

Зиядуллаев Ш.Х.

ПРОДУКЦИЯ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Самаркандский государственный медицинский институт. Узбекистан.

Современные представления об иммунологических аспектах патогенеза аллергических заболеваний, в том числе БА, свидетельствуют о ключевой роли в механизме развития аллергических реакций I типа дисбаланса в системе субпопуляций ТЫ1/ТЫ2-лимфоцитов, опосредованного цитокиновым профилем [1,2,3,4,5]. Две конкурирующие субпопуляции Т-хелперов способны противодействовать дифференцировке и активации альтернативной субпопуляции. Подходы к лечению аллергических заболеваний также заключаются в попытке изменить соотношение между ТЫ1 и ТЫ2-клетками, т.е. подавить созревание ТЫ2-клеток, которые продуцируют цитокины, отвечающие за синтез реагенов В-лимфоцитами (ИЛ-4 и ИЛ-13) и активацию эозинофилов (ИЛ-3, ИЛ-5, GM-CSF, RANTES), инициировать дифференцировку ТЫ1-клеток, что дало бы возможность заблокировать синтез IgE и предотвратить развитие вышеперечисленных реакций и, соответственно, симптомов аллергии [6,9,12]. у-ИФН активирует мононуклеарные фагоциты; повышает экспрессию молекул МНС I и II класса; непосредственно влияет на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов; активирует нейтрофилы и NK-клетки [7,8,10,11,14,15]. Спектр биологического действия ИЛ-6 достаточно широк и реализуется не в увеличении пролиферации клеток-мишеней, а в обеспечении дифференцировки этих клеток на поздних стадиях развития. Являясь костимулятором, данный цитокин подготавливает пролиферативный ответ Т-клеток на митоген или антиген, обеспечивает усиление продукции ИЛ-2 Т-хелперами, распознавшими антиген [13,16,17]. Таким образом совокупность свойств ИЛ-6 и у-ИФН как фактора дифференцировки ставит их в единый ряд с наиболее важными эндогенными регуляторами иммунных и воспалительных процессов в организме.

Цель работы: установить патогенетическую информативность степени продукции конкурирующих цитокинов сыворотки крови INF-у и ИЛ-6 у больных бронхиальной астмой в подростковом возрасте.

Материал и методы. Нами изучены особенности уровня продукции цитокинов INF-у и ИЛ-6 иммунной системы в сыворотке периферической крови у больных бронхиальной астмой в подростковом возрасте. Обследовано 80 подростков и юношей, страдающих бронхиальной астмой в возрасте от 12 до 19 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Больные бронхиальной астмой распределялись по группам согласно международной классификации ВОЗ (Х-пересмотр, МКБ-10) и в соответствии с диагностическими критериями (GINA, 2006г.). Определение уровня INF-у и ИЛ-6 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы для ИФА «ИФА- INF-у - ИЛ-6» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, 2009).

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (М), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (t), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p).

Результаты исследований. Проведенные исследования показали, что у больных бронхиальной астмой в подростковом возрасте наблюдается повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови. Анализ параметров интерферонового статуса у исследуемых подгрупп больных бронхиальной астмой в подростковом возрасте обнаружил низкую продукцию IFN-у иммунокомпетентными клетками.

Таблица 1

Показатели ИЛ-6 и IFN-у больных БА в подростковом возрасте

Группы здоровые общая группа больных БА t p			
ИЛ-6нг/мл	8.6±3.6	24.0±3.8	2.9 p<0.05
INF-у пг/мл	13.9±1.0	7.940.5	5.3 p<0.01

Для уточнения связи и характера продукции ИЛ-6 и IFN-у при изучаемой патологии с клиничко-патогенетическими формами заболевания мы провели сопоставительный анализ. Выявлено, что у подростков, страдающих бронхиальной астмой с преимущественно инфекционными механизмами заболевания имеется тенденция к повышению уровня ИЛ-6 в периферической крови, что отражает выраженность глубины воспаления в этой группе пациентов. У больных с аллергическими механизмами заболевания, наоборот, отмечается некоторое

снижение уровня продукции ИЛ-6, что имеет важное патофизиологическое значение в патогенезе развития БА. Наиболее низкий уровень продукции IFN-у зарегистрирован в группе больных БА в подростковом возрасте с атопической клиничко-патогенетической формой заболевания. Продукция IFN-у иммунокомпетентными клетками при смешанной и инфекционно-зависимой формах БА в подростковом возрасте находилась на одинаково низком уровне достоверно отличаясь от группы практически здоровых подростков.

