

Резюме

Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Терешин В.О., Быкадоров В.И.
Динаміка показників фагоцитарної активності моноцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит при лікуванні імунотропним препаратом циклофероном.

Досліджували вплив імуноактивного препарату циклоферону (Цф) на показники фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) в фазі помірного загострення або нестійкої ремісії. Включення до комплексу лікування хворих на НАСГ Цф сприяло нормалізації показників ФАМ. У хворих групи зіставлення динаміка підвищення ФАМ була суттєво менше виражена. Виходячи з цього можна вважати включення Цф до комплексу лікування хворих на НАСГ патогенетично обґрунтованим.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, фагоцитарна активність моноцитів, циклоферон, лікування.

Резюме

Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Терешин В.А., Быкадоров В.И.
Динамика показателей фагоцитарной активности моноцитов у больных неалкогольным стеатогепатитом при лечении иммуно-тропным препаратом циклофероном.

Исследовали влияние иммуноактивного препарата циклоферона (Цф) на показатели фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в фазе умеренного обострения или нестойкой ремиссии. Включение в комплекс лечения больных НАСГ Цф способствует нормализации показателей ФАМ. У больных группы сопоставления динамика повышения показателей ФАМ была существенно менее выражена. Исходя из этого, можно считать включение Цф в комплекс лечения больных НАСГ патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, фагоцитарная активность моноцитов, циклоферон, лечение.

Summary

Knyazevich V.M., Frolov V.M., Tereshin V.O., Bykadorov V.I. Dynamics indexes of phagocytic activity monocites at the patients with unalcoholic steatohepatitis at treatment of immunotropic preparation cycloferon.

In this work probed influence of immunoactive preparation cycloferon at his plugging in complex therapy of unalcoholic steatohepatitis (NASH) in the phase of the moderate intensifying or by on the indexes of phagocytic activity of monocytes (PAM). Plugging in the complex of treatment of patients of NASH of immunoactive preparation of cycloferon is instrumental in the increase of indexes of FAM to the low bound of norm. For the patients of group comparison of loud speaker of increase of indexes of PAM was considerably less than expressed, therefore after completion of course of treatment for patients from this group the decline of phagocytic index.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, phagocytic activity of monocytes, cycloferon, treatment.

Рецензенти: д.мед.н., проф. І.В. Лоскутова
д.мед.н., проф. Г.Д. Фадєєнко

УДК 616.441 - 006.5: 612.017.1

СОСТОЯНИЕ КЛЕТЧНОГО АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ю.Ю. Кулагина

Крымский государственный медицинский университет
им. С. И. Георгиевского (Симферополь)

Введение

ДТЗ - наиболее распространённое заболевание среди больных не только щитовидной железой (ЩЖ), но и всей эндокринной системы, которым страдает до 1% популяции. Заболевание составляет до 80% всех случаев гиперфункции ЩЖ [1,3]. Этиология ДТЗ не может считаться окончательно выясненной, но в патогенезе этого заболевания ведущая роль, несомненно, принадлежит нарушениям иммунной системы [Фадеев В.В., 2006]. Механизм нарушения иммунной системы при ДТЗ является актуальным предметом исследований в эндокринологии, иммунологии и других медико-биологических дисциплинах. [Балаболкин М. И., 1986].

С позиций поиска одного из интегральных механизмов дисбаланса иммунитета при ДТЗ наше внимание привлёк эндотоксин (ЭТ) грамотрицательной флоры кишечника. В физиологических условиях ЭТ постоянно всасывается из кишечника и поступает в печень. Физиологический эндотоксиновый стимул необходим организму для формирования иммунной системы пищеварительного тракта, а также иммунной реактивности организма в целом. В то же время доказано, что эндотоксемия способствует активации цитокинового каскада. Развитию системной эндотоксемии способствуют, прежде всего, повреждение слизистой кишечника, дисбактериозы кишечника, при которых увеличивается в организме общее количество грамотрицательных бактерий [8]. Известно, что при диффузном токсическом зобе желудочно-кишеч-

