

УДК 612.062

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14051

ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ АКТИВАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В УСЛОВИЯХ НОВОГО МЕТОДА МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

В.Ф. Пятин, И.В. Широлапов, Е.Н. Глазкова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Самара, Россия

e-mail: ishirolapov@mail.ru

Современный инновационный метод медицинской реабилитации основывается на интенсивной равноускоренной вибрационной стимуляции проприоцептивной системы человека.

Цель настоящей работы – исследовать и проанализировать экспрессию активационных антигенов иммунокомпетентных клеток в условиях нового метода медицинской нейромышечной реабилитации.

Материалы и методы. Длительная (6 мес.) программа вибрационной нейромышечной стимуляции выполнена на аппарате Power Plate. Было обследовано 40 женщин пожилого возраста. Для фенотипирования иммунокомпетентных клеток использовался метод проточной лазерной цитометрии.

Результаты. Динамика экспрессии раннего маркера активации не продемонстрировала выраженных достоверных изменений в течение 6 мес. В экспериментальной группе отмечены снижение содержания клеток с поздними активационными антигенами через 12 нед. программы и последующее восстановление показателя к моменту окончания исследования. В контрольной группе выявлена отрицательная динамика экспрессии антигена HLA-DR⁺.

Выводы. Содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD25⁺ и HLA-DR⁺, продемонстрировало объективную безопасность долговременной программы нейромышечной реабилитации для активационных процессов иммунной системы человека, в частности у людей пожилого возраста. Рекомендуется дальнейшее применение нового современного метода нейромышечной стимуляции не только в физиологии спорта высоких достижений, но также в областях практической реабилитологии, геронтологии и клинической физиологии.

Ключевые слова: *иммунная система, активационные антигены, равноускоренная вибрационная физическая нагрузка, нейромышечная реабилитация, проприоцептивная система.*

Введение. Моделирование физиологического процесса старения, создание условий и возможностей для управления скоростью его протекания ежегодно сохраняют высокий научный и практический интерес. В настоящее время работа специалистов в области антивозрастной медицины направлена на решение задач по увеличению продолжительности, качества жизни и замедлению внутренних процессов старения. В последнее время люди различных возрастных групп к выполнению упражнений традиционной физической нагрузки начали эффективно добавлять физиологические методы воздействия на нейромышечную систему, в частности импульсное ускорение. Такое инновационное воздействие

возможно при использовании равноускоренной вибрационной стимуляции как в условиях кратковременных упражнений, так и в ходе длительных программ нейромышечной реабилитации [1–3]. Механизмы наблюдаемых физиологических изменений основываются на интенсивной нейрогенной адаптации, что в результате находит применение не только в спорте высоких достижений, но и в восстановительной и антивозрастной медицине [4].

Одним из перспективных направлений иммунологических исследований является анализ поверхностных рецепторов клеток лимфоидной ткани, экспрессирующихся только в определенные периоды клеточного

цикла, – активационных антигенов лимфоцитов. Повышение уровня экспрессии этих антигенов связано с усилением активности иммунной системы, а также может совпадать с обострением патологического процесса [5]. Стоит отметить, что во время процесса старения, а также при любом физиологическом состоянии возможно влияние на организм критических уровней стрессорных факторов, в результате чего может отмечаться сдвиг показателей иммунологического реагирования [6, 7]. Поэтому оценка активационного профиля субпопуляций иммунокомпетентных клеток в условиях нового метода нейромышечной реабилитации у людей пожилого возраста является актуальной в фундаментальном и прикладном направлениях исследований в областях клинической физиологии и иммунологии, восстановительной и антивозрастной медицины.

Цель исследования. Анализ экспрессии активационных антигенов иммунокомпетентных клеток в условиях нового метода медицинской нейромышечной реабилитации.