Таблица 2

Показатели IL-6 и IFN-у в зависимости клинико-патогенетического варианта БА

Группы	СБА	АБА	НБА	P _{2,j}	P _{3,1}	P _{3,2}
IL-6 пг/мл	16,6±1,5	32,1±1,1	37,9±1,3	p<0,01	p<0,01	p<0,05
IFN-у пг/мл	9,0±1,2	4,9±0,2	8,3±1,3	p<0,01	нд	p<0,02

Для уточнения связи и характера уровня продукции IFN-у и IL-6 в сыворотке периферической крови мы провели корреляционный анализ исследованного спектра цитокинов. При корреляционном анализе результатов исследования было выяснено, что показатели концентрации IFN-у и IL-6 в общей группе больных БА в подростковом

возрасте коррелируют отрицательно. В то же время в группе больных с atopической формой БА данные показатели находились в более выраженной отрицательной корреляции. Обнаружена резко положительная корреляция в группе больных со смешанной формой БА в подростковом возрасте.

Таблица 3

Данные корреляционного анализа между параметрами IL-6 и IFN-у иммунного статуса

Показатель	Контроль	Общая группа	СБА	АБА	НБА
IL-6 и IFN-у	0,9	A23	(L67	-0,38	-0,14
P	0,05	0,02	0,01	0,02	0,05

Таким образом, в наших исследованиях выделение клинико-патогенетических групп подтверждается уровнем и спектром регулирующих цитокинов и направленностью иммунного ответа, а именно, у группы с преимущественно инфекционными механизмами превалирует Т1 тип иммунного ответа над Т112, у подростков atopиков достоверно преобладает Th2 звено, а у подростков со смешанным генезом заболевания иммунный ответ развивается по смешанному Т1/Т112-типу.

Результаты проведенной работы имеют значение для практической медицины, поскольку раскрывают существенные патогенетические механизмы развития бронхиальной астмы. Установлено важное практическое значение определения уровней ИЛ-6, ИФН-у как дополнительных дифференциально-диагностических критериев направленности патогенетического процесса при БА в подростковом возрасте.

Выводы

У больных бронхиальной астмой в подростковом возрасте выявляются отчетливые изменения в межклеточном взаимодействии в иммунной системе: достоверное повышение содержания IL-6 участвующего в хронизации воспаления, и наоборот снижение уровня регулятора активности Т1-клеток цитокина IFN-у.

Проведенный анализ соотношения параметров IL-6 и IFN-у, характеризующих состояние про и противовоспалительных цитокинов при БА в подростковом возрасте, позволяет выявить клинико-патогенетические группы с преимущественно инфекционными где превалирует Т1 тип иммунного ответа над Th2, аллергическими где преобладает Т112 звено, и смешанными механизмами генеза заболевания где иммунный ответ развивается по смешанному- Т1/Т112-типу.

Литература

1. Бронхиальная астма¹ под ред. А.Г. Чучалина в 2 томах - М.: Агар. 1997.-Т. I.-С.432.
2. Гельцер Б.И., Просекова Е.В., Деркач В.В., Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Кондрашова Н.М. Система цитокинов и болезни органов дыхания. Владивосток, изд. «Дальнаука». 2005 г. 256 с.
3. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина 1995.240 с.
4. Иммунная система детей и подростков: анатомо-физиологические особенности, нарушения и методы оценки. Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н., Нетесова С.Ю., Иванова К.В. Учебно-методическое пособие. Утверждено ДВ РУМЦ г.Владивостока. Владивосток: Изд-во ДВГТУ. 2007. -118 стр.
5. Ковальчук Л.В., Ганьковская Л. В., Рубакова Э.И. Система цитокинов/-М.:РГМУ.~ 2000.-64 С.
6. Козлов В.А. Возможные направления в решении проблемы классификации иммуномодулирующих препаратов.// Аллергология и иммунология.-2003.-Т.4.№2.-С.15-19.
7. Купаев В.И. Жестков А.В. Состояние системы цитокинов у беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой // Иммунология. - 2003. -№5.-С. 286-289.
8. «Система цитокинов. Теоретические и клинические аспекты» Сборник трудов под ред. В.А.Козлова и С.В.Сенникова. Новосибирск. Наука 2004.19 пл.
9. Соловьева Н.Ю., Сенникова Ю.А., Гришина Л.В., Сенников С.В., Ширинский В.С. Баланс цитокинов в сыворотке крови и некоторые показатели иммунного статуса у больных хроническим бронхитом и рецидивирующей герпетической инфекцией. //Мед. иммунол. - 2003.-№3-4,- Т.5.-С.461-463.
10. Соловьева Н.Ю., Сенникова Ю.А., Гришина Л.В., Старостина Н.М., Сенников С.В., Ширинский В.С. Противовоспалительные и иммуно- регуляторные цитокины у больных с синдромом вторичного иммунодефицита при рецидивирующей герпетической инфекции. // Медицинская иммунология. 2003. т.5. № 5-6. стр. 583-590.
11. Эпидемиология, клинико-иммунологические аспекты аллергических заболеваний респираторного тракта / В.В. Косарев [и др.] - Самара: ИФА-Пресс. 2002. - 144 С.