ный тракт поражается у 30-60% больных [Гребнева О.П., Анчикова Л.И., 2001]. Изменения аппетита у больных связывают с нарушениями секреции желудочного сока (в начале заболевания повышена, а в дальнейшем снижена). В легких случаях заболевания может отмечаться частый (2-3 раза в день) оформленный стул. По мере нарастания тяжести заболевания, стул становится неоформленным, возможна диарея, которая, как правило, не сопровождается ни болями, ни тенезмами. При исследовании микрофлоры толстого кишечника у больных ДТЗ наблюдается снижение популяционного уровня и коэффициента количественного доминирования у бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков, то есть у основных представителей автохтонной облигатной микрофлоры кишечника, которая формирует колонизационную резистентность слизистой оболочки толстой кишки. Такие изменения способствуют контаминации полости толстой кишки патогенными (гемолитическими) ешерихиями, условно патогенными энтеробактериями (цитробактером, энтеробактером, гафниями), стафилококками и дрожжеподобными грибами рода *Candida*, которые в полости толстой кишки достигают высокого популяционного уровня [Маковийчук А.А., Пашковская Н. В., 2003].

Липополисахарид (ЛПС) может связываться с различными клетками макроорганизма, что обусловлено сродством его фрагмента (липида А) к биологическим мембранам клеток. Он может непосредственно взаимодействовать с липидными компонентами мембран, встраиваться в мембраны и тем самым нарушать их функции, тем не менее на поверхности клеток макроорганизма имеются и специфичные для эндотоксина белковые рецепторы CD14, CD18, CD54, Tol-рецепторы и другие, причем функции этих рецепторов различны. При взаимодействии с рецепторным белком CD18 эндотоксин не вызывает активацию лейкоцитов. Эндотоксин связывается также с LBP-белком (lipopolysaccharid binding protein) плазмы крови, затем в комплексе с этим белком взаимодействует с рецептором CD14 на поверхности клетки, что ведет к активации лейкоцитов [4,5,9].

Решающую роль в распознавании ЭТ грамнегативной бактерии и бактериальной ДНК играют CD14 рецепторы на клетках моноцитарно-макрофагального ряда [Sylvette Bas, 2004;

Kawanaka N et al, 2002], которые, не имея внутрицитоплазматического домена, передают сигнал Toll-like рецепторам, преимущественно TLR4 и TLR9 типа [Симбирцев А.С., 2005]. Toll-like рецепторы входят в суперсемейство интегральных мембранных гликопротеинов I типа, которые экспрессируются на антиген-презентирующих клетках, включая макрофаги и дендритные клетки, и играют решающую роль в распознавании микробных компонентов, называемых патогенно-ассоциированной молекулярной моделью (pathogen-associated molecular patterns) [Дранник Г.Н., 2006; Abdollahi-Roodsaz S, 2007]. В процессе распознавания, TLR могут индуцировать продукцию цитокинов и повышать регуляцию ко-стимуляционных молекул, экспрессируемых на антиген-презентирующих клетках, предоставляя возможность клеткам активировать адаптивный (приспособительный) иммунный ответ. TLR, сигнализируя, активируют дендритные клетки к секреции провоспалительных цитокинов и повышают регуляцию ко-стимуляционных молекул экспрессии [Mark A Wallet et al. 2005; Tsuneyasu Kaisho et al., 2002]. Распознавание этих структур активирует фагоцитарную активность дендритной клетки, которая захватывает антиген и перерабатывает (процессирует) его [Дранник Г.Н., 2006; Eun-Kyu Lee et al., 2005; Kawanaka N et al, 2002].

Активированные липополисахарид-связывающим белковым комплексом, мононуклеарные фагоциты продуцируют фактор некроза опухоли, который в свою очередь индуцирует синтез интерлейкина-1. Фактор некроза опухоли и интерлейкин-1 действуют на эндотелиальные клетки, продуцирующие интерлейкин-6, интерлейкин-8 и адгезивные молекулы. Первичное высвобождение эндотоксина приводит к цитокиновому каскаду. Цитокиновый каскад активирует высвобождение провоспалительных цитокинов макрофагов и повышает эндотелиальную адгезию молекул для лейкоцитов, усиливая комплемент-опосредованную реакцию нейтрофилов. Сами макрофаги являются альтернативным источником кислородных радикалов, протеаз, метаболитов арахидоновой кислоты, фактора активации тромбоцитов и цитокинов, усиливающих воспаление. Первичное высвобождение липополисахарида приводит к цитокиновому

каскаду, который, вероятно, направлен на усиление местной воспалительной реакции и усиливает клиренс инфекции [6].