Материалы и методы. Было обследовано 40 женщин пожилой возрастной группы ($67,0 \pm 4,5$ года). Выделено 2 группы: пациенты, проходившие равноускоренную нейромышечную реабилитацию (РНР), и пациенты без стимуляции (контрольная (К) группа). Долговременная проприоцептивная стимуляция в условиях РНР выполнялась на аппарате для медицинской реабилитации Power Plate (Голландия) в течение 6 мес. Использовался следующий реабилитационный режим работы на платформе: прогрессивное нарастание нагрузки 3 раза в неделю, продолжительность одной тренировочной сессии – 30 мин, частота колебания платформы – от 30 до 40 Гц, амплитуда смещения – 2 мм (при высоких индивидуальных показателях – увеличение амплитуды до режима 4 мм).

Для исследования фенотипа лимфоцитов крови использован метод двухцветового иммунологического анализа при окрашивании моноклональными антителами производителя «Сорбент» (Россия) на проточном лазерном цитометре (Vecton Dickinson, США). Активационные процессы оценивались по содержанию клеток, экспрессирующих марке-

ры CD25⁺ и HLA-DR⁺. Одновременно исследованы экспрессия основных клеточных маркеров дифференцировки лимфоцитов различных популяций, а также гуморальные факторы иммунитета: сывороточные концентрации иммуноглобулинов А, М, G (диагностикум Roche-Diagnostics, определение иммуноглобулинометрическим способом); цитокинов ИЛ-8, ФНО- α (диагностикумы для иммуноферментного анализа «Вектор-бест», с использованием спектрофотометра «Униплан»).

Испытуемые обеих исследуемых групп предоставили информированное согласие на обработку персональных данных. Основными критериями включения в программу были следующие: пожилой возраст (согласно классификации ВОЗ) и отсутствие ранее опыта физической активности в формате вибрационного нейромышечного тренинга. Общие критерии исключения были сформированы в соответствии с противопоказаниями для данного вида физической нагрузки (в частности, декомпенсированные формы хронических и острых заболеваний, в т.ч. остеопороз с очень высоким риском переломов, онкологические заболевания, грыжи позвоночника, аутоиммунные процессы, а также наличие эндопротезов, устройств для остеосинтеза, кардиостимулятора, приступов эпилепсии и др.) [2, 4].

Способ статистической обработки данных включал определение достоверности по t-критерию в двухвыборочном T-тесте; изменения средних величин считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В течение всей программы исследования авторы не отметили выраженных изменений уровня экспрессии лимфоцитами периферической крови маркера ранней активации. Сходные показатели уровня CD25⁺-клеток были характерны для иммунной системы женщин из обеих исследуемых групп. В частности, в среднем у испытуемых из К-группы экспрессия этого маркера отмечалась у 16 ± 5 кл./мл, а в РНР-группе экспрессия незначительно снизилась (с 18 до 15 ± 4 кл./мл). В течение 24 нед. исследования выявлено некоторое снижение относительного содержания активированных T-лимфоцитов в обеих группах.

Так, в группе реабилитационного воздействия относительное количество $CD3^+CD25^+$ -клеток к концу эксперимента уменьшилось с $0,86 \pm 0,14$ до $0,71 \pm 0,05$ %. В группе контроля этот показатель снизился с $0,86 \pm 0,09$ до $0,78 \pm 0,25$ %. Однако описываемые изменения не имели статистической достоверности. Различия в экспрессии маркера ранней активации между обеими исследуемыми группами также не были достоверными.

Авторами выявлено выраженное колебание уровней экспрессии маркера поздней активации на мембране лимфоцитов периферической крови женщин из группы нейромы-

шечной стимуляции (рис. 1). В частности, отмечена тенденция к снижению абсолютного и относительного содержания $HLA-DR^+$ -клеток в середине экспериментального цикла и последующий возврат этого показателя к близким к исходным значениям экспрессии. С другой стороны, в К-группе абсолютные значения Т-лимфоцитов с маркером поздней активации после снижения на этапе 12 нед. эксперимента остались на таком уровне и далее. Такая динамика не характеризуется как положительная. В результате межгрупповое различие $CD3^+DR^+$ -клеток было достоверным на этапе 3-месячного забора крови.

