

О.А. Ошлянська<sup>1</sup>, В.М. Вовк<sup>2</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ<sup>2</sup>ТОВ «ДМЦ «Добробут», Київ

## Особливості функціонування місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

**Мета** — проаналізувати взаємозв'язок між показниками клітинного та гуморального місцевого імунітету, окремими показниками цитокінового профілю у дітей з/без ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ). **Об'єкт і методи дослідження.** Кореляційний та багатофакторний аналіз стану гуморального (імуноферментний аналіз слини) та клітинного (імуноцитохімічне та морфологічне дослідження зішкрябів з піднебінних мигдаликів) імунітету 40 дітей, яких спостерігали в ТОВ «ДМЦ «Добробут». **Результати.** У дітей з клінічними ознаками НДСТ виявлено нижчі рівні у слині інтерлейкіну (ІЛ)-4, -10, імуноглобуліну (Іг) А, компонента комплекменту С3 та вищий рівень ІгG, а також нижчі рівні експресії антигенів до ІгА, маркерів макрофагів CD68, CD16 у зішкрябах із піднебінних мигдаликів порівняно з такими у дітей без ознак НДСТ. Виявлено тісний кореляційний зв'язок між рівнем експресії антигенів до ІгА та вмістом ІгG у слині ( $r=0,50$ ), а також його зворотний зв'язок зі співвідношенням ІЛ-10/(ІгА+ІгG в г/л) ( $r=-0,86$ ), із вмістом ІЛ-4 у слині ( $r=-0,84$ ) та ІЛ-10 у слині ( $r=-0,83$ ), зі співвідношенням цитокінів ІЛ-10/-4 ( $r=-0,53$ ), ІЛ-10/інтерферону- $\gamma$  ( $r=-0,83$ ), компонента комплекменту С3 ( $r=-0,61$ ). **Висновки.** Проведене дослідження показало, що діти з клінічними проявами НДСТ мають знижений потенціал гуморальної ланки місцевого імунітету та приховану недостатність клітинного місцевого імунітету, що потребує додаткової корекції.

**Ключові слова:** діти, недиференційована дисплазія сполучної тканини, місцевий імунітет, цитокіни, імуноглобуліни, піднебінні мигдалики.

### Вступ

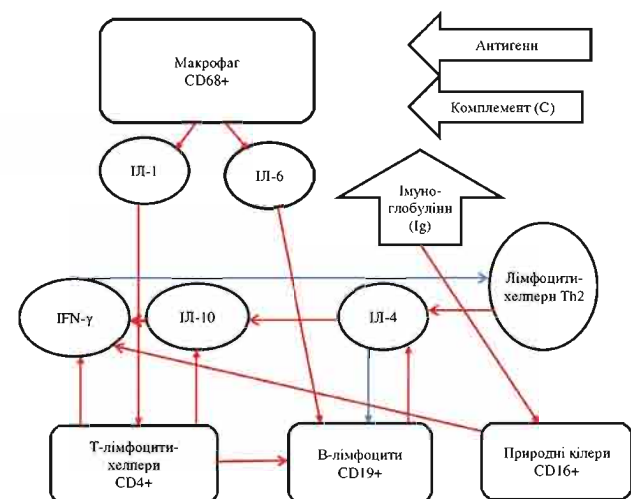
Важливою функцією сполучної тканини в організмі є підтримання імунного гомеостазу. Саме тому науковці приділяють велику увагу вивченню стану імунної відповіді у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ) (Ошлянська О.А., 2007; Кухарська Н.Г., 2011; Прошок Т.Л. і соавт., 2011; Конюшевська А.А., Франчук М.А., 2012; Ошлянська О.А. та співавт., 2017).

Оскільки у дітей з НДСТ перше місце серед усієї патології займають рецидивні респіраторні інфекції, заслуговує на увагу питання вивчення особливостей функціонування імунітету в розвитку гострих респіраторних захворювань у цих дітей.

