

УДК 617.721.6-002-036.87-06:[616.12-008.318.1+612.822.3]

Храменко Н.И., Величко Л.Н., Коновалова Н.В., Богданова А.В.

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПО ВАРИАБЕЛЬНОСТИ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ Т-ЛИМФОЦИТОВ К
НЕЙРОТРАНСМИТТЕРАМ У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ
УВЕИТОМ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ И ОСЛОЖНЕННОМ ЕГО ТЕЧЕНИИ В РАЗНЫЕ
ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины»;
Одесса, Французский б-р 49/51 (Украина)

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить состояние вегетативной нервной системы (ВНС) по показателям вариабельности сердечного ритма (ВСР), чувствительность Т-лимфоцитов периферической крови к нейротрансмиттерам адреналину и ацетилхолину у больных рецидивирующим передним и задним увеитом при неосложненном и осложненном их течении в разные периоды заболевания.

Материал и методы

Проведено обследование 168 больных идиопатическим рецидивирующим увеитом при неосложненном/осложненном течении в периоды рецидива/ремиссии. ВСР обследована на компьютерном комплексе Реоком (Украина) длительностью 5 минут. Чувствительность Т-лимфоцитов к адреналину/ацетилхолину определяли комплексным методом оценки индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам путем параллельных проб гистоиммуноцитохимически и методом моноклональных антител.

Результаты

У пациентов с рецидивом увеита такие показатели, как ТР (общая спектральная мощность), отражающий суммарную активность регуляторных механизмов ВНС и LF (активность симпатической нервной системы (СНС)) повысились на 34% и 12,5% соответственно. Показатель VLF спектра (активность супрасегментарной части СНС) уменьшился на 32% и показатель HF спектра (парасимпатическая ВНС) повысился на 40,6% у пациентов при рецидиве осложненного увеита. Уровень Т-клеток с адреналин/ацетилхолиновой рецепцией повышался в период рецидива в сравнении с ремиссией увеита, и на 29% был больше при осложненном увеите. Выявлена прямая корреляционная связь между VLF и ИН (stress index) с показателями клеточного иммунитета, субпопуляциями Т-лимфоцитов с чувствительностью к нейротрансмиттерам и обратная связь с показателями гуморального иммунитета (Ig A, Ig G).

Заключение

Исследования выявили особенности взаиморегулирующего влияния ВНС и иммунной системы у больных с рецидивирующим увеитом в зависимости от активности воспаления и его осложнений.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, адренорецепторы, ацетилхолиновые рецепторы, лимфоциты, увеит

Xramenko N.İ., Veliçko L.N., Konovalova N.V., Boqdanova A.V.

XƏSTƏLİYİN MÜXTƏLİF DÖVRLƏRİNDƏ RESİDİV VERƏN İDİOPATİK UVEİTLİ
XƏSTƏLƏRDƏ ÜRƏK RİTMİNİN DƏYİŞKƏNLİYİ VƏ T-LİMFOSİTLƏRİN
NEYROTRANSMİTTERLƏRƏ HƏSSASLIĞI BAXIMINDAN VEGETATİV SİNİR SİSTEMİNİN
VƏZİYYƏTİ

XÜLASƏ

Məqsəd – ürək ritminin dəyişkənliyi (ÜRD) və periferik qan T-limfositlərinin adrenalin və asetilxolin neyrotransmitterlərinə həssaslığı göstəricilərinə əsasən müxtəlif dövrlərdə residiv verən (ön və arxa) fəsadsız və fəsadlı gedişatlı uveiti olan xəstələrdə vegetativ sinir sisteminin (VSS) vəziyyətini öyrənmək.

Material və metodlar

İdiopatik residiv verən uveiti (RVU) olan 168 xəstə residiv/remissiya dövrlərində ağırlaşmamış/mürəkkəb gedişatında müayinə edilmişdir. ÜRD 5 dəqiqə ərzində Reocom kompüter kompleksində (Ukrayna) yoxlanılıb. T-limfositlərin adrenalin/asetilkolinə həssaslığı paralel histoimmunositokimyəvi və monoklonal anticisimlər sınaqlar ilə dərmanlara fərdi həssaslığın qiymətləndirilməsi üçün kompleks üsulla müəyyən edilmişdir.

Nəticə

Residiv verən uveiti olan xəstələrdə VSS və LF-nin (simpatik sinir sisteminin (SSS) fəaliyyəti) tənzimləyici mexanizmlərinin ümumi fəaliyyətini əks etdirən TP (ümumi spektral güc) kimi göstəricilər müvafiq olaraq 34% və 12,5% artmışdır.

Residiv verən fəsadlaşmış uveitli xəstələrdə VLF spektrinin göstəricisi (SSS-nin supraseqmental hissəsinin aktivliyi) 32% azalmış, HF spektrinin göstəricisi (parasimpatik VSS) isə 40,6% artmışdır. Adrenalin/asetilxolin resepsiyası ilə T-hüceyrələrinin səviyyəsi uveitin remissiya ilə müqayisədə residiv zamanı artırdı, fəsadlaşmış uveitdə isə 29% daha çox artmışdır. VLF, Sİ (stress indeksi) və hüceyrə immnitetinin göstəriciləri arasında, T-limfositləri subpopulyasiyası və neyrotransmitterlərin həssaslığı arasında birbaşa korrelyasiya və humoral immunitet göstəriciləri (Ig A, Ig G) arasında əks əlaqə müəyyən edilmişdir.

Yekun

İltihabın aktivliyindən və onun ağırlaşmalarından asılı olaraq residiv verən uveitli xəstələrdə VSS-in və immun sisteminin qarşılıqlı tənzimləyici təsirinin xüsusiyyətləri aşkar edilmişdir.

