛ-6 (на 79 %,  $P < 0,001$ ) і ФНП- $\alpha$  (на 75 %,  $P < 0,001$ ) і зниження концентрації ІЛ-4 (на 49 %,  $P < 0,001$ ) щодо значень відповідних показників у тварин контрольної групи (див. рис. 1). Навпаки, під впливом комбінованої дії експериментальних впливів (ГК і ЕМВ НВЧ) зареєстровано збільшення концентрації ФНП- $\alpha$  (на 111 %,  $P < 0,001$ ), тенденції до збільшення концентрації ІЛ-4 на 3 % ( $P > 0,05$ ) і зниження концентрації ІЛ-1 $\beta$  на 30 %, ІЛ-2 на 2 %, ІЛ-6 на 3 % ( $P > 0,05$ ) порівняно з контролем. При цьому зміни показників значно відрізнялися від результатів, отриманих у тварин, що також знаходилися в умовах обмеження рухливості, але додатково не піддавалися НВЧ-впливу ( $P < 0,001$ ; див. рис. 1).

Вивчені цитокіни наділені поліфункціональними властивостями, мають широкий спектр імунологічної та неімунологічної активності, включаючи вплив на метаболічні, гемопоетичні й інші реакції організму в умовах норми та патології. При цьому стрес, викликаний обмеженням рухливості тварин, значно збільшував концентрацію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ ) та знижував концентрацію антизапального ІЛ-4 щодо значень відповідних показників у тварин контрольної групи. Отримані результати узгоджуються з літературними даними, у яких показано, що підвищення продукції ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6 без антигенної стимуляції може спостерігатися при стресі, інтенсивних фізичних навантаженнях, старінні організму, травмах, дії ультрафіолетової радіації, станах, що супроводжуються швидкою стомлюваністю [16, 21]. Зокрема, вміст ІЛ-6 у крові негативно корелює з рівнем фізичного навантаження [16]. При тривалому збільшенні концентрації ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6 відзначаються негативні наслідки (гіпертермія, гіперінсулінемія, зниження швидкості кровотоку,

адгезія лейкоцитів і тромбоцитів, утворення тромбів, демінералізація і резорбція кіст, протеоліз і некроз м'язів), аж до ушкоджень органів і підвищення смертності [21]. При стійкому збільшенні вмісту ІЛ-2 у крові знижується вміст мелатоніну та тестостерону, настає еозинofilія і короткочасна лімфоцитопенія, з якої випливає різкий лімфоцитоз [25]. Надмірно високий вміст прозапальних ІЛ указує на можливість виникнення небажаних алергічних і імунопатологічних процесів [11]. При цьому зменшення концентрації антизапального цитокіну ІЛ-4, що у нормі відіграє роль регулятора імунологічних функцій, розцінюється як зниження імунологічної реактивності організму в цілому [3, 8].

Слід також звернути увагу на позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6 у сироватці крові тварин (рис. 2), що пов'язано, очевидно, з кооперативною дією цих цитокінів. Представлені результати підтверджують літературні дані про синергічну і ендогенну стимуляційну дію ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  [3, 8]. Разом з тим виявлено зворотну кореляційну залежність між концентрацією прозапальних ІЛ (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6) і антизапальних ІЛ-4 (див. рис. 2), що підтверджує відомості про антагонізм дії між ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-4, ІЛ-2 і ІЛ-4 [3].

Отже, при гіпокінетичному стресі виявлено різнонаправлену зміну вмісту вивчених про- і антизапальних цитокінів. Оптимальна дія цитокінів досягається рівновагою між різними видами цих медіаторів (про- і антизапальних). Порушення цієї рівноваги призводить до розвитку патологічних станів [16]. Отримані дані узгоджуються з результатами експериментальних і клінічних досліджень, що показали негативний вплив важкого, тривалого чи часто повторюваного стресу (дистресу) на розвиток інфекційних, алергічних, пухлинних захворювань [13, 20].

Відомо, що імунна система як «система

швидкого реагування» на чужорідні впливи тісно пов'язана зі стрес-реалізуючими системами (симпатоадреналовою – САС і гіпоталамо-гіпофізарно-адреналовою – ГГАС) [29].