Особливу увагу привертає стан первинної ланки імунної системи, що відіграє провідну роль при контакті з інфекційними чинниками. Місцевий імунітет є сукупністю реагування всіх імунокомпетентних клітин, що заселяють слизові оболонки: клітин лімфоїдного ряду, макрофагів, нейтрофілів і еозинофілів гранулоцитів, лаброцитів з іншими клітинами сполучної тканини та епітелію (Чернишова Л.І. та співавт., 2001). Специфічні захисні механізми слизових оболонок реалізуються завдяки функціям як імунокомпетентних, так і інших клітин, месенджерів ефектів яких постають імуноглобуліни (Іг) різних класів та секреторні цитокіни, перш за все інтерлейкіни (ІЛ) (Юлиш Е.І., 2010) (рисунк). Оскільки найчастішим місцем репродукції вірусів і бактерій є клітини епітеліальної поверхні дихальної системи, роль місцевого імунітету у формуванні резистентності організму до збудників інфекцій у дитини важко переоцінити.

Протягом останніх років увагу науковців привертає вивчення молекул, які утворюються клітинами для міжклітинного зв'язку та взаєморегуляції їх діяльності, а саме цитокінів (Нестерова І.В. і соавт., 2004; Иванов В.В., Шипилов М.В., 2012; Кириллова Т.В., 2013). Це різноманітні біологічно активні молекули білкової структури, що секретуються клітинами імунної системи при запаленні, гемопоезі тощо (Симбирцев А.С., 2002; Питуліна Ю.Г. і соавт., 2004; Vermejo-Martin J.F. et al., 2007). Вони проявляють свою активність як дистанційно, так і при міжклітинному контакті. Синтезуючись у вогнищі запалення, цитокіни впливають на всіх учасників цього процесу (макрофаги, гранулоцити, фібробласти, Т- і В-лімфоцити), причому в різних випадках одна й та сама мо-

лекула може чинити як пригнічуючу, так і стимулюючу дію. Цитокінова система є саморегулюючою, цей процес відбувається за рахунок постійної кооперації між її компонентами. Домінування клітинної чи гуморальної імунної відповіді залежить від синергізму або антагонізму взаємодії цитокінів у різних випадках. Так, ІЛ-4 у комплексі з інтерфероном (ІFN)- $\gamma$ , ІЛ-10 та ІЛ-2 постає ключовим фактором в ініціації імунної відповіді. Причому розвитку клітинної імунної відповіді сприяє переважання ІЛ-2 та ІFN- $\gamma$  в оточенні Т-лімфоцитів у момент контакту з антигеном, які тоді диференціюються у Т-хелпери 1-го типу (Th1). Переважання ІЛ-4 та -10 призводить до стимуляції синтезу Т-хелперів 2-го типу (Th2) з подальшою секрецією ІЛ-5, -6, -9 та -13, що, у свою чергу, стимулює гуморальну ланку системи імунітету (див. [рисунок](#)). Динамічна рівновага функцій між Th1- та Th2-



**Рисунок.** Схема кооперації основних імунокомпетентних клітин в імунному захисті слизових оболонок (червоним кольором позначена стимулююча, блакитним – пригнічуюча дія)

лімфоцитами зумовлюється взаємосупресорним впливом медіаторів, які синтезуються цими субпопуляціями. Відомо, що між двома субпопуляціями Т-хелперів відношення антагоністичні: так IFN- $\gamma$ , який продукують Th1-лімфоцити, уповільнює проліферацію Th2; а IL-10 з Th2 знижує секрецію цитокинів з Th1-клітин, цитостатичних Т-клітин та природних кілерів (NK-клітин) (Демьянов А.В. і соавт., 2003; Сепиашвили Р.И., 2003; Oppenheim J., Feidman M., 2015).

Функціонально всі частини імунної системи слизової оболонки тісно пов'язані. Ще в кінці 1970-х років висунуто концепцію спільного імунітету слизових оболонок, феномен «солідарності слизових оболонок», суть якого полягає в тому, що, в якому б місці слизової оболонки не відбувся контакт організму з антигеном, інформація про нього пошириться на всі ланки загальної імунної системи слизових оболонок.