Açar sözlər: *avtonom sinir sistemi, adreno reseptorlar, asetilkolin reseptorları, limfositlər, uveit*

N.I. Khramenko, L.M. Velychko, N.V. Konovalova, O.V. Bogdanova

THE STATE OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM BY HEART RATE VARIABILITY AND SENSITIVITY OF T-LYMPHOCYTES TO NEUROTRANSMITTERS AT PATIENTS WITH RECURRENT ANTERIOR UVEITIS WITH UNCOMPLICATED AND COMPLICATED COURSE IN DIFFERENT PERIODS OF THE DISEASES

SUMMARY

Purpose – the assess of the state of the autonomic nervous system (ANS) by the heart rate variability (HRV) and sensitivity of peripheral blood T-lymphocytes to neurotransmitters at patients with recurrent uveitis (RU) with uncomplicated and complicated course RU during different periods of the disease.

Material and methods

The examination was performed in 168 patients with idiopathic RU in relapse and remission and uncomplicated/complicated course. The HRV was examined by the Reocom complex. Specific sensitivity of T-lymphocytes to adrenaline and acetylcholine was performed by the complex method for assessing the individual sensitivity to drugs by the method of parallel trials using the immunohistochemical method and monoclonal antibodies.

Results

The spectral total power of ANS and the LF spectrum (sympathetic nervous system -SNS) increased by 34% and 12.5% respectively in RU relapse. The VLF spectrum (suprasegmental parts of the SNS) decreased by 32% and HF spectrum (parasympathetic parts- PNS) increased by 40.6% at patients with complicated RU. The expression level of T-lymphocytes with adreno/acetylcholine receptors increased at patients with relapse (and by 29% of T-lymphocytes with adrenoreceptors at complicated RU) versus remission stage. A direct correlation relationship was found between VLF, IN (stress index) and indicators of cellular immunity, T-lymphocytes with sensitivity to neurotransmitters and inverse correlation relationship with indicators of humoral immunity (Ig A, Ig G).

Conclusion

The features of the mutually regulating influence of the ANS and the immune system were revealed at the patients with RAU, depending on the activity of the inflammatory process and complicated course.

Keywords: *autonomic nervous system, adrenoreceptors, acetylcholine receptors, lymphocytes, uveitis*

Увеиты – обширная полиэтиологичная группа воспалительных заболеваний сосудистого тракта глаза. Заболеваемость и распространенность увеита различаются в зависимости от возраста, анатомической локализации воспалительного процесса (передний, промежуточный, задний увеит, панuveит), пола, гистопатологии (гранулематозный, негранулематозный), типа воспалительного процесса (острый, хронический, рецидивирующий) и этиологии (инфекционная, неинфекционная, идиопатическая). Причинами эндогенных увеитов являются различные инфекционные и соматические заболевания. Но наиболее часто выявить этиологию эндогенного увеита не представляется возможным. Так, идиопатический передний увеит, (состояние, когда точная причина заболевания не выявляется) – наиболее распространенная форма увеита в популяции [1]. Рецидивирующее течение увеита с каждым последующим рецидивом приводит ко все большему поражению тканей, что может способствовать развитию инвалидизирующих осложнений. Разработка эффективных и безопасных методов лечения требует лучшего понимания молекулярных, клеточных, тканевых и системных механизмов патологии, а также понимания, какие нарушения в регуляции иммунной, нервной, эндокринной, сосудистой систем способствуют патогенезу увеита.

В последние три десятилетия получены данные, свидетельствующие о важности интеграции иммунной и нейроэндокринной системы для сохранения гомеостаза и адаптации организма к неблагоприятным условиям. Установлено, что нарушения на различных уровнях взаимодействия этих систем могут предшествовать возникновению заболеваний (онкопатологии, иммунодефицитных, аллергических и аутоиммунных заболеваний) [2].

Современные обзоры источников литературы баз данных PubMed, Embase и Scopus указывают на нарушения функционального состояния вегетативной нервной системы у больных при распространенных аутоиммунных заболеваниях (АЗ), где увеит является одним из клинических их проявлений: ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), болезнью Бехчета (ББ) и т.д.. Поражение тканей глаза может развиваться в результате иммунной воспалительной атаки при любом из аутоиммунных заболеваний и в некоторых случаях глаз может быть единственной и специфической мишенью [3]. Между тем, причина таких вегетодисфункций не установлена: обсуждается либо прямое поражение нервной ткани, либо нарушение нейроэндокринных и иммунных взаимодействий [4].

Связь между иммунной и нервной системой жизненно важна для контроля воспаления. Существует понятие - воспалительный рефлекс, который представляет собой централизованно интегрированный физиологический механизм, где блуждающий нерв играет важную роль в регуляции метаболического гомеостаза. Его эфферентная часть медирует холинергический контроль иммунной функции и противовоспалительный ответ, который контролирует врожденные иммунные реакции и воспаление во время инвазии патогенов и компонентов поврежденных тканей [5].

И врожденная, и адаптивная иммунная система контролируются симпатической нервной системой (СНС), передающей сигналы через адренергические рецепторы. Первичные и вторичные лимфоидные органы иннервируются симпатико-адренергическими окончаниями вегетативной нервной системы. Сведения о парасимпатической их иннервации противоречивы. При любом антигенном поражении провоспалительные цитокины повышают активность СНС, что приводит к повышению уровня норадреналина, регулирующего иммунные клетки для действия в области-мишени. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие об экспрессии различных адренергических рецепторов как в первичных, так и во вторичных лимфоидных органах [6].

Врожденные иммунные реакции, обусловленные патогенами, активируются молекулярными паттернами, которые распознаются специфическими сенсорами на поверхности иммунных клеток или во внутриклеточных комплексах. Среди них рецепторы для нейротрансмиттеров на Т-лимфоцитах, такие как М- (мускариновые) и Н- (никотиновые) ацетилхолиновые рецепторы, а также адренергические α - и β - рецепторы. Эти рецепторы отличаются разной плотностью и чувствительностью, что определяет различную реакцию клеток разных клеточных субпопуляций [7,8,9,10].