Наявні до цього часу дані дозволяють думати, що імунодепресивна дія стресу реалізується через активацію центрів адренергічної ланки САС, що призводить до збільшеного впливу катехоламінів (КА) на імунну систему [6, 24]. У попередніх дослідженнях нами показано, що стрес-реакція, котра моделюється обмеженням рухливості шурів, викликає значне підвищення вмісту КА у хромафінних клітинах надниркових залоз, вушках міокарда, твердій мозковій оболонці й еритроцитах крові [19]. КА через адренорецептори мо-

жуть стимулювати вироблення ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 клітинами макрофагальної природи [18]. Так, відзначено позитивний зв'язок між збільшенням у крові вмісту КА й ІЛ-6. В умовах стресу та високого вмісту ІЛ-6 відбувається гальмування росту та диференціації клітин і тканин, інгібування розмноження клітин імунної системи, стимуляція продукції ІЛ-2 й індукції цитотоксичних Т-лімфоцитів, внаслідок чого пригнічується імунний статус [16].

Ключову роль у стресорній імуносупресії відіграє також збільшення секреції в гіпоталамусі кортикотропін-рилізинг-фактора (КТРФ) [27], який у свою чергу активує секрецію адренокортикотропного гормону (АКТГ) і глюкокортикоїдів, а через їхнє посередництво – секрецію цитокінів (ІЛ-1,