Слина — найдоступніший секрет організму для вивчення. Відсутність інвазивного забору цього матеріалу для дослідження робить перспективними скринінгові дослідження в цьому напрямку. Саме тому при дослідженні особливостей місцевого імунітету у дітей з рекурентними респіраторними захворюваннями, зокрема у дітей з ознаками НДСТ, ми вважали доцільним використання слини.

Мета — проаналізувати взаємозв'язок між показниками клітинного та гуморального місцевого імунітету, окремими показниками цитокінового профілю та місцевого клітинного імунітету у дітей з/без ознак НДСТ.

### Об'єкт і методи дослідження

У 40 дітей віком 2–6 років, яких спостерігали в ТОВ «ДМЦ «Добробут» (20 дітей з НДСТ та 20 — без клінічних ознак НДСТ), проведене імуноферментне дослідження змішаної слини. У 20 дітей (7 з НДСТ та 13 — без клінічних ознак НДСТ) проведене імуноцитохімічне та морфологічне дослідження мазків зішкрябів з поверхні піднебінних мигдаликів.

У групу дітей з НДСТ включили діти з наявністю не менше трьох ознак дисплазії сполучної тканини в різних системах організму. Забір нестимульованої змішаної слини та зішкряби з піднебінних мигдаликів у дітей проводили в період відсутності в них респіраторних захворювань та загострень хронічної патології.

Визначення концентрації Ig A та G виконували методом двоступінчатого «сендвіч»-варіанта твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моноклональних специфічних антитіл до Ig фірми ЗАТ «Вектор-Бест» (Російська Федерація). Визначення концентрації IL-4, -10 та IFN- $\gamma$  проводили методом трьохстадійного «сендвіч»-варіанта твердофазного імуноферментного аналізу з використанням відповідних моноклональних антитіл до IL-4 та -10 фірми ЗАТ «Вектор-Бест» (Російська Федерація) (Сенников С.В., Силков А.Н., 2005; Плотникова М.А. і соавт., 2012). Рівень компонента комплементу C3 у змішаній слині визначали твердофазним імуноферментним аналізом за допомогою методу AssayMax Complement C3 ELISA Kit реагентами виробництва компанії «DIACLONE» (Франція) (Growth J.R., 1995). Дослідження препаратів зішкрябів у прохідному світлі проводили на дослідницькому мікроскопі «Olympus BX-51» (Японія).

Імуноцитохімічні методи включали:

- непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення кластерів диференціювання (CD): CD68 (маркер макрофагів) та CD16 (натуральні кілери);
- непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення антигенів до Ig E та A (Тиц Н., 2006).

Аналіз експресії антигенів при проведенні імуноцитохімічних досліджень при визначенні рецепторів до Ig проведений у клітинах багатоядерного плоского епітелію, молекул CD68 та CD16 — у клітинах лімфоїдного ряду, нейтрофілах та макрофагах.

Підрахунок експресуючих клітин проводили в п'яти полях зору при збільшенні у 400 разів, для кожного випадку вираховували середнє значення. Під час морфологічного дослідження розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом у балах — від 0 до 3 балів:

- розповсюдженість: 0 балів — немає забарвлення, 1 бал — <10% позитивно забарвлених клітин, 2 бали — 10–50% позитивно забарвлених клітин, 3 бали — гомогенне забарвлення >50% клітин;

- інтенсивність реакції: 0 балів — немає видимого забарвлення, 1 бал — слабе, 2 бали — помірне, 3 бали — виражене забарвлення.

Усі імуноферментні аналізи проведено в лабораторії «ДІЛА» (Київ). Імуноцитохімічні та морфологічні дослідження проводили в лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (Київ).

Статистичну обробку результатів дослідження проведено за допомогою пакета програм «Microsoft Excel».

### Результати та їх обговорення

Результати проведеного аналізу вмісту окремих показників місцевого гуморального імунітету в обстежених дітей свідчать про наявність відмінностей у групах спостереження (таблиця).

За результатами імуноферментного аналізу відзначено нижчі рівні IL-4 та -10, IgA, компонента комплементу C3 у змішаній слині та вищий рівень IgG у дітей з НДСТ порівняно з такими у дітей без ознак НДСТ. Вміст IFN- $\gamma$  у дітей з НДСТ суттєво не відрізнявся від значення у дітей без НДСТ. При цьому в них виявлено і меншу експресію IgA, CD68 та CD16 на імунокомпетентних клітинах зішкрябів з мигдаликів та більшу експресію антигенів до IgE.