Т-лимфоциты обладают клеточным механизмом как для синтеза, так и для деградации нейротрансмиттеров, что предполагает способность этих клеток передавать как аутокринные, так и паракринные сигналы независимо от нервной системы [9]. Сами лимфоциты могут синтезировать катехоламины (КА), эта способность усиливается у активированных лимфоцитов [11,12]. При воспалении Т-лимфоциты экспрессируют холин-ацетилтрансферазу и продуцируют ацетилхолин, который стимулирует вазодилатацию, что имеет решающее значение для иммунных реакций и является одним из признаков воспаления, а также облегчает проникновение иммунных клеток в инфицированные ткани [13,14].

Таким образом, вегетативная нервная система имеет прямую связь с иммунными органами, и, кроме того, иммунные клетки имеют рецепторы для нейротрансмиттеров и сами синтезируют нейротрансмиттеры. Также, сосуды хориоидеи глаза иннервируются тремя типами нервов: симпатическими, парасимпатическими и чувствительными. Сообщалось, что комбинированная симпатическая и парасимпатическая дисфункция изменяет хориоидальный кровоток. А увеит – это воспалительное заболевание сосудистого тракта глаза [15,16].

Учитывая иммунорегулирующее влияние ВНС, ее активное участие в типовой воспалительной реакции, в основу нашей работы поставлена задача изучения адаптивной реакции ВНС при увеите. В настоящее время доступным и широко применяемым является метод изучения баланса ВНС

по вариабельности сердечного ритма (ВСР). Существуют немногочисленные работы применения ВСР при офтальмопатологии, где определяли вид вегетодисфункции и ее роль в патогенезе глазных заболеваний [17-19]. При воспалительной офтальмопатологии, это единичные работы [20]. В предыдущих работах также нами изучалась экспрессия адренорецепторов и ацетилхолиновых рецепторов на Т-лимфоцитах в периферической крови при переднем увеите [21].

Таким образом, изучение особенностей формирования иммунного ответа и регулирующее влияние на него различных отделов ВНС при офтальмопатологии воспалительного генеза является актуальной проблемой.

Цель – изучить состояние ВНС по показателям ВСР и чувствительность Т-лимфоцитов периферической крови к нейротрансмиттерам адреналину и ацетилхолину у больных рецидивирующим передним и задним увеитом при несложном и осложненном течении в разные периоды заболевания.

Материал и методы

Обследование было проведено на базе отделения воспалительной патологии глаз, лаборатории функциональных методов исследования, лаборатории иммунологии ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины" у 168 пациентов с рецидивирующим передним и задним увеитом. Этиология увеитов – идиопатическая. По клиническим признакам учитывали период воспалительного процесса: рецидив и ремиссию, а также наличие осложнений (отек макулы, дистрофия макулы, неврит зрительного нерва и частичная атрофия зрительного нерва, внутриглазная гипертензия). В связи с этим было сформировано 2 группы обследуемых с подгруппами а) и б): 1 группа, подгруппа а) больные с несложным увеитом в период ремиссии – 55 человек, 1 группа, подгруппа б) больные с осложненным увеитом в период ремиссии – 29 человек; 2 группа, подгруппа а) больные с несложным увеитом в период рецидива – 55 человек; 2 группа, подгруппа б) – больные с осложненным увеитом в период рецидива. Средний возраст пациентов был $38,2 \pm 13,6$ лет.

Работа осуществлялась в соответствии с принципами безопасности и соблюдения этики, с использованием правил работы с пациентами согласно «Условий биоэтики Хельсинкской Декларации про этическое регулирование медицинских исследований», Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицины» и соответствующих законов Украины. Письменное информированное согласие было получено от каждого участника после подробного объяснения характера исследования. Всем пациентам проводилась визометрия, рефрактометрия, измерение ВГД, офтальмоскопия, биомикроскопия, периметрия, исследование электрической чувствительности и лабильности зрительного нерва по фосфену. Для уточнения диагноза проводили ОКТ и ФАГ, тонографию.

Определяли состояние ВНС, анализируя вариабельность сердечного ритма (ВСР), который является методом оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций в организме, в частности, общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Регистрировали ЭКГ-сигнал в одном из стандартных (во втором) отведений в положении лежа на спине, при спокойном дыхании продолжительностью 5 минут. Перед началом исследования проходил период адаптации к окружающим условиям в течение 5-10 минут. Регистрацию проводили на компьютерном комплексе, где используется программа автоматического расчета параметров ВСР (комплекс Реоком, Украина).

Использовали ряд наиболее информативных статистических и спектральных показателей, рекомендованных в качестве междуна-родных стандартов Рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканс-кого общества кардиостимуляции и электрофизиологии [22]:

TP (мс2) – общая спектральная мощность (отражает суммарную активность регуляторных механизмов ВНС);

VLF (%) – доля очень низкочастотной (0,003-0,04 Гц) составляющей спектра в общую мощность, предположительно отображает центральный симпатический энерготропный вклад. VLF характеризует влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр, отражает состояние нейро-гуморального, гормонального и метаболического уровней регуляции. VLF используется как маркер степени связи автономных (сегментарных) уровней регуляции кровообращения с надсегментарными, в том числе с гипофизарно-гипоталамическим и корковым уровнем.

LF (%) – доля низкочастотного (0,04-0,15 Гц) компонента спектра в общую мощность, имеет смешанное происхождение, в основном характеризует влияние симпатического отдела ВНС, активность вазомоторного центра

HF (%) – доля высокочастотной (0,15-0,40 Гц) составляющей спектра в общую мощность, соответствует уровню активности парасимпатического звена регуляции

LF/HF – значение соотношения (баланс) симпатических и парасимпатических влияний (значения выше 1,0 отражают относительную активность подкоркового симпатического центра).