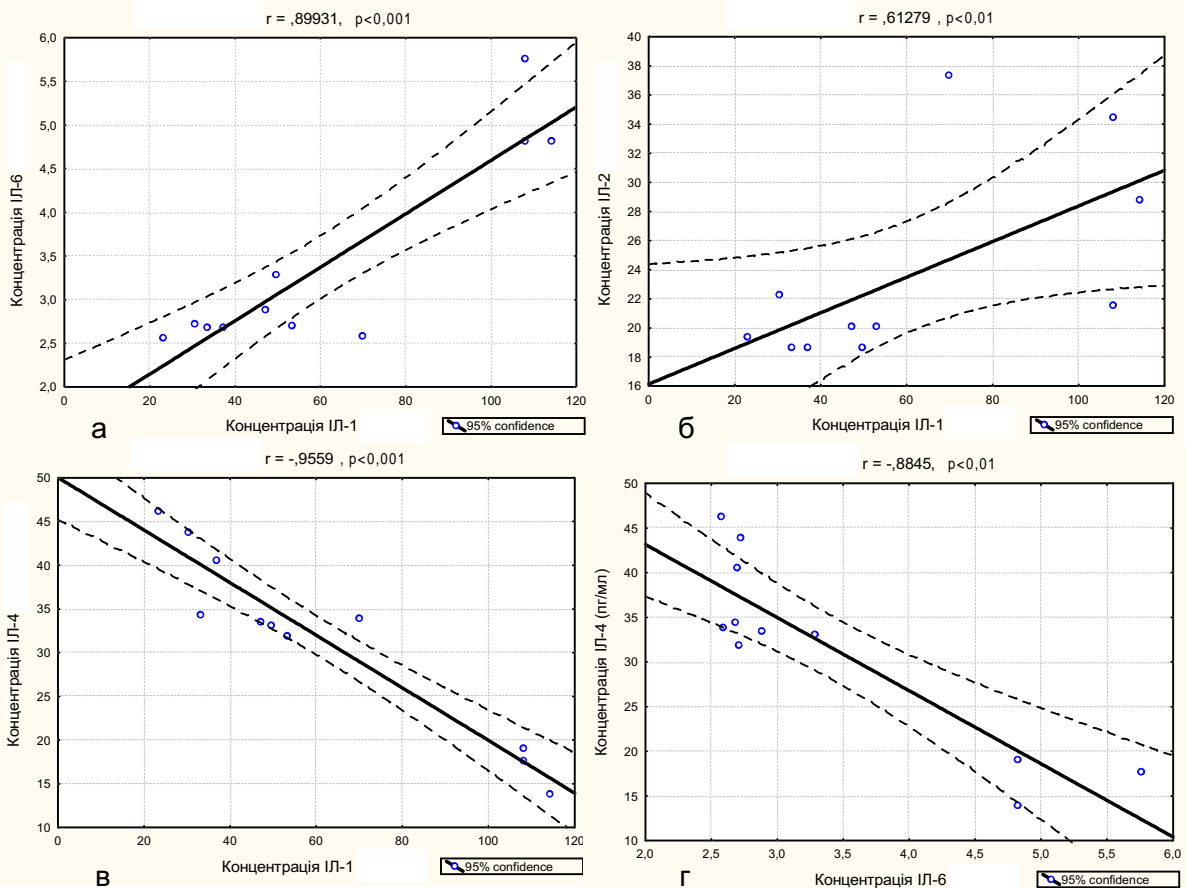


Рис. 2. Кореляційна залежність між показниками концентрації в сироватці крові шурів (пг/мл) інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 (а), ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-2 (б), ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 (в), ІЛ-4 та ІЛ-6 (г)

ІЛ-2, ІЛ-6) у імунокомпетентних клітинах [1, 18].

Таким чином, посилення активності стрес-реалізуючих систем при стресі, включаючи гипокінетичний, призводить до збільшення продукції ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6. Імовірний патогенетичний механізм цього може бути наступним: стресові реакції супроводжуються посиленням деградації клітинних елементів, появою та нагромадженням у внутрішньому середовищі організму, його міжклітинному і внутрішньосудинному пулах бактеріальних білків теплового шоку, що є ендогенними патогенами, тобто чужорідними для організму, тому що вони не презентуються Т-лімфоцитам, що розвиваються, у період формування набутого імунітету. При зв'язуванні з антигенами головного комплексу гістосомісності, вони розпізнаються рецепторами Т-лімфоцитів і ініціюють аутоімунну відповідь [1, 16]. Таким чином, в умовах стрес-реакції розвивається аутоімунна патологія.

Разом з тим наявність взаємозв'язку зумовлює і вплив імунної системи на стан стрес-реалізуючих систем, модулюючи їхню активність [1]. Десятки оглядових робіт і сотні оригінальних досліджень, проведених в останні десятиліття, свідчать про роль цитокінів (у першу чергу, ІЛ-1- $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6) в активації синтезу КТРФ у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса [6, 8]. Цитокіни здатні проникати в мозок через гематоенцефалічний бар'єр у тих його ділянках, де існують «вікна» для подібного роду речовин. До них відноситься система циркумвентрикулярних органів, у яких існують специфічні механізми транспорту для цитокінів [23]. Потрапивши в мозок, цитокіни (ІЛ-1- $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6) стимулюють експресію генів релізінг-факторів, завдяки чому вивільняються КТРФ, АКТГ, кортикостероїди [21]. Причому зазначені ІЛ можуть стимулювати виділення глюкокортикоїдів не тільки через посилення ефектів АКТГ, але і самостійно [16], завдяки чому

їх відносять до глюкокортикоїдиндукуючих факторів (ГІФ) [6].

Значення цитокінів у регуляції ГГАС не обмежується тільки запальною реакцією. В умовах спокою і дії стресорів неіммунної природи джерелом цитокінів можуть бути не тільки імунокомпетентні клітини, але й органи нейроендокринної системи (гіпоталамус, гіпофіз, надниркові залози), здатні до синтезу та виділення у загальний кровотік великої кількості деяких цитокінів. Зокрема, фолікулярно-зірчасті клітини аденогіпофіза продукують ІЛ-2 і ІЛ-6, що є стимулятором АКТГ-клітин, що спричинює значне (30-кратне) збільшення вмісту АКТГ у крові [1, 28]. Крім того, у надниркових залозах людини та шурів можуть синтезуватися ІЛ-1 (у хромафінних клітинах мозкового шару) [6], ІЛ-6 (переважно гормонопродукуючими клітинами пучкової і сітчастої зон кори, незначно в клітинах мозкового шару) [10].

Висунуто припущення, що КТРФ, крім гіпоталамуса, може вироблятися клітинами периферичних тканин; при відповідному їхньому порушенні чи активації він вивільняється і може самостійно стимулювати викид АКТГ гіпофізом. Цей фактор був названий тканинним КТРФ. Доведено, що як такі можуть розглядатися ІЛ-1, ІЛ-2 і ІЛ-6 [1, 8].

Представлені результати вказують на значну роль імуномедiatorів у активації ГГАС (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 є одночасно тканинними КТРФ і ГІФ), у результаті якої утворюються досить великі концентрації кортикостероїдів, що при підвищеній секреції здатні гальмувати секрецію цитокінів і тим самим пригнічувати імунну відповідь організму в цілому [8, 30].

