

## ВПЛИВ РИТМІЧНИХ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ ХОЛОДОВИХ ВПЛИВІВ НА ПОКАЗНИКИ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ВМІСТ ЦИТОКІНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЛЮДЕЙ ЛІТНЬОГО ВІКУ

*Г.А.Бабійчук, В.Г.Бабійчук, В.В.Мамонтов*

**Резюме.** Встановлено, що ритмічні екстремальні температурні впливи (-120°C) за рахунок активації власних гомеостатичних регуляторних систем значно підвищують адаптаційні можливості організму, незалежно від його віку. Можна припустити, що ритмічні екстремальні холододові впливи адекватно коригують порушену функцію цитокінової ланки імунної системи.

**Ключові слова:** ритмічні екстремальні холододові впливи, варіабельність серцевого ритму, вегетативна нервова система, цитокіни.

## THE EFFECT OF RHYTHMIC EXTREME COLD EFFECTS ON THE INDICES OF VEGETATIVE REGULATION OF THE CARDIAC RHYTHM AND THE CONTENT OF CYTOKINES IN THE BLOOD SERUM OF AGED PEOPLE

*G.A.Babiychuk, V.G.Babiychuk, V.V.Mamontov*

**Abstract.** It has been established that rhythmic extreme temperature effects (-120 °C) due to an activation of own homeostatic regulatory systems significantly increase the adaptation abilities of an organism, irrespective of age. One can consider that rhythmic extreme cold effects adequately correct the impaired function of the cytokine component of the immune system.

**Key words:** rhythmic extreme cold effects, cardiac rate variability, vegetative nervous system, cytokines.

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkov)

Рецензент – доц. В.В.Степанчук

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P.17-20

Надійшла до редакції 3.08.2009 року

© Г.А.Бабійчук, В.Г.Бабійчук, В.В.Мамонтов, 2009

УДК 615.361.018.5.013.8:612,67

*Л.А.Бабійчук, В.И.Грищенко, Л.В.Бабійчук*

## ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА СТЕЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У СТАРЫХ КРЫС

Отдел криофизиологии (руковод. – проф. Г.А.Бабійчук)  
Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

**Резюме.** Установлено, что гемопоэтические стволовые клетки кордовой крови способны значительно повышать адаптационные возможности пожилого организма. Подтверждением этому являются данные спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР), которые свидетельствуют о подъеме общей спектральной мощности не только за счет активации гумо-

рального звена регуляции, а благодаря повышению активности всех звеньев регуляции.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система, стволовые гемопоэтические клетки.

**Введение.** В современных условиях стресс и соответствующие ему реакции организма неизбежны и могут быть причиной развития болезней, особенно у людей пожилого возраста. Механизмы адаптации организма регулируются несколькими взаимодействующими между собой управляющими системами. Так, структурно-функциональная организация вегетативной нервной системы (ВНС) определяет процесс интегрирования ряда функций организма, обеспечивая приспособительные реакции, направленные на повышение жизнеспособности.

Ей принадлежит и важная роль контролировать возрастные изменения, в том числе и в центральной нервной системе (ЦНС).

С возрастом происходит количественное и качественное изменение целостности системы, за счет перестройки внутренней ее структуры. Результатом этого есть качественно иная реакция стареющего организма на множество внешних и внутренних воздействий. Нарастают изменения в нейрогуморальной регуляции гемодинамики, наблюдается угасание обмена веществ, а также

© Л.А.Бабійчук, В.И.Грищенко, Л.В.Бабійчук, 2009

дизинтеграція центрів регуляції гомеостазу. Эти изменения могут стать пусковым механизмом для развития различных заболеваний.

В последнее время накоплено большое количество данных о возможности коррекции ишемических состояний и их последствий с помощью стволовых гемопоэтических клеток кордовой крови человека (СГККК). В частности в работе [3] показана эффективность препарата криоконсервированных СГККК человека для снижения выраженности как ранних, так и отдаленных последствий ишемического поражения сердца и мозга. При этом препарат показал свою эффективность при его применении, как в ранние, так и в поздние сроки от момента возникновения ишемии. На модели острого инфаркта миокарда показано снижение выраженности компенсаторной постинфарктной гипертрофии миокарда и недостаточности кровообращения, закономерно возникающих в процессе постинфарктных изменений сердечной мышцы. При лечении экспериментального ишемического инсульта продемонстрировано более полное и ускоренное восстановление нервных функций, включая когнитивные и координационные расстройства. В клинике препарат может представлять собой эффективное средство профилактики и лечения последствий инфаркта миокарда и инсульта.