Для определения оценки адекватности процессов регуляции применяли также следующие расчетные индексы:

- ИН – индекс напряжение регуляторных систем, он же stress index (SI) (усл.ед):
$$\text{ИН (SI)} = \text{АМо} / (2dX * \text{Мо});$$
- Индекс централизации (IC) (усл.ед): $\text{IC} = (\text{HF} + \text{LF}) / \text{VLF}$

Данные показатели отражают степень централизации управления ритмом сердца и характеризует уровень симпатических влияний [23,24].

Иммунологические исследования включали методы оценки клеточного и гуморального иммунитета. Забор крови производили из локтевой вены одноразовой вакуумной системой, 4-5 мл гепаринизированной крови разбавляли 0,9% раствором NaCl в 2 раза. Микроскопия – при увеличении объектива x80, окуляра x15. С помощью иммуногистохимического ПАП-метода, с использованием моноклональных антител (МКАТ) были изучены основные иммунологические (CD 3 – Т-клетки, CD 4 – Т-клетки-хелперы-эффекторы, CD 8 – Т-лимфоциты-супрессоры, CD 16 – лимфоциты-киллеры, CD 19 – В-клетки. Уровни иммуноглобулинов классов А, М, G определялись стандартным методом иммуноферментного анализа на аппарате Statfax (AwarenessTechnology, USA), использовалась тест-система производства Гранум, Украина.

Для оценки специфической чувствительности лимфоцитов к адреналину и ацетилхолину использовали комплексную методику оценки индивидуальной чувствительности организма к препаратам, разработанную в лаборатории иммунологии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины» с помощью метода параллельных проб. Она заключается в получении лимфоцитов, проведении их специфической культивации с исследуемыми препаратами и последующим использованием иммуногистохимического ПАП-метода с использованием моноклональных антител. Основные этапы данной методики заключаются в следующем: получение лимфоцитарной суспензии путем центрифугирования (раствор фикола плотностью 1,076 г/см³) и двукратной очистки клеток; параллельная инкубация в течение 1 ч при 37°С в иммунологическом планшете: 1) 0,05 мл клеточной суспензии лимфоцитов и 0,05 мл физраствора; 2) 0,05 мл клеточной суспензии лимфоцитов и 0,05 мл 0,18% раствора адреналина (для разведения использовался готовый стерильный раствор, производитель – Дарница, Украина); 3) 0,05 мл клеточной суспензии лимфоцитов и 0,05 мл 0,1% раствора ацетилхолина хлорида (производитель НПФ Синбиас, Украина) (сухое вещество разбавляли готовым физраствором). Концентрация используемых растворов препаратов была разработана предыдущими

исследователями [25,26]. Статистическая обработка производилась с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации, визуализация полученных результатов и статистический анализ проводились в электронных таблицах с использованием программы STATISTICA 8.0 (StatSoft. Inc). Количественные показатели оценивались по соответствию нормальному распределению, при этом использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Полученные данные при нормальном распределении объединялись в вариационные ряды, в которых производился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), пределов 95% доверительного интервала (95% ДИ). При сравнении средних величин нормально распределенных совокупностей рассчитывался t-критерий Стьюдента. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_{low-up}). Для их сравнения использовался U-критерий Манна-Уитни. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Силу корреляционных связей исследовали по коэффициенту Спирмена и Пирсона. Для определения значимости отличий двух коэффициентов корреляции использовали калькулятор сравнения двух коэффициентов корреляции в программе STATISTICA 8.0.

Результаты и их обсуждение

Таблица 1

Показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов с рецидивирующим увеитом в период ремиссии или рецидива

Показатели ВСР	Ремиссия (1) Me Q low-up		Рецидив (2) Me Q low-up	
	Увеит без осложнений	Осложненная форма увеита	Увеит без осложнений	Осложненная форма увеита
	a	b	a	b
	N=53	N=29	N=55	N=31
TP (мк ²) (total power) – общая мощность спектра	9333 4563-16744	7968 2194-25400	12139 4474-17724	13121 5909-19747
VLF (%) (very low frequency)	17 13-22	23# 19-47	17 12-21	15,5* 11,5-21
LF (%) (low frequency)	32 22-38	36 30-39	36* 30-39	36 29-40
HF (%) (high frequency)	44 26-49	32 18-54	45 38-51	45* 38-53
LF/HF	0,75 0,69-1,14	0,96 0,62-1,7	0,8 0,68-0,99	0,75 0,65-0,95
IC (усл.ед.)	1,2 0,99-2,8	1,9 0,8-4,2	1,1 0,97-1,6	1,2 0,87-1,5
ИН (усл.ед.)	127 83-216	150 61-261	118 62-174	117 73-227

Примечание: Me – медиана, Q_{low-up} – нижний и верхний квартиль (25%-75%), N – количество пациентов; * – уровень значимости различий между одноименными a) и b) подгруппами 1 и 2 группы $p < 0,05$; # – уровень значимости различий между a) и b) подгруппами $p < 0,05$

При анализе показателей ВСР у пациентов с увеитом общая спектральная мощность по показателю TP (отражает суммарную активность регуляторных механизмов ВНС) была выше у пациентов всех групп при рецидиве. Так, при ремиссии этот показатель суммарно по всей группе

был равен $Me = 9333$ мс² при размахе квартилей Q_{low-up} 4207-19119 мс², а при рецидиве – выше на 34,4% ($p=0,03$) и равен $Me = 12542$ мс² при размахе квартилей Q_{low-up} 5616-19747 мс². При разделении этого показателя на более мелкие подгруппы эта тенденция сохраняется (таб.1).