Низькоінтенсивне ЕМВ НВЧ також призвело до зміни концентрації цитокінів у крові. При його дії на інтактних тварин виявлено достовірне збільшення концентрації ІЛ-4 і ФНП- $\alpha$  на фоні зниження вмісту ІЛ-1 $\beta$ . Вплив цього випромінювання на

щурів, що знаходилися в умовах обмеження рухливості, викликало нормалізацію значень вивчених показників щодо контролю. При цьому вірогідно збільшилася лише концентрація ФНП- $\alpha$ . Отже, ЕМВ НВЧ обмежує розвиток стрес-реакції внаслідок зміни концентрації циркулюючих цитокінів, а, можливо, і їхньої продукції, що є доказом стрес-протективної функції ЕМВ цього діапазону.

Таким чином, ЕМВ НВЧ впливає на швидкість синтезу та баланс регуляторних речовин в організмі (якими є цитокіни), що визначають функціональний статус імунної системи в цілому. Є лише деякі публікації присвячені механізмам біологічної дії ЕМВ НВЧ, які свідчать про те, що під впливом ЕМВ міліметрового діапазону змінюється концентрація і/чи продукція цитокінів. Застосування ЕМВ НВЧ в експериментах *in vitro* говорить про збільшення лімфоцитами людини синтезу неідентифікованого фітокіну, з дією якого автори пов'язують імуномодулюючий вплив НВЧ-терапії, зафіксований при вторинних імунодефіцитах різного генезу у клініці [5]. Під впливом ЕМВ НВЧ (7,1 мм) низької інтенсивності виявлено підвищення концентрації циркулюючого ФНП у крові жінок із хронічними запальними гінекологічними захворюваннями [15], збільшення продукції цього цитокіну у здорових тварин і тварин зі швидко зростаючими експериментальними пухлинами. Причому зміна концентрації ФНП у плазмі периферичної крові тварин, що піддавалися НВЧ-впливу, цілком збігалася з динамікою продукції цього цитокіну у макрофагах і Т-клітинах і супроводжувалася деяким ростом числа ФНП-продукуючих Т-лімфоцитів у селезінці [12]. Однак залишається питання якою мірою ефект стимуляції вироблення цитокінів специфічний для ЕМВ НВЧ. Тому одержані результати дослідження істотно доповнюють літературні дані і свідчать про те, що низькоінтенсивне ЕМВ НВЧ, застосування

якого не викликає небажаних побічних ефектів, сприяє зміні вмісту в сироватці крові таких ключових цитокінів, як ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ , а, отже, є найбільш зручним модулятором їхнього ендogenous синтезу.

Зміна цитокінового профілю крові під впливом ЕМВ НВЧ дозволяє припустити наявність деяких механізмів, що збільшують імунореактивність у інтактних тварин і усувають ефект пригнічення імунної системи при стресі. У нашому дослідженні показано, що як при ізольованому, так і комбінованому з ГК НВЧ-впливі у сироватці крові тварин спостерігалася значне збільшення концентрації ФНП- $\alpha$ . Останній при запаленні чи розвитку стрес-реакції виділяється першим і спроможний пригнічувати секрецію АКТГ, зменшувати його дію на надниркові залози, знижуючи вироблення ними гормонів [6]. Зменшення виділення глюкокортикоїдів корою надниркових залоз призводить до зменшення синтезу КА, модуляції їх метаболічних і кардіоваскулярних ефектів [22]. Незначне збільшення вмісту глюкокортикоїдів і КА у крові спричинює до підвищення кількості Т-хелперів, зниження активності Т-супресорів, збільшення продукції цитокінів [3, 8], а, отже, стимуляцію імунологічних реакцій і корекцію стресорних порушень. Крім того, добре відома здатність ФНП- $\alpha$  активувати гранулоцити, посилювати екзоцитоз гранул лейкоцитів, хемотаксис і т.д., викликаючи в такий спосіб активацію ферментів бактеріостатичних систем [7].