Целью настоящей работы было изучение состояния рецепторного аппарата клеток к эндотоксину у больных диффузным токсическим зобом в зависимости от степени тяжести и длительности течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследовано 56 пациентов ДТЗ (45 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 22 до 68 лет и длительностью заболевания от 1 месяца до 10 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в эндокринологическом отделении КРУ клинической больницы им. Н. А. Семашко. Диагноз ДТЗ устанавливали согласно классификации, принятой в Украине [2,7].

Все пациенты в зависимости от степени тяжести и длительности течения заболевания были разделены на 5 групп: 1-ю группу составили больные с впервые выявленным ДТЗ средней степени тяжести (n=20), 2-ю группу - пациенты с впервые выявленным ДТЗ тяжелой степени (n=8), 3-я группа представлена больными, страдающими ДТЗ до 5 лет и средней степенью тяжести ДТЗ (n=14), 4-ю группу составляли больные ДТЗ тяжелой степени и длительностью заболевания до 5 лет (n=6), в 5-ю группу входили больные с ДТЗ средней степени тяжести и длительностью заболевания более 5 лет (n=8). Обследование больных проводили на 2-ой день пребывания в стационаре.

Материалом исследования служила периферическая кровь, которую получали при поступлении больного на стационарный этап лечения. Экспрессия рецепторов на мембранах клеток изучалась с помощью двухцветного иммунофлуоресцентного анализа, принцип которого заключается в одновременном окрашивании клеток двумя реагентами различной специфичности, конъюгированными с разными флюорохромами. Использовались два вида конъюгатов: ЛПС-FITC и анти-CD14-PE. Моноциты и гранулоциты способны одновременно связывать как конъюгат ЛПС-FITC, так и анти-CD14-PE. Последний связывается с рецепторами CD14, которые в свою очередь с высокой плотностью экспрессируются моноцитами, тогда как на гранулоцитах уровень их экспрессии значительно ниже. Основной вклад

в связывание конъюгата ЛПС-FITC вносят SR-A и, возможно, некоторые другие типы рецепторов к ЛПС. Поскольку экспрессируемые гранулоцитами SR-A принимают непосредственное участие в элиминации и клиренсе ЛПС, оценка ЛПС-связывающего потенциала гранулоцитов может служить, на наш взгляд, важным диагностическим и прогностическим показателем при заболеваниях, связанных с риском развития эндотоксиновой агрессии.

Для сравнительного анализа полученных результатов изучено состояние клеточного антиэндотоксинового иммунитета в группе здоровых доноров (контрольная группа - 10 здоровых доноров), соотносимых с больными ДТЗ по полу и возрасту.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.

Полученные результаты и их обсуждение

Данные о состоянии клеточного антиэндотоксинового иммунитета у больных ДТЗ в зависимости от степени тяжести и длительности течения заболевания представлены в таблице 1.

Из результатов исследований, представленных в таблице 1, видно, что у больных ДТЗ средней степени тяжести и длительностью заболевания до 5 лет экспрессия CD14 рецепторов на моноцитах периферической крови увеличена в 1,5 раза по сравнению с величиной этого показателя в группе здоровых доноров ($p < 0,05$). Уровень ЛПС-FITC рецепторов на моноцитах периферической крови также достоверно повышен в 1,4 раза в данной клинической группе ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в группе доноров.

В остальных группах количество рецепторов на моноцитах и гранулоцитах достоверно не отличалось от группы доноров.

"Нормальный" как в группе с тяжелым течением ДТЗ и повышенный при среднетяжелом течении заболевания уровень экспрессии рецепторов к эндотоксину на мононуклеарных фагоцитах являются, с нашей точки зрения, отражением высокой готовности иммунной системы к ответу на липополисахарид кишечной палочки. Учитывая потенциальную возможность истощения системного и мукозального антиэндотоксинового иммунитета в процессе заболевания, эндотоксиновый стимул на соответствующие рецепторы может существен-

но усиливаться. Кроме этого, "нормальный" уровень рецепторов к эндотоксину при тяжелом течении ДТЗ может быть связан как с генетическим полиморфизмом этих рецепторов и толл-лайн рецепторов передающих сигнал в клетку, так и с прямым токсическим влиянием медикаментозной терапии на дынные фагоцитарные клетки.