Сердечно-сосудистая система (ССС) с ее многоуровневой регуляцией представляет собой функциональную систему, конечным итогом деятельности которой является обеспечение необходимого уровня функционирования целостного организма. По литературным данным [1, 2] с возрастом процесс управления ритмом сердца посредством нервных структур переходит с быстро вегетативного уровня регуляции на более медленный гуморально-метаболический.

Установлено [3], что одним из основных методов оценки текущего функционального состояния организма человека является спектральный анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), который позволяет обнаружить периодические составляющие в колебаниях сердечного ритма и оценить их количественный вклад в динамику ритма.

**Цель исследования.** Изучить действие препарата стволовых гемопоэтических клеток кордовой крови человека («Стемкорд») на некоторые показатели спектрального анализа ВСР у старых крыс.

**Материал и методы.** Препарат стволовых гемопоэтических клеток кордовой / пуповинной крови человека («Стемкорд») представляет собой взвесь криоконсервированных ядродержащих клеток кордовой крови с концентрацией стволовых CD34<sup>+</sup> клеток 1-6\*10<sup>5</sup> в 1мл плазмы. Сохранность ядродержащих CD45<sup>+</sup> и стволовых CD34<sup>+</sup> клеток, а также их жизнеспособность после криоконсервирования определяли методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре FACS Calibur фирмы «Becton Dickinson» (BD) (США) с использованием реагентов BD по международному ISHAGE протоколу.

Исследование проводилось на 24-месячных белых крысах-самцах линии Вистар с соблюдением международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 1985 г.).

Все 24-месячные животные были разбиты на две группы (по семь крыс в каждой группе):

1-ая группа – контроль;

2-ая группа – животные, которым вводился препарат «Стемкорд»;

Препарат вводился внутривенно из расчета 1\*10<sup>5</sup> на 1 кг веса CD34<sup>+</sup> клеток. Негативных эффектов, связанных с введением препарата, не наблюдалось.

Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) осуществляли на электрокардиографе серии «Поли-Спектр» в шести стандартных отведениях на следующие сутки, через неделю и через месяц после введения препарата. Спектральный анализ ВСР проводили с помощью программы «Поли-Спектр-Ритм».

Спектральный анализ ВСР подразумевает способ разбиения какой либо исходной кривой на набор кривых, каждая из которых находится в своём частотном диапазоне. Иначе говоря спектральный анализ ритма сердца заключался в идентификации его волновой структуры.

Согласно основной системе анализа волновой структуры сердечного ритма нами были выделены и проанализированы следующие показатели:

- TP, (мс<sup>2</sup>) – полная мощность спектра колебаний кардиоритма;
- HF(мс<sup>2</sup>) – высокочастотные колебания (0,15-0,4Гц);
- LF(мс<sup>2</sup>) – низкочастотные колебания (0,04-0,015Гц);
- VLF(мс<sup>2</sup>) – мощность спектра кардиоритма в области очень низких частот (0,003-0,04Гц)
- LF/HF – показатель, характеризующий баланс симпатических и парасимпатических влияний на сердечный ритм.

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Спектральный анализ ВСР позволяет обнаружить периодические составляющие в колебаниях сердечного ритма и оценить их количественный вклад в динамику ритма.

Наиболее информативными при оценке показателей ВСР являются три показателя. Относительное преобладание высокочастотных волн (HF-компонент) согласуется с положением об адаптационно-трофическом защитном действии блуждающего нерва на сердце. Умеренное преобладание парасимпатических влияний является одним из факторов индивидуальной устойчивости организма к возникновению поражений сердечно-сосудистой системы. Роль симпатического отдела ВНС заключается в обеспечении адаптации организма к изменяющимся условиям существования.

Возраст вносит значительные изменения в вариабельность кровообращения. Подтверждением этого являются данные спектрального анализа ВСР у старых контрольных животных (рис.1),

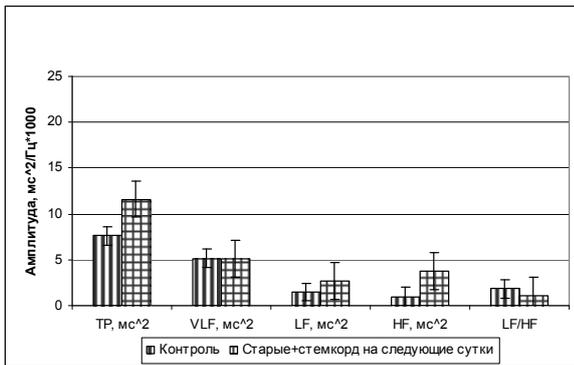


Рис. 1. Показатели спектрального анализа ВСП у старых контрольных и экспериментальных животных на следующие сутки после введения препарата "Стемкорд"