З іншого боку, ЕМВ НВЧ може виступати як фактор, здатний змінювати статус імунної системи за допомогою модифікації вмісту моноамінних компонентів у тканинному мікрооточенні клітин імуногенних органів, оскільки у попередніх дослідженнях показано, що при дії на інтактних тварин він викликає збільшення потенційної потужності САС і нормалізацію активності цієї

системи при дії на тварин, підданих гіпокінетичному стресу і/чи інфікуванню [19]. Відомо, що помірковано збільшена секреція КА, АКТГ і глюкокортикоїдів мобілізує захисні реакції організму і сприяє збільшенню імунної відповіді [13], що і було зареєстровано в цьому дослідженні. Таким чином, спрацьовують механізми негативного зворотного зв'язку, у якому роль тригера відіграють цитокіни, а функції виконавця – гормони та медіатори нейроендокринної системи.

Отримані результати дозволяють думати, що виявлена зміна цитокінового профілю при використанні низькоінтенсивного ЕМВ НВЧ призводить до збільшення рівня неспецифічної імунологічної реактивності тварин, що є вкрай важливою складовою його фізіологічної дії. Крім того, підтверджується зроблений нами раніше висновок про здатність ЕМВ НВЧ низької інтенсивності лімітувати розвиток стрес-реакції. Згідно з нашими результатами є можливість використання ЕМВ даного діапазону для імуномодуляції.

**E.N. Chujan, N.A. Temuryants, M.M. Makhonina, T.V. Zajachnikova**

#### **CHANGES OF CYTOKINE CONCENTRATION IN RAT BLOOD UNDER THE INFLUENCE OF HYPOKINETIC STRESS AND LOW INTENSITY ELECTROMAGNETIC FIELD OF EXTREMELY HIGH FREQUENCY**

The influence of hypokinetic stress and low-intensive electromagnetic field of extremely high frequency (EMF of EHF) on cytokine concentration changes (IL-1, 2, 4, 6 and TNF- $\beta$ ) in serum of rats was investigated. Using an immunoenzyme method it was shown that the concentration of the investigated cytokines under influence of the hypokinetic stress and low-intensive EMF of EHF is changed in an inversed direction. An isolated influence of EMF of EHF on animals resulted in significant decrease of IL-1 $\beta$  concentration and in the tendency of IL-6 concentration reduction while concentration of IL-2, IL-4 and TNF- $\beta$  increased. Mobility restriction of animals has caused substantial growth of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 and TNF- $\beta$  concentration with simultaneous decrease of IL-4 concentration. Variation of the investigated parameters differed considerably from the results obtained for animals in the case

of a restricted mobility, which does not take place under activity of EMF of EHF with the combined influence of hypokinesia activity and EMF of EHF. It is assumed that revealed changes of the cytokine profile after the use of low-intensive EMF of EHF resulted in increase of the nonspecific immunological reactivity level of animals that is very important component of its physiological action.

*Tavrida National University named after V.I. Vernadsky, Simferopol*

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дисрегуляторной патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2001. – № 4. – С. 3–10.
2. Бугерук В.В., Муравська О.М., Бережна Е.В. Імуномодулюючі можливості міліметровохвильової терапії // Вісн. мор. медицини. – 2001. – 13, № 1. – С. 1–5.
3. Возианов А.Ф., Бугенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. – К.: Наук. думка, 1998. – 317 с.
4. Глушкова О.В., Новоселова Е.Г., Огай В.Б. и др. Влияние низкоинтенсивных электромагнитных волн сантиметрового диапазона на уровень антителообразования у мышей // Биофизика. – 2001. – 46, № 1. – С. 126–130.
5. Говалло В.И., Саркисян А.Г., Ефимцева Н.Н. и др. Влияние КВЧ-терапии на показатели Т-лимфоцитов и ЕК-клеток при вторичных иммунодефицитах // Сб. статей Междунар. симпоз. “Миллиметровые волны в медицине”. – М.: ИРЭ АН СССР. – 1991. – С. 182–184.
6. Гриневич В.В., Поскребышева Е.А., Савелов Н.А. и др. Иерархические взаимоотношения между органами гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) при воспалении // Успехи физиол. наук. – 1999. – 30, № 4. – С. 50–66.
7. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Вольский Н.Н., Козлов В.А. Внутриклеточный окислительный стресс и апоптоз // Успехи совр. биологии. – 1999. – 119, № 5. – С. 440–450.
8. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. – СПб: Гиппократ, 1992. – 256 с.
9. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. – М.: Медицина, 1980. – 307 с.
10. Кушлинский Н.Е., Бритвин Т.А., Казанцева И.А. и др. Интерлейкин-6 в сыворотке крови больных с опухолями надпочечников // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – 137, № 3. – С. 309–312.
11. Ниязметов Р.Э. Провоспалительные цитокины и иммунофенотип лимфоцитов у беременных при остром жировом гепатозе // Мед. иммунология. – 2004. – 6, № 1-2. – С. 137–142.
12. Новоселова Е.Г., Огай В.Б., Сорокина О.В. и др. Влияние электромагнитных волн сантиметрового диапазона и комбинированного магнитного поля на