Клітинний та гуморальний імунітет тісно взаємопов'язані й діють у функціональному взаємозв'язку. Їх злагоджена робота має на слизових оболонках одну цілеспрямованість — захист організму людини від проникнення вірусів і бактерій. Ця тенденція чітко простежується під час аналізу і клітинного та гуморального імунітету. Так, при проведенні цитохімічного, морфологічного та імуноферментного аналізу виявлено, що показники гуморального та клітинного місцевого імунітету нижчі у групі дітей з клінічними проявами НДСТ, що може сприяти частішій захворюваності дітей цієї групи на респіраторну патологію.

Під час проведення рангового кореляційного аналізу виявлено щільні кореляційні зв'язки між рівнем експресії антигенів до IgA та вмістом IgG у слині ( $r=0,50$ ), а також його зворотний зв'язок зі співвідношенням IL-10/(IgA + IgG в г/л) ( $r=-0,86$ ). Можна припустити, що підвищення експресії рецепторів до Ig A на імунокомпетентних клітинах мигдаликів внаслідок надмірної стимуляції інфекційними антигенами призводить до активації системної імунної відповіді та підвищення дифузії Ig із сироватки крові до слини. Їх зростання шляхом негативного зворотного зв'язку пригнічує викид IL-10, що спричиняє обмежену місцеву імунну відповідь.

Порушення цих процесів при НДСТ підтверджується різним значенням кореляційних показників у групі дітей з/без НДСТ.

Виявлений зворотний кореляційний зв'язок експресії антигенів до IgA з вмістом IL-4 у слині ( $r=-0,84$ ) та IL-10 у слині ( $r=-0,83$ ) підтверджує компенсаторну роль зазначених IL в імунній відповіді: надмірна продукція IL-10 та -4 за принципом негативного зворотного зв'язку здатна обмежувати активацію В-лімфоцитів, продукцію Ig та їх взаємодію з рецепторами, що необхідно для припинення запального процесу. Відзначимо, що ці кореляційні зв'язки були такі високі лише у групі дітей з НДСТ.

Також у групі дітей з НДСТ ступінь експресії рецепторів до IgA певною мірою залежить від співвідношення цитокинів IL-10/IL-4 ( $r=-0,53$ ), IL-10/IFN- $\gamma$  ( $r=-0,83$ ), що свідчить про провідну роль саме IL-10 у зменшенні експресії рецепторів до секреторного IgA на імунокомпетентних клітинах мигдаликів.

Підвищення вмісту компонента комплементу C3 у слині також призводить до зменшення експресії IgA на імунокомпетентних клітинах мигдаликів у дітей з НДСТ ( $r=-0,61$ ), що відображає іншу важливу роль механізмів неспецифічного імунного захисту — зростання опсонізації та фагоцитозу патогенів компенсує недостатню ефективність специфічної місцевої імунної відповіді.

Значення макрофагів для активації гуморальної імунної відповіді при НДСТ підтверджує і виявлені кореляційні зв'язки між рівнем експресії CD68 і вмістом IL-4 ( $r=0,50$ ) та співвідношеннями IL-4/IgA ( $r=0,63$ ), IgG/IgA ( $r=0,58$ ).

Активация нейтрофілів також сприяє посиленню гуморального імунітету: коефіцієнт кореляції між рівнем експресії CD16 та вмістом IgG у слині обстежених дітей сягає 0,57, між вираженістю експресії CD16 та співвідношенням IgG/IgA становить 0,51 у групі дітей з НДСТ. Навпаки, у дітей без НДСТ відзначено пряму кореляційну залежність між рівнем експресії CD16 та співвідношенням IgG/IgA ( $r=0,50$ ).