Показатель VLF (%), который отражает состояние нейро-гуморального, гормонального и метаболического уровней регуляции, в период ремиссии был значимо повышен на 35% ($p<0,05$) у пациентов при осложненном течении увеита в сравнении с неосложненным, а в период рецидива – значения уменьшаются на 32% ($p<0,05$) (таб.1). Надо отметить, что при неосложненном течении этот показатель остается стабильным (таб.1). В период рецидива мы отметили повышение значения показателя LF (%), определяющего активность отделов СНС и активность вазомоторного центра, на 12,5% ($p<0,05$) в сравнении с группой в ремиссии (таб.1). Так же в период рецидива при осложненной форме увеита повысился показатель HF (%), отражающий активность парасимпатической нервной системы, на 40,6% ($p<0,05$). Таким образом, определяется различная активность отделов ВНС в различных периодах течения рецидивирующего увеита и наличием осложненности его течения.

Учитывая существование чувствительности Т-лимфоцитов к нейротрансмиттерам, мы провели изучение экспрессии адренорецепторов и ацетилхолинорецепторов на Т-лимфоцитах периферической крови у больных рецидивирующим увеитом.

Таблица 2

Уровень Т-лимфоцитов периферической крови (абсолютный (кл/мл) и относительный (%)) с экспрессией адренорецепторов и ацетилхолиновых рецепторов у больных рецидивирующим неосложненным и осложненным увеитом в период ремиссии и рецидива

Уровень Т-клеток с типами рецепторов	Стат. показатели	Ремиссия (1)		Рецидив (2)	
		Увеит без осложнений	Осложненная форма увеита	Увеит без осложнений	Осложненная форма увеита
		a	b	a	b
		N=22	N=13	N=25	N=22
Адренорецепторы (кл/мл)	Me	156	267	271	367#
	Q low-up	117-208	196-364	196-291	195-426
Адренорецепторы (%)	M±SD	12,8±4,2	14,0±4,0	11,7±4,4	15,1±4,2#
Ацетилхолиновые рецепторы (кл/мл)	Me	134	284	254*	315
	Q low-up	120-136	182-357	184-341	230-435
Ацетилхолиновые рецепторы (%)	M±SD	13,3±4,6	15,0±3,3	12,9±4,4	14,4±4,5

Примечание: Me – медиана, Q_{low-Up} – нижний и верхний квартиль (25%-75%), M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; N – количество пациентов;

** – уровень значимости различий между одноименными a) и b) подгруппами 1 и 2 группы $p<0,05$
– уровень значимости различий между a) и b) подгруппами в одной группе $p<0,05$*

Абсолютное количество Т-лимфоцитов с экспрессией адренорецепторов в период ремиссии имело тенденцию по медиане к более высоким показателям в подгруппе с осложненным течением, а в период рецидива – уже значимо увеличивалось на 35% ($p<0,05$) именно в этой подгруппе. Это явление дополняют данные относительного уровня количества Т-лимфоцитов с адренорецепторами: в период рецидива этот показатель на 29% ($p<0,05$) выше в группе осложненного увеита в сравнении с неосложненным (таб.2). При неосложненном течении данный показатель показывает стабильные значения как в рецидиве, так и в ремиссии (таб.2). Абсолютный уровень экспрессии ацетилхолиновых рецепторов на Т-лимфоцитах повысился в 1,9 раза ($p<0,05$)

в группе неосложненных увеитов при рецидиве в сравнении с ремиссией (таб.2). Также определяли тенденцию к более высоким значениям данных показателей в группе осложненного течения в сравнении с неосложненным (таб.2).

Для определения вектора иммунорегулирующего влияния ВНС и нейротрансмиттеров на субпопуляции иммунокомпетентных клеток нами проведен анализ корреляционных взаимосвязей. Показатель общей мощности спектра TP ВНС по данным ВСП имел прямую корреляционную связь средней силы с показателями CD3, CD4, IgG и обратную связь с субпопуляцией Т-лимфоцитов с чувствительностью к ацетилхолину (таб.3).

Таблица 3

Распределение значимых ($p < 0,05$) корреляционных связей (r) между показателем TP (total power – общая мощность спектра) ВСП и иммунограммы у больных рецидивирующим увеитом

Показатель ВСП	Показатели иммунограммы			
	CD 3 (%)	CD 4 (%)	Субпопуляция Т-лимфоцитов с чувствительностью к ацетилхолину (%)	Ig G (г/л)
TP (мс2) (total power) – общая мощность спектра	0,36	0,44	-0,45	0,42

Показатель VLF (%), который отображает центральный симпатический энерготропный вклад надсегментарного уровня, имел прямую корреляционную связь средней силы с CD 3, CD 4 и с субпопуляцией Т-лимфоцитов с чувствительностью к ацетилхолину (таб.4).

Таблица 4

Распределение значимых ($p < 0,05$) корреляционных связей (r) между показателем VLF (%) (very low frequency) ВСП и иммунограммы у больных рецидивирующим увеитом

Показатель ВСП	Показатели иммунограммы			
	CD 3 (%)	CD 4 (%)	Субпопуляция Т-лимфоцитов с чувствительностью к ацетилхолину (Кл/мл)	Субпопуляция Т-лимфоцитов с чувствительностью к ацетилхолину (%)
VLF(%) (very low frequency)	0,46	0,32	0,46	0,45

Показатель LF (%), который в основном характеризует влияние симпатического отдела ВНС, имел обратную корреляционную связь средней силы с абсолютным значением CD 3, CD 4, с субпопуляцией Т-лимфоцитов с чувствительностью к ацетилхолину, а прямую связь - с Ig G (таб.5).

Таблица 5

Распределение значимых ($p < 0,05$) корреляционных связей (r) между показателем LF (%) (low frequency) ВСП и иммунограммы у больных рецидивирующим увеитом

Показатель ВСП	Показатели иммунограммы			
	CD 3 (Кл/мл)	CD 4 (Кл/мл)	Субпопуляция Т-лимфоцитов с чувствительностью к ацетилхолину (Кл/мл)	Ig G (г/л)
LF(%) (low frequency)	-0,37	-0,35	-0,37	0,28

Показатель HF (%), который отражает преимущественно активность пара-симпатического звена, имел обратную корреляционную связь средней силы с CD 3 (%) и с субпопуляцией Т-лимфоцитов (%) с чувствительностью к ацетилхолину (таб.6).