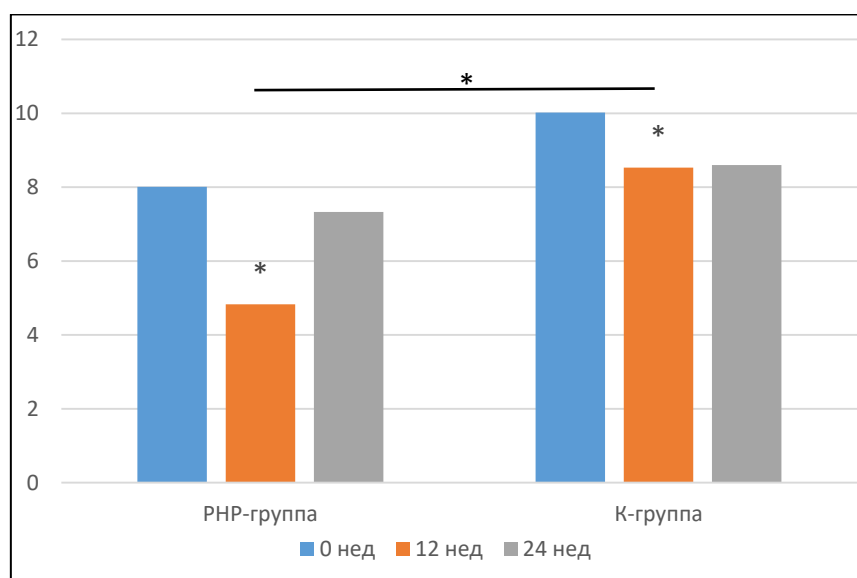


Рис. 1. Экспрессия маркера $HLA-DR^+$ в экспериментальной и контрольной группах в динамике (относительное содержание $CD3^+DR^+$ -клеток, %), * – $p < 0,05$

Одновременно описаны другие изменения в иммунологическом профиле обследуемых женщин. Как уже указывалось ранее, через 3 мес. программы вибрационного нейромышечного тренинга авторами отмечаются наибольшие сдвиги в показателях иммунного реагирования. Наблюдается прирост относительных значений Т-сtl-лимфоцитов, уровней ИЛ-8 и ФНО- α и одновременно снижение Т-h-лимфоцитов и $CD3^+CD8^+$ -клеток периферической крови. Однако по окончании 24 нед. нейромышечной реабилитации исследуемые сывороточные уровни основных маркеров иммунологического ответа на предъявленный организму в эксперименте стресс, включая

фенотипические кластеры клеток и содержание гуморальных факторов иммунитета, у испытуемых выражено не отличались от исходных значений, несмотря на продолжавшееся прогрессивное увеличение воздействия фактора физической нагрузки во второй половине эксперимента [8, 9]. Следует отметить, что колебания выявленных сдвигов не выходили за пределы физиологической нормы.

В настоящее время проблемы антивозрастной физиологии вызывают увеличивающийся научный и практический интерес. Антивозрастное направление в медицине включает аспекты физиологии старения, медикаментозного и функционального лечения воз-

никающих возрастных изменений функций организма и поиск антивозрастной стратегии в образе жизни человека.

Исследование индуцированной активации проприоцептивной системы, в т.ч. долговременной нейромышечной стимуляции, вызывающей острые и длительные физиологические эффекты в организме человека и животных, актуализировано перспективным использованием современных инновационных технологий медицинской реабилитации [10–15]. Скелетномышечный аппарат в период функциональной активности рассматривается как иммуноэндокринный орган. В мышечной ткани синтезируются и секретируются различные гуморальные факторы, являющиеся местными и системными регуляторными посредниками нейроиммуноэндокринного взаимодействия, в частности, среди таких молекул наиболее изучена продукция ИЛ-6. При воздействии физической стимуляции на организм в большинстве случаев можно отметить характер иммунного ответа, пропорциональный величине прилагаемой нагрузки. У исследуемых не выявляется сдвигов показателей до определенного, «субклинического», уровня воздействия, возможно иммуностимулирующее влияние при умеренной физической активности, однако большие физические нагрузки, уровень которых не сопоставим с текущим физиологическим состоянием организма, оказывают иммуносупрессивное действие [16–18].