Таблиця. Окремі показники місцевого імунітету у дітей з НДСТ (M±m)

Показник	Значення показника у групах дітей		
	всі	з НДСТ	без НДСТ
ІЛ-4 у слині, пг/мл	0,51±0,06	0,43±0,04*	0,58±0,08
ІЛ-10 у слині, пг/мл	8,52±2,46	7,21±2,25	9,82±2,66
IgA у слині, МО/мл	13,36±3,41	10,85±1,28	15,87±5,53
IgG у слині, МО/мл	54,86±18,23	132,43±19,67**	97,29±16,78
IFN-γ у слині, пг/мл	4,89±0,12	5,00±0,01	4,77±0,23
С3-компонент системи комплементу в слині, мкг/мл	4,19±0,39	2,34±0,53*	6,03±0,25
ІЛ-10/ІЛ-4 у слині	23,32±7,05	24,83±9,27	21,81±4,83
ІЛ-4/IgA у слині (г/л)	0,34±0,03	0,53±0,01*	0,14±0,04
ІЛ-10/IFN-γ у слині	1,77±0,43	1,44±0,45	2,09±0,41
ІЛ-10/(IgA + IgG в г/л) у слині	0,24±0,10	0,21±0,12	0,27±0,08
IgG/IgA у слині	9,72±1,84	13,41±1,53	6,02±2,14
Кількість клітин з експресією CD-68 на мигдаликах, балів	19,43±0,06	16,50±0,05*	22,35±0,07
Кількість клітин з експресією CD-16 на мигдаликах, балів	8,32±0,03	6,60±0,03	10,04±0,03
Кількість клітин з рецептором IgA, балів	1,73±0,26	1,25±0,22	2,20±0,30
Кількість клітин з рецептором IgE на мигдаликах, балів	1,19±0,12	2,02±0,18**	0,36±0,05

\*Різниця вірогідна порівняно з дітьми без НДСТ (p<0,05); \*\*різниця вірогідна порівняно з дітьми без НДСТ (p<0,1).

З іншого боку, прорив місцевого захисту і посилення системної гуморальної імунної відповіді пригнічує як активацію макрофагів на мигдаликах (зворотний зв'язок між IgA та експресією CD-68 ( $r=-0,62$ )) у дітей з НДСТ, так і нейтрофілів (зворотний зв'язок між співвідношенням ІЛ-10/ІЛ-4 та експресією CD16 ( $r=-0,50$ )) у дітей без НДСТ).

Цікавим стало виявлення у дітей з НДСТ прямої залежності ступеня експресії антигенів до IgE на клітинах багатоядерного плоского епітелію мигдаликів від рівня загального IgG ( $r=0,66$ ) у змішаній слині, чого не спостерігали в групі дітей без клінічних проявів НДСТ. Отримані результати можуть свідчити, що зменшення протиінфекційної відповіді у дітей з НДСТ спричиняє розвиток субклінічної сенсibiliзації організму природними інфекційними антигенами та алергенами і потенційно підвищує ризик розвитку алергічної патології, перебіг якої часто відбувається під маскою інфекційних процесів і хибно підвищує загальну захворюваність у дітей з НДСТ.

Проте проведений ранговий кореляційний аналіз у групі дітей без НДСТ виявив прямий кореляційний зв'язок між рівнем експресії антигенів CD16 та рівнем компонента С3 ( $r=0,52$ ), вмістом загального IgA ( $r=0,52$ ), коефіцієнтами співвідношення ІЛ-10/ІЛ-4 ( $r=0,50$ ), ІЛ-10/IFN-γ ( $r=0,53$ ). Так, навпаки, виявлено обернену пропорційний зв'язок між рівнем експресії антигенів до CD68 та ІЛ-10 ( $r=-0,85$ ), рівнем загального IgA ( $r=-0,50$ ), коефіцієнтами співвідношення ІЛ-10/(IgA + IgG в г/л) ( $r=-0,51$ ), ІЛ-10/IFN-γ ( $r=-0,88$ ). Цих закономірностей у дітей з НДСТ не виявлено.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що у дітей з НДСТ відбуваються суттєві взаємопов'язані зміни в усіх ланках місцевого імунітету, що може сприяти персистенції патогенів, колонізації ними носоглотки, послабленню презентації антигенів та формуванню системної імунної відповіді, підвищенню ризику сенсibiliзації організму.