Таблица 6

Распределение значимых ($p<0,05$) корреляционных связей (r) между показателем HF (%) (high frequency) ВСП и иммунограммы у больных рецидивирующим увеитом

Показатель ВСП	Показатели иммунограммы	
	CD 3 (%)	Субпопуляция Т-лимфоцитов с чувствительностью к ацетилхолину (%)
HF(%) (high frequency)	-0,30	-0,36

Расчетный индекс напряжения (ИН), он же стресс-индекс, который отражает симпатическую активность, имел прямую связь средней силы с CD 3, субпопуляциями Т-лимфоцитов с чувствительностью к адреналину (%), субпопуляциями Т-лимфоцитов с чувствительностью к ацетилхолину (%) (таб.7) и обратную связь с Ig A, Ig G и относительным уровнем фагоцитирующих нейтрофилов (%) (таб.7).

Таблица 7

Распределение значимых ($p<0,05$) корреляционных связей (r) между показателем ИН (стресс индекс) ВСП и иммунограммы у больных рецидивирующим увеитом

Показатель ВСП	Показатели иммунограммы					
	CD 3 (%)	Ig A (г/л)	Ig G (г/л)	Фагоцитирующие нейтрофилы (%)	Субпопуляция Т-лимфоцитов с чувствительностью к адреналину (%)	Субпопуляция Т-лимфоцитов с чувствительностью к ацетилхолину (%)
ИН (усл.ед)	0,34	-0,33	-0,32	-0,32	0,36	0,4

Такой показатель, как расчетный индекс централизации ИЦ (%) не имел значимых ($p<0,05$) корреляционных связей с показателями иммунограммы у больных рецидивирующим увеитом.

Нервная система и иммунная система представляют собой два так называемые «суперсистемы», которые играют жизненно важную роль в достижении адаптации к повседневным условиям и неблагоприятным воздействиям окружающей среды, вызванным травмами, инфекциями и воздействием токсинов. Решающее значение имеют связи между мозгом и иммунной системой, которые обеспечивает вегетативная нервная система, сенсорные нервы и химические медиаторы, высвобождаемые из нейронов и иммунных клеток [27].

Основным катализатором роста исследований в этой области стало открытие, что стимуляция блуждающего нерва вызывает заметное ослабление системного воспалительного ответа, вызванного эндотоксином у экспериментальных животных. Этот эффект был опосредован стимуляцией ацетилхолином (АХ) никотиновых рецепторов макрофагов селезенки. Эта схема получила название «холинергический противовоспалительный рефлекс» [28]. Учитывая важную роль, которую воспаление играет при многочисленных патологиях, холинергические противовоспалительные механизмы интенсивно исследуются с точки зрения фундаментальной науки, а также на животных моделях таких заболеваний, как воспаления кишечника и ревматоидный

артрит [29]. Отсутствие такого воспалительного рефлекса, возникающее в результате поражения нерва или генетической абляции его основных компонентов, приводит к чрезмерным врожденным иммунным ответам и токсичности цитокинов [5].

Известно, что первичные и вторичные лимфоидные органы получают обширную симпатическую иннервацию. При стимуляции норадреналин высвобождается из окончаний симпатических нервов в этих органах, а иммунные клетки-мишени экспрессируют адренорецепторы. Путем стимуляции этих рецепторов местно высвобождаемый норадреналин или циркулирующие катехоламины, такие как адреналин, влияют на движение, циркуляцию и пролиферацию лимфоцитов, а также модулируют продукцию цитокинов и функциональную активность различных лимфоидных клеток [27].

При определенных условиях катехоламины могут фактически усиливать региональные иммунные ответы посредством индукции ИЛ-1, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и, в первую очередь, продукции ИЛ-8. Таким образом, активация СНС во время иммунного ответа может быть направлена на локализацию воспалительного ответа за счет индукции накопления нейтрофилов и стимуляции более специфических гуморальных иммунных ответов, хотя системно он может подавлять Th1-ответы и, таким образом, защищать организм от вредного воздействия провоспалительных цитокинов и других продуктов активированных макрофагов [27].

В результате полученных нами данных выявлено усиление на 34% спектральной мощности ВНС по показателю TP (отражает суммарную активность регуляторных механизмов ВНС) при рецидиве увеита в сравнении с ремиссией. Причем в период рецидива увеличивался вклад активности более регионарных отделов СНС (более близких к органу-мишени) и вазомоторного центра по спектру LF на 12,5%. Характерно, что при осложненных формах увеита в период рецидива уменьшался вклад на 32% в общую мощность спектра показателя VLF, который отражает состояние нейро-гуморального, гормонального и метаболического уровней регуляции, т.е. надсегментарных и более медленных центральных отделов, а усиливался вклад более близких к органу-мишени отделов - парасимпатической нервной системы (ПНС) по показателю HF на 40,6%. То есть, еще более уменьшалась централизация и активировались более региональные отделы ВНС. Таким образом, определяется различная активность отделов ВНС в различных периодах течения рецидивирующего увеита в зависимости сложности его течения.

Уровень Т-лимфоцитов с экспрессией адрено/ацетилхолиновых рецепторов, определяющий чувствительность к этим нейротрансмиттерам, повысился при рецидиве увеитов в сравнении с ремиссией. В предыдущей работе нами были проведены исследования уровня адренорецепции и ацетилхолинорецепции на Т-лимфоцитах при передних увеитах, осложненных макулярным отеком. При осложненной форме переднего увеита уровень экспрессии рецепторов к этим нейротрансмиттерам выше, чем у больных передним увеитом без осложнений [21].