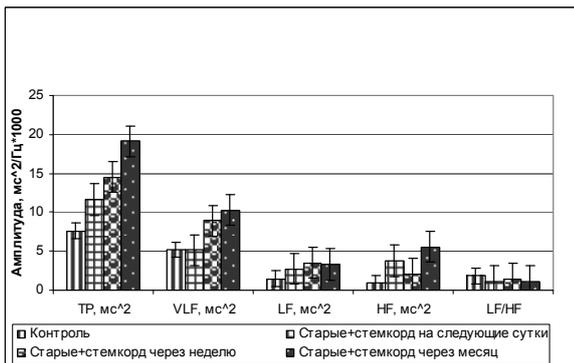


Рис. 3. Показатели спектрального анализа ВСП у старых контрольных и экспериментальных животных на следующие сутки, через неделю и месяц после введения препарата "Стемкорд"

свидетельствующие о снижении общей спектральной мощности нейрогуморальной регуляции (TP) за счет снижения удельного веса низко- и высокочастотных волн (LF и HF волны).

Падение этих компонентов имеет синхронный характер, поэтому баланс активности симпатического и парасимпатического отдела ВНС (LF/HF) меняется незначительно.

Полученные результаты подтверждаются литературными данными, которые свидетельствуют о том, что в пожилом организме процесс модулирования ритма сердца с помощью нервных структур заменяется менее специфическим и избирательным гуморальным регулированием, т.е. происходит переход с вегетативного или рефлекторного уровня регуляции на более медленный – гуморально – метаболический [9].

После введения гемопоэтических стволовых клеток кордовой крови уже на следующие сутки у старых крыс значения общей спектральной мощности возрастают (рис. 1). Интересным, по нашему мнению, является тот факт, что в структуре спектра преобладала активность вегетативных центров, в то время как гуморально – метаболические влияния не менялись (VLF-компонент). Повышался тонус симпатического и еще в большей степени парасимпатического отдела ВНС (LF и HF волны), соответственно изменялся и их баланс.

Через неделю после введения препарата общая мощность спектра нейрогуморальной регуля-

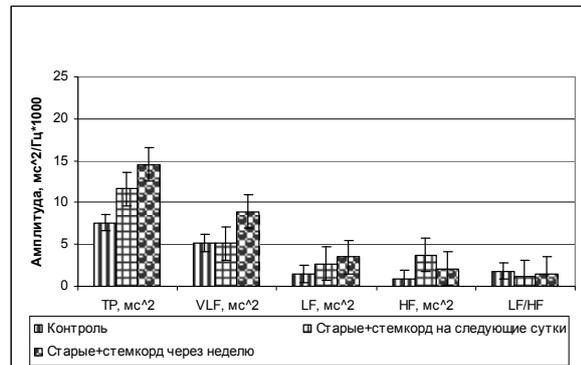


Рис. 2. Показатели спектрального анализа ВСП у старых контрольных и экспериментальных животных на следующие сутки и через неделю после введения препарата "Стемкорд"

ции незначительно возрастала в сравнении с таковыми на следующие сутки после введения (рис. 2).

Ее рост был результатом активации гуморального звена регуляции, что выражается в увеличении удельного веса очень низкочастотных волн (VLF-компонент). В тоже время активность симпатического отдела ВНС практически не менялась, а парасимпатического снижалась. Увеличение удельного веса волн очень низкой частоты можно объяснить гормональными влияниями на миокард, влиянием эндокринных или гуморальных факторов на синусовый узел.

Интересно, что через месяц после введения препарата значения общей спектральной мощности еще более возрастали и существенно превосходили контрольные (рис. 3).

Отмечается значительное повышение активности парасимпатического отдела ВНС и в меньшей степени симпатического отдела.

Сравнивая баланс регуляторных систем у контрольных и экспериментальных животных, а именно гуморального, симпатического и парасимпатического звена, можно четко отследить тенденцию к повышению тонуса парасимпатического отдела ВНС и снижение активности гуморального звена регуляции.

Увеличение общей спектральной мощности за счет активации как парасимпатического, так и симпатического отдела ВНС у старых животных после введения кроветворных стволовых клеток кордовой крови может свидетельствовать о переходе с медленного гуморально-метаболического уровня регуляции на быстрый вегетативный уровень, который не присущий пожилому организму.