## Висновки

1. У дітей з клінічними ознаками НДСТ відзначено нижчі рівні у слині ІЛ-4, ІЛ-10, IgA, компонента комплементу С3 та вищий рівень IgG, а також нижчі рівні експресії антигенів до IgA, маркерів макрофагів CD68, CD16 у зішкрябах із піднебінних мигдаликів порівняно з такими у дітей без ознак НДСТ.

2. Зазначені показники взаємопов'язані між собою і відображають компенсаторну реакцію імунної системи у дітей з НДСТ, що, з одного боку, може бути спричинено мембранним диморфізмом, з іншого — вищою захворюваністю при НДСТ.

3. Найбільш очевидними є кореляційні зв'язки між рівнем експресії антигенів до IgA та вмістом IgG у слині ( $r=0,50$ ), а також його зворотний зв'язок із співвідношенням ІЛ-10/(IgA+IgG в г/л) ( $r=-0,86$ ), вмістом ІЛ-4 у слині ( $r=-0,84$ ) та ІЛ-10 у слині ( $r=-0,83$ ) зі співвідношенням цитокінів ІЛ-10/ІЛ-4 ( $r=-0,53$ ), ІЛ-10/IFN-γ ( $r=-0,83$ ), компонента комплементу С3 ( $r=-0,61$ ), що відображає взаємозумовленість різних механізмів імунного захисту у дітей з НДСТ.

4. Незбалансоване посилення системної протиінфекційної імунної відповіді при НДСТ сприяє посиленню експресії рецепторів до IgE, що свідчить і про підвищений ризик розвитку алергічних захворювань у цих дітей та потребує подальшого дослідження.

## Список використаної літератури

- Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. (2003) Диагностическая ценность исследований уровня цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление, 2(3): 20–33.
- Иванов В.В., Шипилов М.В. (2012) Исследование концентрации цитокинов, вырабатываемых Th<sub>2</sub>-лимфоцитами, у больных парагриппом. В кн.: Медицина: вызовы сегодняшнего дня. Материалы Междунар. науч. конф., июнь 2012 г., Челябинск, с. 39–41.
- Кириллова Т.В. (2013) Показатели цитокинового профиля у больных лимфомами. БМИК, 3: 525.
- Коновалова А.А., Франчук М.А. (2012) Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты. Здоровье ребенка, 7(42): 46–48.
- Кухарська Н.Г. (2011) Імунологічні особливості дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та шляхи до їх імунореабілітації. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Київ, 23 с.
- Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. (2004) Интерферон- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. Москва, 160 с.
- Ошлянская О.А. (2007) До питання про роль місцевого специфічного імунітету у формуванні аутоімунної патології у дітей з вродженою недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Перинатол. педіатр., 4: 81–84.
- Ошлянская О.А., Задорожна Т. Д., Пустовалова О.І., Вовк В.М. (2017) Деякі особливості місцевого клітинного імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Совр. педіатр., 5(85): 26–33.
- Плотникова М.А., Клотченко С.А., Егоров В.В. и др. (2012) Применение твердофазного иммуноферментного анализа в формате микрочипа для количественного определения уровня цитокинов. Мед. иммунол., 14(4–5): 415–418.
- Пругулина Ю.Г., Криворучко И.В., Шенцова В.В. и др. (2004) Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний. Здоровье ребенка, 1(2): 54–61.
- Процок Т.Л., Чирка О.В., Суркова Н.М. и др. (2011) Особенности клинического течения бронхиальной астмы и atopического дерматита, ассоциированных с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Перинатол. педіатр., 2(46): 113–115.
- Сенников С.В., Силков А.Н. (2005) Методы определения цитокинов. Цитокины и воспаление, 4(1): 22–27.
- Сепиашвили Р.И. (2003) Функциональная система иммунного гомеостаза. Аллергол. иммунол., 4(2): 5–14.
- Симбирцев А.С. (2002) Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление, 1: 9–17.
- Тиц Н. (2006) Клиническое руководство по лабораторным тестам. Лабинформ, Москва, 960 с.
- Чернишова Л.І., Синяченко В.В., Науменко Н.В. (2001) Мукозальний імунітет та його корекція при інфекціях верхніх дихальних шляхів. Перинатол. педіатр., 3: 76–79.
- Юлиш Е.И. (2010) Факторы местного иммунитета при респираторных инфекциях и методы их активации. Здоровье ребенка, 5(26): 36–42.
- Vermejo-Martín J.F., Garcia-Arevalo M.C., De Lejarazu R.O. et al. (2007) Predominance of Th<sub>2</sub> cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children. Eur. Cytokine Netw, 18(3): 162–167.
- Crowther J.R. (1995) The ELISA Guidebook. Humana Press Inc., 218 p.
- Oppenheim J., Feldman M. (2000) Cytokine Reference. A Compendium of Cytokines and Other Mediators of Host Defense. Academic Press, London.