- продукцию фактора некроза опухолей в клетках мышей с экспериментальными опухолями // Биофизика. – 2001. – **46**, № 1. – С. 131–135.
13. Пшеникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиология. – 2001. – № 2. – С. 26–30.
  14. Суворов А.П., Киричук В.Ф., Тарасова О.В. Система гемостаза, иммунного статуса и ферментов протеолиза у больных атопическим дерматитом в процессе КВЧ-терапии // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1998. – №6. – С. 16–19.
  15. Тарадий Н.Н., Багдасарова И.В., Узденова З.Х. и др. Экспрессия маркеров иммунокомпетентных клеток, уровень цитокинов и метаболизм L-аргинина при комплексной крайневысокочастотной и интерферонотерапии воспалительных заболеваний у женщин в высокогорье. – 2003. – С. 89–91.
  16. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 12. – С. 7–10.
  17. Тугуз А.Р., Данилина Д.В., Громова Е.Г. и др. Спонтанная и стимулированная интерлейкином-2 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором продукции цитокинов нейтрофильными гранулоцитами здоровых доноров // Иммунология. – 2002. – № 3. – С. 156–158.
  18. Хлусов И.А., Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д. Адренергическая регуляция продукции интерлейкинов клетками костного мозга в условиях иммобилизационного стресса // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – № 12. – С. 570–572.
  19. Чуян О.М. Нейроімуноендокринні механізми адаптації до дії низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання надто високої частоти: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук. – К., 2004. – 40 с.
  20. Шихевич С.Г., Оськина И.Н., Гулевич Р.Г. Влияние повторяющегося стресса на функцию гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем у серых крыс, селекционируемых по поведению // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2003. – **89**, № 1. – С. 75–82.
  21. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-2 in disease // Blood. – 1996. – № 6. – P. 2095–2147.
  22. Ehrhart-Borstein M., Hinson J.P., Borstein S.R. et al. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis // Endocr. Rev. – 1998. – **19**. – P. 101–143.
  23. Ericsson A., Ek M., Wahlstorm I. et al. Pathways and mechanisms for interleukin-1 mediated regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. – In: Stress: Molecular genetic and neurobiological advances. – Cordon and Breach Science Publishers, S.A. New York, USA / Ed.: R. Mccarty, G. Aguilera, E. Sabban and R. Kvetnansky. – 1996. – P. 101–120.
  24. Friedman E.M., Irwin M.R. A role for CRH and the sympathetic nervous system in stress-induced immunosuppression // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1995. – **771**. – P. 396–418.
  25. Lissoni P. Prognostic markers in interleukin-2 therapy // Immunotherapy in Hematology and Oncology. – Hannover, 1995. – P. 22.
  26. Rojavin M.A., Tsygankov A.Y., Ziskin M.C. In vivo effects of millimeter waves on cellular immunity of cyclophosphamidetreated mice // Electro- and Magnetobiology. – 1997. – **16**, № 3. – P. 281–292.
  27. Selye H. The stress of life. – N.Y.: McGraw-Hill Book, 1976. – 200 p.
  28. Spangelo B.L., Judd A.M., Call G.B. et al. Role of the cytokines in the hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axis // Neuroimmunomodulation. – 1995. – **2**. – P. 299–312.
  29. Sternberg E.M., Licino J. Overview of neuroimmune stress interaction // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1995. – **771**. – P. 364–371.
  30. Stratakis C.A., Chronous G.P. Neuroendocrinology of stress: implication for growth and development // Horm. Res. – 1995. – **43**. – P. 162–167.