Одновременно стоит отметить, что качество иммунного ответа непосредственно связано с активностью различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Так, обостре-

ние атопических заболеваний сопряжено с интенсивными активационными процессами в иммунной системе, которые сопровождаются выраженным увеличением экспрессии ранних (в частности, CD25, CD71) активационных антигенов. Экспрессия же поздних (HLA-DR) антигенов напрямую связана с тяжестью нарушения функционального состояния целостного организма. Например, в клинической иммунологии и аллергологии отмечено, что при легком и среднетяжелом полинозе с многолетней манифестацией экспрессия антигена HLA-DR практически не отличается от нормы, однако при атопической бронхиальной астме и атопическом дерматите может резко возрасти. Результаты нашего исследования указывают на положительную реализацию механизмов долговременной адаптации системы иммунитета к предлагаемому в эксперименте воздействию по истечении 12 нед. тренинга и адекватный иммунологический ответ на предъявление специфического стрессора к концу реабилитационной программы.

Заключение. Содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD25⁺ и HLA-DR⁺, продемонстрировало объективную безопасность долговременной программы нейромышечной реабилитации для активационных процессов иммунной системы человека, в частности у людей пожилого возраста. Рекомендуется дальнейшее применение нового современного метода нейромышечной стимуляции не только в физиологии спорта высоких достижений, но также в областях практической реабилитологии, геронтологии и клинической физиологии.

Литература

1. *Souron R., Besson T., Millet G.Y., Lapole T.* Acute and chronic neuromuscular adaptations to local vibration training. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2017; 117 (10): 1939–1964.
2. *Пятин В.Ф., Широлапов И.В.* Физическая нагрузка ускорением – расширение реабилитационных возможностей восстановительной медицины. *Вестник восстановительной медицины.* 2009; 1: 25–29.
3. *Pedersen B.K., Febbraio M.A.* Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8 (8): 457–465.
4. *Пятин В.Ф., Широлапов И.В., Никитин О.Л.* Реабилитационные возможности вибрационной физической нагрузки в геронтологии. *Успехи геронтологии.* 2009; 22 (2): 337–342.
5. *Franceschi C., Salvioli S., Garagnani P., de Eguileor M., Monti D., Capri M.* Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity. *Front. Immunol.* 2017; 8: 982.
6. *Aspinall R., Lang P.O.* Interventions to restore appropriate immune function in the elderly. *Immun. Ageing.* 2018; 15: 5.
7. *Сащенко С.Л., Журило О.В., Мельников И.Ю., Колупаев В.А., Комарова И.А.* Особенности параметров иммунной системы в зависимости от вида спорта. *Российский иммунологический журнал.* 2017; 11 (2): 221–223.
8. *Широлапов И.В., Жестков А.В., Никитин О.Л., Лимарева Л.В., Зубова И.А., Пятин В.Ф.* Иммунологические показатели периферической крови женщин пожилого возраста при равноускоренном тренинге: результаты 12-недельного исследования. *Медицинская иммунология.* 2010; 12 (4–5): 413–416.
9. *Пятин В.Ф., Жестков А.В., Широлапов И.В., Никитин О.Л., Лимарева Л.В., Зубова И.А.* Адаптационные возможности системы иммунитета женщин пожилого возраста в условиях равноускоренного тренинга: результаты 24-недельного исследования. *Аллергология и иммунология.* 2010; 11 (1): 42–47.
10. *Edwards J.H., Reilly G.C.* Vibration stimuli and the differentiation of musculoskeletal progenitor cells: Review of results in vitro and in vivo. *World. J. Stem. Cells.* 2015; 7 (3): 568–582.
11. *Park S.Y., Son W.M., Kwon O.S.* Effects of whole body vibration training on body composition, skeletal muscle strength, and cardiovascular health. *J. Exerc. Rehabil.* 2015; 11 (6): 289–295.
12. *Пятин В.Ф., Хамзина Г.Р., Устьянцева О.Ю., Чемпалова Л.С., Баишева Г.М., Веретельник Е.Н.* Особенности гемодинамического ответа в условиях проприоцептивной стимуляции у людей старческого возраста: сравнительное исследование. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23425> (дата обращения: 25.10.2015).
13. *Широлапов И.В., Пятин В.Ф., Жестков А.В., Сергеева М.С., Коровина Е.С.* Уровни провоспалительных цитокинов TNF α и IL-8 в условиях долговременной проприоцептивной стимуляции. *Медицинская иммунология.* 2015; 17 (3s): 303–304.
14. *Costantino C., Gimigliano R., Olvirri S., Gimigliano F.* Whole body vibration in sport: a critical review. *J. Sports. Med. Phys. Fitness.* 2014; 54 (6): 757–764.
15. *Pyatin V.F., Kolsanov A.V., Shirolapov I.V.* Recent Medical Techniques for Peripheral Nerve Repair: Clinico-Physiological Advantages of Artificial Nerve Guidance Conduits. *Adv. Gerontology.* 2017; 7 (2): 148–154.
16. *Gleeson M., Williams C.* Intense exercise training and immune function. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2013; 76: 39–50.
17. *Liu D., Wang R., Grant A.R., Zhang J., Gordon P.M., Wei Y., Chen P.* Immune adaptation to chronic intense exercise training: new microarray evidence. *BMC Genomics.* 2017; 18 (1): 29.
18. *Peake J.M., Neubauer O., Walsh N.P., Simpson R.J.* Recovery of the immune system after exercise. *J. Appl. Physiol.* 2017; 122 (5): 1077–1087.

DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL ACTIVATION PROCESSES UNDER NEW METHOD OF MEDICAL REHABILITATION

V.F. Pyatin, I.V. Shirolapov, E.N. Glazkova

Samara State Medical University, Ministry of Health, Samara, Russia

e-mail: ishirolapov@mail.ru

The modern innovative method of medical rehabilitation is based on intensive equally accelerated vibrostimulation of the human proprioceptive system.

The purpose of this paper is to examine and analyze the expression of activation antigens in immunocompetent cells under a new method of medical neuromuscular rehabilitation.

Materials and Methods. The Power Plate was used for a long program (6 months) of neuromuscular vibrostimulation. The authors examined 40 elderly women. Flow laser cytometry was used for phenotyping of immunocompetent cells.

Results. The dynamics of expression of an early activation marker did not demonstrate significant changes within 6 months. In the experimental group, the authors observed a decrease in the content of cells with late activation antigens in 12 weeks and the subsequent incremental recovery up to the end of the trial. In the control group negative dynamics of HLA-DR⁺ antigen expression was revealed.

Conclusion. The number of lymphocytes expressing the CD2⁺ and HLA-DR⁺ markers demonstrated the objective safety of the long-term program of neuromuscular rehabilitation for the activation processes in the human immune system, particularly in elderly people. It is recommended to use the new modern method of neuromuscular stimulation, not only in the sport-of-records physiology, but also in practical rehabilitation, gerontology and clinical physiology.

Keywords: immune system; activation antigens; equally accelerated vibratory physical load; neuromuscular rehabilitation; proprioceptive system.