## Особенности функционирования местного иммунитета у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Е.А. Ошлянская, В.Н. Вовк

**Резюме.** Цель — проанализировать взаимосвязь между показателями клеточного и гуморального местного иммунитета, отдельными показателями цитокинового профиля у детей с/без недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). **Объект и методы исследования.** Корреляционный и многофакторный анализ состояния гуморального (иммуноферментный анализ слюны) и клеточного (иммуноцитохимическое и морфологическое исследование соскобов с небных миндалин) иммунитета 40 детей, которых наблюдали в ООО «ДМЦ «Добробут». **Результаты.** У детей с клиническими признаками НДСТ отмечены более низкие уровни в слюне интерлейкина (ИЛ)-4 и -10, иммуноглобулина (Ig) A, компонента комплимента C3 и более высокий уровень IgG, а также более низкие уровни экспрессии антигенов к IgA, маркеров макрофагов CD68, CD16 в соскобах с небных миндалин по сравнению с таковыми у детей без признаков НДСТ. Выявлена тесная корреляционная связь между уровнем экспрессии антигенов к IgA и содержанием IgG в слюне ( $r=0,50$ ), а также обратная связь с соотношением ИЛ-10/(IgA+IgG в г/л) ( $r=-0,86$ ), содержанием ИЛ-4 в слюне ( $r=-0,84$ ) и ИЛ-10 в слюне ( $r=-0,83$ ), соотношением цитокинов ИЛ-10/ИЛ-4 ( $r=-0,53$ ), ИЛ-10/IFN- $\gamma$  ( $r=-0,83$ ), компонентом комплимента C3 ( $r=-0,61$ ). **Выводы.** Проведенное исследование показало, что дети с клиническими проявлениями НДСТ имеют сниженный потенциал гуморального звена местного иммунитета и скрытую недостаточность клеточного местного иммунитета, что требует дополнительной коррекции.

**Ключевые слова:** дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, местный иммунитет, цитокины, иммуноглобулины, небные миндалины.

## Features of functioning of local immunity in children with undifferentiated connective tissue dysplasia

O.A. Oshlyanskaya, V.M. Vovk

**Summary.** Aim — to analyze the relationship between the indices of cellular and humoral local immunity, individual indices of the cytokine profile in children with and without undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). **Object and methods.** Correlation and multifactorial analysis of the state of humoral immunity (immunoenzymatic analysis of saliva) and cellular immunity (immunocytochemical and morphological study of scrapings from palatine tonsils) in 40 children, which are observed at the medical center «Dobrobut». **Results.** The lower levels in the saliva of IL-4, IL-10, IgA, component of complement C3 and a higher level of IgG, as well as lower levels of expression of antigens to IgA, markers of macrophages CD68, CD16 in scrapings from palatine tonsils were noted in children with clinical signs of UCTD. There was a close correlation between the level of expression of antigens to IgA and IgG content in saliva ( $r=0.50$ ), as well as its feedback with the ratio IL-10/(IgA + IgG in g/l) ( $r=-0.86$ ), with the content of IL-4 in saliva ( $r=-0.84$ ) and IL-10 in saliva ( $r=-0.83$ ), with the ratio of cytokines IL-10/IL-4 ( $r=-0.53$ ), IL-10/IFN- $\gamma$  ( $r=-0.83$ ), the complement component C3 ( $r=-0.61$ ). **Conclusions.** The study showed, that children with clinical manifestations of UCTD have a reduced potential of the humoral link of local immunity and latent insufficiency of cellular local immunity, which requires additional correction.