Анализ литературы показал, что на начальных этапах формирования клеточного или гуморального иммунного ответа наиболее вероятным будет повышение функциональной активности СНС, и как следствие, преимущественно иммуностимулирующее влияние указанного отдела ВНС. На последующих этапах иммунного ответа иммуностимулирующее влияние СНС постепенно сменяется на ингибирующее, и к регуляции постепенно подключается ПНС. Вектор их влияния определяется объемом вовлеченной в ответ лимфоидной ткани (от периферических до центральных лимфоидных органов), причем их потенциал реализуется главным образом, в индуктивную фазу и постепенно нивелируется в продуктивную фазу, особенно на этапе непосредственной борьбы эффекторных клеток иммунной системы с патогенами [2].

При анализе корреляционных связей между показателями ВСР и иммунокомпетентными клетками у больных рецидивирующим увеитом, нами выявлена прямая связь средней силы между показателем спектральной мощности по показателю TP и показателями клеточного (CD3, CD4) и

гуморального иммунитета (IgG). Также выявлена прямая связь средней силы между показателями VLF и ИН (активности центральных отделов СНС) с показателями клеточного иммунитета и с субпопуляциями Т-лимфоцитов с чувствительностью к нейротрансмиттерам и обратную с показателями гуморального иммунитета (Ig A, Ig G). А вот активность более регионарных центров ВНС (симпатического и парасимпатического отдела по показателям LF и HF) имела обратную связь с показателями клеточного иммунитета и с субпопуляциями Т-лимфоцитов с чувствительностью к нейротрансмиттерам.

Таким образом, выявлены особенности взаиморегулирующего влияния ВНС и иммунной системы у больных рецидивирующим увеитом, которые зависят от периода и тяжести воспалительного процесса.

Выводы:

1. У больных рецидивирующим идиопатическим увеитом в период рецидива выявлено усиление спектральной мощности ВНС по данным TP BCP на 34%, что отражает усиление суммарной активности регуляторных механизмов ВНС, а также увеличение вклада более регионарных отделов СНС по спектру LF на 12,5%.
2. При осложненных формах увеита в период рецидива уменьшался на 32% вклад показателя VLF, который отражает состояние надсегментарных отделов ВНС, усиливался вклад отделов парасимпатической нервной системы (ПНС) по показателю HF на 40,6%, что отражает активизацию отделов ВНС с ингибирующим влиянием, более близких к органу-мишени.
3. Уровень Т-лимфоцитов периферической крови с экспрессией адreno/ацетилхолиновых рецепторов у больных рецидивирующим увеитом повысился при рецидиве увеитов в сравнении с ремиссией. Уровень Т-лимфоцитов с экспрессией адренорецепторов в период рецидива на 29% выше в группе осложненного увеита в сравнении с неосложненным.
4. Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между показателями VLF и ИН (активности центральных отделов СНС) с показателями клеточного иммунитета, субпопуляциями Т-лимфоцитов с чувствительностью к нейротрансмиттерам и обратную связь средней силы с показателями гуморального иммунитета (Ig A, Ig G). Активность более регионарных центров ВНС (СНС и ПНС отделов по показателям LF и HF) имела обратную связь с показателями клеточного иммунитета и с субпопуляциями Т-лимфоцитов с чувствительностью к нейротрансмиттерам. Это отражает особенности взаиморегулирующего влияния ВНС и иммунной системы у больных рецидивирующим увеитом.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Tsirouki, T. A Focus on the Epidemiology of Uveitis / T.Tsirouki, A.Dastiridou, C.Symeonidis, [et al.] // *Ocul. Immunol. Inflamm.*, – 2018. 26(1), – p.2-16.
2. Абрамов, В.В. Принципы вегетативной регуляции функций иммунокомпетентных клеток: фундаментальное и прикладное значение / В.В.Абрамов, Т.Я.Абрамова, В.А.Козлов [и др.] // *Успехи современной биологии*, – 2006. 126(4), – с.379-387.
3. Behbahani, S., Shahram F. Electrocardiogram and heart rate variability assessment in patients with common autoimmune diseases: a methodological review // *Turk Kardiyol Dern. Ars.*, – 2020. Apr; 48(3), – p.312-327.