References

1. Souron R., Besson T., Millet G.Y., Lapole T. Acute and chronic neuromuscular adaptations to local vibration training. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2017; 117 (10): 1939–1964.
2. Pyatin V.F., Shirolapov I.V. Fizicheskaya nagruzka uskoreniem – rasshirenie reabilitatsionnykh vozmozhnostey vosstanovitel'noy meditsiny [Physical loading by acceleration – expansion of rehabilitation possibilities in regenerative medicine]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* 2009; 1: 25–29 (in Russian).
3. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8 (8): 457–465.
4. Pyatin V.F., Shirolapov I.V., Nikitin O.L. Reabilitatsionnye vozmozhnosti vibratsionnoy fizicheskoy nagruzki v gerontologii [Vibration physical exercises as a way of rehabilitation in gerontology]. *Uspekhi gerontologii.* 2009; 22 (2): 337–342 (in Russian).
5. Franceschi C., Salvioli S., Garagnani P., de Eguileor M., Monti D., Capri M. Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity. *Front. Immunol.* 2017; 8: 982.
6. Aspinall R., Lang P.O. Interventions to restore appropriate immune function in the elderly. *Immun. Ageing.* 2018; 15: 5.
7. Sashenkov S.L., ZHurilo O.V., Mel'nikov I.YU., Kolupaev V.A., Komarova I.A. Osobennosti parametrov immunnoy sistemy v zavisimosti ot vida sporta [Parameters of the immune system depending on the sport]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2017; 11 (2): 221–223 (in Russian).
8. Shirolapov I.V., Zhestkov A.V., Nikitin O.L., Limareva L.V., Zubova I.A., Pyatin V.F. Immunologicheskie pokazateli perifericheskoy krovi zhenshchin pozhilogo vozrasta pri ravnouskorennom treninge: rezul'taty 12-nedel'nogo issledovaniya [Immunological parameters of peripheral blood in elderly women with equally accelerated training: 12-week study]. *Meditsinskaya immunologiya.* 2010; 12 (4–5): 413–416 (in Russian).
9. Pyatin V.F., Zhestkov A.V., Shirolapov I.V., Nikitin O.L., Limareva L.V., Zubova I.A. Adaptatsionnye vozmozhnosti sistemy immuniteta zhenshchin pozhilogo vozrasta v usloviyakh ravnouskorenno

- treninga: rezul'taty 24-nedel'nogo issledovaniya [Adaptability of immune system in elderly women under equally accelerated training: 24-week study]. *Allergologiya i immunologiya*. 2010; 11 (1): 42–47 (in Russian).
10. Edwards J.H., Reilly G.C. Vibration stimuli and the differentiation of musculoskeletal progenitor cells: Review of results in vitro and in vivo. *World. J. Stem. Cells*. 2015; 7 (3): 568–582.
 11. Park S.Y., Son W.M., Kwon O.S. Effects of whole body vibration training on body composition, skeletal muscle strength, and cardiovascular health. *J. Exerc. Rehabil*. 2015; 11 (6): 289–295.
 12. Pyatin V.F., Khamzina G.R., Ust'yantseva O.Y., Chempalova L.S., Baisheva G.M., Veretel'nik E.N. Osobennosti gemodinamicheskogo otveta v usloviyakh propriotseptivnoy stimulyatsii u lyudey starcheskogo vozrasta: sravnitel'noe issledovanie [Hemodynamic response under proprioceptive stimulation in elderly people: Comparative study]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23425> (accessed: 25.10.2015) (in Russian).
 13. Shirolapov I.V., Pyatin V.F., Zhestkov A.V., Sergeeva M.S., Korovina E.S. Urovni provospalitel'nykh tsitokinov TNF α i IL-8 v usloviyakh dolgovremennoy propriotseptivnoy stimulyatsii [Levels of proinflammatory cytokines TNF α and IL-8 under long-term proprioceptive stimulation]. *Meditinskaya immunologiya*. 2015; 17 (3s): 303–304 (in Russian).
 14. Costantino C., Gimigliano R., Olvirri S., Gimigliano F. Whole body vibration in sport: a critical review. *J. Sports. Med. Phys. Fitness*. 2014; 54 (6): 757–764.
 15. Pyatin V.F., Kolsanov A.V., Shirolapov I.V. Recent Medical Techniques for Peripheral Nerve Repair: Clinico-Physiological Advantages of Artificial Nerve Guidance Conduits. *Adv. Gerontology*. 2017; 7 (2): 148–154.
 16. Gleeson M., Williams C. Intense exercise training and immune function. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser*. 2013; 76: 39–50.
 17. Liu D., Wang R., Grant A.R., Zhang J., Gordon P.M., Wei Y., Chen P. Immune adaptation to chronic intense exercise training: new microarray evidence. *BMC Genomics*. 2017; 18 (1): 29.
 18. Peake J.M., Neubauer O., Walsh N.P., Simpson R.J. Recovery of the immune system after exercise. *J. Appl. Physiol*. 2017; 122 (5): 1077–1087.