**Key words:** children, undifferentiated connective tissue dysplasia, local immunity, cytokines, immunoglobulins, palatine tonsils.

### Адреса для листування:

Вовк Вікторія Миколаївна  
02068, Київ, вул. Драгоманова, 21А  
ТОВ «ДМЦ «Добробут»  
E-mail: v.vovk@bigmir.net

Держано 10.04.2018

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Новый метод снижает риск суицидального мышления

#### Актуальность

Суицидальное мышление может отличать развитие различных психических заболеваний, включая посттравматическое стрессовое расстройство, биполярное аффективное расстройство, шизофрению, а также пограничное расстройство личности. По известным статистическим оценкам, около 90% лиц, совершивших суицид, имели те или иные указанные психические нарушения.

В большинстве случаев медикаментозное лечение и психотерапия рассматриваются как эффективное терапевтическое сочетание. Тем не менее до настоящего времени существует настоятельная необходимость в поиске альтернативных методов лечения, которые бы располагали потенциалом специфического и быстрого модулирования когнитивных тенденций, отличающих суицидальное мышление таких пациентов.

Одним из терапевтических методов, применяемых в указанном направлении психиатрической помощи, является электросудорожная терапия (ЭСТ). Однако показание к применению данного метода ограничены, в том числе учитывая возможность развития неблагоприятных когнитивных эффектов, ассоциированных с лечением. Так, менее 1% пациентов с резистентными к терапии формами клинической депрессии назначается ЭСТ.

Резистентность к терапии при установленном диагнозе клинической депрессии определяется в ситуациях, при которых пациенты не ощущают уменьшения выраженности проявлений состояния после подбора и назначения по меньшей мере двух препаратов группы антидепрессантов. По данным статистики, у 40% лиц с установленным диагнозом клинической депрессии отмечается резистентное к терапии течение заболевания.

В отдельных исследованиях ранее установлена эффективность применения такого метода, как повторная транскраниальная магнитная стимуляция (пТМС).

### Материалы и результаты исследования

В новой работе, опубликованной в издании «The Journal of Clinical Psychiatry» 17 апреля 2018 г., ученые подтвердили эффективность применения пТМС у лиц с резистентной к терапии клинической депрессией, что характеризовалось снижением риска суицидального мышления. В частности, 40% участников исследования отмечали, что у них больше не возникает суицидальных мыслей. В ходе исследования авторы объединили данные двух опубликованных проспективных рандомизированных контролируемых исследований по применению пТМС в области дорсолатеральной префронтальной коры у пациентов с резистентной к терапии клинической депрессией. Проведен сравнительный анализ влияния двусторонней, левосторонней и ложной пТМС на профиль суицидальных мыслей, оцениваемый по шкале Гамильтона для оценки уровня депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, N=156).

По итогам анализа выявлена корреляция между изменением профиля суицидального мышления и степенью тяжести депрессии ( $r=0,38$ ,  $p<0,001$ ). Двусторонняя методика применения пТМС превосходила ложную пТМС в отношении снижения риска суицидальных идей у пациентов с резистентной к терапии клинической депрессией. При этом установлено, что лишь незначительная часть сокращения суицидальных идей объяснялась уменьшением депрессивных симптомов.

### Выводы

В целом, по мнению авторов, полученные данные могут свидетельствовать о том, что суицидальные идеи могут рассматриваться как специфический целевой конструкт для терапевтического назначения пТМС.

Centre for Addiction and Mental Health (2018) Brain stimulation reduces suicidal thinking in people with hard-to-treat depression: Findings indicate promising directions to prevent suicide across mental illnesses. ScienceDaily, May 3.

Weissman C.R., Blumberger D.M., Brown P.E. et al. (2018) Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation decreases suicidal ideation in depression. J. Clin. Psychiatry, Apr. 17 [Epub. ahead of print].

Наталья Савельева-Кулик