4. Mrad, B. Heart Rate Variability as an Indicator of Autonomic Nervous System Disturbance in Behcet's Disease / B.Mrad, M.B.Mrad, B.Besbes [et al.] // *Int. J. Gen. Med.*, – 2021. Aug; 27. 14, – p.4877-4886.
5. Pavlov, V.A., Tracey K.J. The vagus nerve and the inflammatory reflex-linking immunity and metabolism // *Nat. Rev. Endocrinol.*, – 2012. Dec;8. (12), – p.743-754.
6. Chhatar, S., Lal G. Role of adrenergic receptor signalling in neuroimmune communication // *Curr. Res. Immunol.*, – 2021. Nov; 25. 2, – p.202-217.
7. Quatrini, L. Neuroendocrine regulation of innate lymphoid cells / L.Quatrini, E.Vivier, S.Ugolini [et al.] // *Immunol. Rev.*, – 2018. Nov; 286(1), – p.120-136.
8. Arreola, R. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine / R.Arreola, S.Alvarez-Herrera, G.Pérez-Sánchez [et al.] // *J. Immunol. Res.*, – 2016.
9. Elkhatib, S.K., Case A.J. Autonomic regulation of T-lymphocytes: Implications in cardiovascular disease // *Pharmacol. Res.*, – 2019. Aug; 146, – p.104-293.
10. Segerstrom, S.C., Miller G.E. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *PsycholBull.*, – 2004. Jul; 130(4), – p.601-630.
11. Peng, Y.P. Effect of catecholamines on IL-2 production and NK cytotoxicity of rats in vitro / Y.P.Peng, Y.H.Qiu, J.L.Jiang [et al.] // *Acta. Pharmacol. Sin.*, – 2004. Oct; 25(10), – p.1354-1360.
12. Jiang, J.L. Effect of the endogenous catecholamines synthesized by lymphocytes on T cell proliferation / J.L.Jiang, Y.P.Peng, Y.H.Qiu [et al.] // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.*, – Chinese: – p.2009. Feb; 25(1), 81-85.
13. Mueller, S.N. Neural control of immune cell trafficking // *J. Exp. Med.*, – 2022. Mar; 7. 219(3), – p. 2021-1604.
14. Cox, M.A. Choline acetyltransferase-expressing T cells are required to control chronic viral infection / M.A.Cox, G.S.Duncan, G.H.Y.Lin [et al.] // *Science*, – 2019. Feb; 8. 363(6427), – p.639-644.
15. Granstam, E. Nilsson, S.F. Non-adrenergic sympathetic vasoconstriction in the eye and some other facial tissues in the rabbit // *Eur. J. Pharmacol.*, – 1990. Jan; 10. 175(2), – p.175-186.
16. Abe, S. Increased and decreased choroidal blood flow elicited by cervical sympathetic nerve stimulation in the cat / S.Abe, K.Karita, H.Izumi [et al.] // *Jpn. J. Physiol.*, – 1995. 45, – p.347-353.
17. Moreno, R.D. Heart rate variability in people with visual disability: Study Protocol / R.D.Moreno, L.C.Abreu, M.J.D.Morais [et al.] // *Medicine – Baltimore*: – 2019. Nov; 98(46), – p.176-256.
18. Yalim, A.Z. The role of heart rate variability and heart rate turbulence in diabetic retinopathy / Z.A.Yalim, S.Yalim, Ö.Eroğul [et al.] // *Minerva Endocrinol.*, – Torino: – 2022. Jun; 47(2), – p.172-180.
19. Wierzbowska, J. Cardiac autonomic dysfunction in patients with normal tension glaucoma: 24-h heart rate and blood pressure variability analysis / J.Wierzbowska, R.Wierzbowski, A.Stankiewicz [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.*, – 2012. May; 96(5), – p.624-628.
20. Храменко, Н.И. Состояние гемодинамики глаза и активности вегетативной нервной системы при передних увеитах в разные периоды его течения // *Офтальм. журн.*, – 2015. 5, – с.25-30.
21. Khramenko, N. Level of adrenoception and acetylcholine reception on lymphocytes in peripheral blood in patients with anterior uveitis complicated by macular edema / N.Khramenko, V.Usov, L.Velychko [et al.] // *DOG online*, – 2021. Abstractnumber A-1213-0052-00519

22. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology / *European Heart Journal*, – 1996. 17, – p.354-381.
23. Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма: история и философия, теория и практика // *Клиническая информатика и телемедицина*, – 2004. 1, – с.54-64.
24. Яблучанский, Н.И. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека / Н.И.Яблучанский, А.В.Мартыненко, А.С.Исаева [и др.] *Основа*, – Харьков: – 2000. – с.26.
25. Величко, Л.М. Богданова, О.В. Патент № 103483 Спосіб дослідження рецептор-модифікуючого впливу фармакологічних імуноотропних препаратів на маркери активації клітин // *Бюл.*, – 2015. № 24.
26. Дегтяренко, Т.В. Макулькин, Р.Ф. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность, - в 2-х томах // *Маяк*, – Одесса: – 1997. 2, – с.24.
27. Elenkov, I.J. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system / I.J.Elenkov, R.L.Wilder, G.P.Chrousos // *Pharmacol. Rev.* – 2000. Dec; 52(4), – p.595-638.
28. Tracey, K.J. The inflammatory reflex // *Nature*, – 2002. Dec; – p.19-26.
29. Hoover, D.B. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation // *Pharmacol. Ther.*, – 2017. Nov; 179, – p.1-16.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Храменко Н.И., Величко Л.Н., Коновалова Н.В.

Сбор и обработка материала: Храменко Н.И., Величко Л.Н., Богданова А.В., Коновалова Н.В.

Статистическая обработка данных: Храменко Н.И.

Написание текста: Храменко Н.И.

Редактирование: Коновалова Н.В., Величко Л.Н., Богданова А.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**Для корреспонденции:**

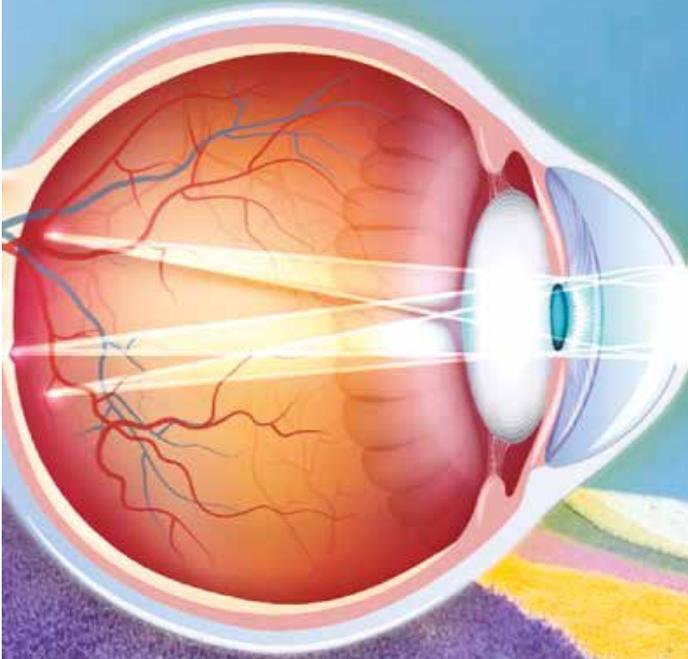
Храменко Н.И. – к.м.н., старший научный сотрудник отдела функциональных методов исследования органа зрения ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П.Филатова НАМН Украины»

Email: khramenkonn@gmail.com

Santimax

Zeaksantin	2mq	Resveratrol	10mq
Lütein	10mq	C vitamini	60mq

Sağlam gözlər üçün təbii müdafiə !



Santimax



EGA
GRUP

Kapsul N30