### Выводы

1. Стволовые клетки способны значительно повышать адаптационные возможности пожилого организма.

2. Данные спектрального анализа variability сердечного ритма свидетельствуют о подъеме общей спектральной мощности не только за счет активации гуморального звена регуляции, а благодаря повышению активности всех звеньев регуляции.

## Литература

1. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода / В.М.Михайлов // Иваново. – 2002.
2. Писарук А.В. Вариабельность ритма сердца при старении / А.В.Писарук // Нарушения ритма сердца: возрастные аспекты. Матер. I Укр. науч.-практ. конф. с международным участием. Киев, 19-20 октября 2000 г. – К., 2000. – С. 176-182.
3. Сурков К.Г. Доклинические исследования отечественного препарата стволовых клеток пуповинной крови «Криоцел» / К.Г.Сурков, Л.А.Белова, В.К.Красняков // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – № 1 (3). – 2006. – С. 74-76.
4. Швалев В.Н. Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы / В.Н.Швалев, Н.А.Тарский // Кардіологія. – 2001. – № 2. – С. 10-14.

### ДЛЯ ПРЕПАРАТУ СТОВБУРОВИХ ГЕМОПОЕТИЧНИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У СТАРИХ ЩУРІВ

*Л.О.Бабійчук, В.І.Грищенко, Л.В.Бабійчук*

**Резюме.** Встановлено, що гемопоетичні стовбурові клітини кордової крові здатні значно підвищувати адаптаційні можливості людей літнього віку. Підтвердженням цього є дані спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР), які свідчать про підйом загальної спектральної потужності не лише за рахунок активації гуморальної складової регуляції, а й завдяки підвищенню активності всіх складових регуляції.

**Ключові слова:** варіабельність серцевого ритму, вегетативна нервова система, стовбурові гемопоетичні клітини.

### THE EFFECT OF A PREPARATION OF HUMAN CORD BLOOD HEMOPOIETIC STEM CELLS ON SOME INDICES OF VEGETATIVE REGULATION IN AGED RATS

*L.A.Babiuchuk, V.I.Grishchenko, L.V.Babiuchuk*

**Abstract.** It has been established that hemopoietic stem cells of cord blood are capable of a significant increase of adaptation possibilities of an aged organism. A confirmation of this is the data of a spectral analysis of the variability of the cardiac rhythm (VCR), testifying to a rise of total spectral power not only due to the activation of the humoral components of regulation, but due to an increase in the activity of all the regulation links.

**Key words:** variability of cardiac rhythm, vegetative nervous system, hemopoietic stem cells.

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkov)

Рецензент – доц. Р.С.Булик

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P.20-23

Надійшла до редакції 17.08.2009 року

© Л.А.Бабійчук, В.І.Грищенко, Л.В.Бабійчук, 2009

УДК 611.018.5.013.8:615.014.41:547.42

*Л.А.Бабійчук, П.М.Зубов, В.В.Рязанцев, О.Л.Зубова, О.В.Кудокоцева, Т.М.Гурина*

### КОРДОВАЯ КРОВЬ – АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ИСТОЧНИК СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ

Отдел крицитологии и количественной морфологии (руковод. – проф. Л.А.Бабійчук)  
Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

**Резюме.** Разработаны новые эффективные методы выделения и криоконсервирования ядродержащих (CD45<sup>+</sup>), в том числе стволовых (CD34<sup>+</sup>) клеток кордовой крови человека. Оценка структурно-функциональной полноценности и жизнеспособности разных популяций ядродержащих клеток кордовой крови свидетельствует, что данные методы позволяют сохранять до 85 % CD45<sup>+</sup>- клеток и до 98 % CD34<sup>+</sup>- клеток в жизнеспособном состоянии после криоконсервирования. При

этом основные потери CD45<sup>+</sup>- клеток происходят за счет фракции гранулоцитов, а лимфоциты и моноциты сохраняются практически полностью. При анализе изменений липидной асимметрии мембран с помощью аннексинаV обнаружена аналогичная зависимость в дестабилизации клеток.

**Ключевые слова:** кордовая кровь, стволовые клетки, криоконсервирование, жизнеспособность, липидная асимметрия.

© Л.А.Бабійчук, П.М.Зубов, В.В.Рязанцев, О.Л.Зубова, О.В.Кудокоцева, Т.М.Гурина, 2009