12. McKenzie GJ. et al. Simultaneous disruption of interleukin (IL)-4 and IL-13 defines individual roles in T-helper cell type 2-mediated responses. *J. Exp. Med.* - 1999. - V. 189. - P. 1565-1572.
13. Prescott S.L. et al. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal Children. *Lancet.* - 1999. - V. 353. - P. 196
14. Gruning G. et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma // *Science.* - 1998. - V. 282. - P. 2261-2263.
15. Durwood B.J. Concomitant problems with asthma // *Ala J. Med. Sci.* - 1985. - V.22. - P. 393-395.
16. Schindler R., Mancilla L., Endres S., Ghorbani R. Clark S.C., Dinarello C.A. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990;75:40—7.
17. Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621—36.

**Зокиров Ф. И.,
Негмаджанов Б. Б.,
Сафаров А. Т.,
Каримова Д.А.**

ВИЗУАЛЬНЫЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ ОТКЛОНЕНИЯ НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ДЕВОЧЕК В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кафедра акушерства и гинекологии ФУВ (зав. - дон. Сафаров А. Т.), акушерства и гинекологии
педиатрического факультета (зав. - проф. Негмаджанов Б. Б.), СамМИ (ректор - проф. Шамсиев А. М.)

Проблема коррекции аномалий женских половых органов находится в числе тех, которые по прошествии ряда лет вновь и вновь привлекают внимание гинекологов и хирургов, так как при этой патологии значительно снижается репродуктивная функция, творческая активность личности и психосексуальная адаптация в обществе, ухудшается качество жизни пациента и является стрессовой ситуацией для родителей [4].

Несмотря на небольшой процент больных с аномалиями развития в популяции, абсолютное их число значительно и в последние годы наблюдается рост данной патологии. Эти пороки не только вызывают нарушения репродуктивной функции, но являются причиной страданий женщины, возникновению семейных и социальных проблем [5].

Особое внимание среди них заслуживают нарушения формирования пола (НФП), ранее известные как двуполость, интерсексуализм, гермафродитизм, в виду отсутствия в доступной нам литературе качественно разработанных исследований и недостаточности на данный момент опубликованных работ имеющих доказательную базу. Имеющиеся протоколы и рекомендации, предложенные многими авторами не всегда удовлетворяют потребность специалистов, так как они не подкреплены рандомизированными контролируемые исследованиями и в большинстве основаны на ретроспективных клинических дескриптивных исследованиях, или же являются мнениями отдельных экспертов в данной области.

Первоначальная неопределенность пола является тревожной и стрессовой ситуацией для родителей. Поэтому требуется ускоренная тщательная оценка и окончательное решение половой принадлежности. Факторы, которые влияют на становление половой принадлежности включают, диагностику, первичный половой статус, доступность медицинских услуг, хирургические возможности, необходимость пожизненной заместительной гормональной терапии, потенциал фертильности, мнение семьи, нередко обстоятельства связанные с культурой общества. [16].

Несмотря на значительные прогрессы в области понимания генетической основы полового развития человека, только в 20 % случаев НФП проводится молекулярная диагностика. В противоположность этому, только 50% 46 ХУ детей с НФП получают

окончательный диагноз. Из-за широкого спектра выводов и диагнозов, невозможно рекомендовать единый протокол оценки и ведения для всех случаев, несмотря на существующие диагностические алгоритмы [16].

Новорожденные с аномалиями половых органов ставят перед родителями множество трудностей касающихся присвоения пола и дальнейшей социальной адаптации. Парадоксален тот факт что сам пациент не участвует в решении таких критических вопросов касающихся ее/его половой принадлежности или же социальной принадлежности. Решение данного вопроса в неонатальном периоде привело к тому, что многие пациенты считают, что решение данного вопроса не должно оставаться за доктором, который не имеет представления о внутренних переживаниях самого пациента. Трудность данного вопроса заключается в том, что в неонатальном периоде никто не может предсказать каким будет половая/социальная принадлежность или же поведенческая принадлежность пациента в будущем. Данная ситуация привело к тому что многие специалисты рекомендовали откладывать присвоение пола до того момента когда пациент будет проявлять более четко ее или его половую принадлежность. [21].

Данный взгляд на проблему привело к разногласиям между специалистами и в 2005 году в консенсусе по проблемам НФП который проходил в Чикаго было принято решение о привилегии присвоения пола в неонатальном периоде, чтобы предотвратить психо - эмоциональные переживания родителей [9].

Касательно времени хирургической коррекции в современной медицине имеются разногласия между специалистами в данной области. Многие хирурги рекомендуют хирургическое лечение в первые 6 месяцев жизни новорожденного. [22].

Данный подход объясняется тем, что в этом периоде под влиянием материнских эстрогенов ткани являются более пластичными и заживляемость послеоперационной раны быстрое, послеоперационные осложнения наблюдаются относительно реже и тем самым требуются минимальное количество повторных хирургических вмешательств (стеноз, рубцовые деформации). Но в то же время имеется другой подход к данной проблеме, особенно популярный в США. который утверждает что любая операция, произведенная в этом периоде нарушает