Таблица 1

Экспрессия CD14 и ЛПС-FITC рецепторов на моноцитах и гранулоцитах периферической крови у больных ДТЗ в зависимости от степени тяжести и длительности течения заболевания

| Группы | Моноциты CD14 | Гранулоциты CD14 | Моноциты ЛПС-FITC | Гранулоциты ЛПС-FITC |
|---|---------------|------------------|-------------------|----------------------|
| Впервые выявленный ДТЗ средней степени тяжести, n=20 | 19,98±1,59 | 0,88±0,05 | 2,07±0,12 | 1,15±0,06 |
| Впервые выявленный ДТЗ тяжелой степени, n=8 | 24,17±4,21 | 1,05±0,18 | 2,26±0,28 | 1,32±0,12 |
| ДТЗ средней степени тяжести и длит-ью заб-ия до 5 лет, n=14 | 26,7±2,9* | 0,98±0,05 | 2,74±0,3* | 1,2±0,05 |
| ДТЗ тяжелой степени и длит-ью заб-ия до 5 лет, n=6 | 15,1±2,79 | 0,96±0,2 | 1,98±0,26 | 1,14±0,16 |
| ДТЗ средней степени тяжести и длит-ью заб-ия более 5 лет, n=8 | 18,7±2,05 | 0,97±0,19 | 2,18±0,07 | 1,23±0,12 |
| Условно здоровые люди, n=10 | 18,01±1,83 | 0,87±0,04 | 1,97±0,19 | 1,12±0,08 |

Примечание: * - достоверность различий с уровнем здоровых доноров (p<0,05).

Выводы

1. У больных ДТЗ средней степени тяжести и длительностью заболевания до 5 лет экспрессия CD14 и ЛПС-FITC рецепторов на моноцитах периферической крови достоверно увеличено по сравнению с величиной этого показателя в группе

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

здоровых доноров (p<0,05). В остальных группах количество рецепторов на моноцитах и гранулоцитах достоверно не отличалось от группы доноров.

2. Дисбаланс рецепторной фракции к ЭТ у больных ДТЗ может способствовать патогенетическому действию эндотоксина как мощнейшего фактора самоподдержания аутоиммунного воспаления.

Литература

1. Гринченко Т. С. // *Здоровье Украины*. - 2003. - № 74. - С. 9-12.
2. Мостовой Ю.М. *Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів* / Ю.М.Мостовой. - Вінниця: ДП "ДКФ", 2008. - 451.
3. Олійник В. А. *Патологія щитовидної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості)* / В. А. Олійник // *Журнал практичного лікаря*. - 2001. - № 2. - С. 5-7.
4. Пермяков Н.К. *Иммунорфологическая оценка резервов связывания эндотоксина полиморфноядерными лейкоцитами* / Н.К.Пермяков, И.А.Аниховская, Н.В.Лиходед [и др.] // *Архив патологии*. - 1995. - № 2. - С.47.
5. Пермяков Н.К. *Эндотоксин и систем полиморфноядерного лейкоцита* / Н.К.Пермяков, М.Ю.Яковлев, В.Н.Галанкин // *Архив патологии*. - 1989. - № 5. - С.3-11.
6. Рябиченко Е.В. *Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных эндотоксинов* / Е.В.Рябиченко, Л.Г.Веткова // *Журнал микробиологии*. - 2004. - № 3. - С.98-101.
7. Фадеев В.В. *К обсуждению классификации заболеваний щитовидной железы* / В.В.Фадеев, Г.А.Мельниченко // *Клин. тиреологическая*. - 2003. - Т. 1, № 4. - С.52-58.
8. Яковлев М.Ю. *Роль системной эндотоксинемии в физиологии и патологии человека* / М.Ю.Яковлев // *Сборник трудов 1-ой сессии РМАПО*. - М., 1995. - С.10-11.
9. *Lipopolysaccharide recognition, internalisation, signalling and other cellular effects* / Sander H. D. [et al.] // *J.of Endotoxin Research*. - 2001. - Vol.7, № 5. - P.335-348.

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

Резюме

Кулагина Ю.Ю. Состояние клеточного антиэндотоксического иммунитета у больных диффузным токсическим зобом различной степени тяжести и длительности течения заболевания.

В основе патогенеза диффузного токсического зоба (ДТЗ) лежат аутоиммунные механизмы. Одним из важных факторов, способных приводить к формированию таких нарушений при ДТЗ, может быть патологическое действие эндотоксина (ЕТ) грамнегативной флоры кишечника. В связи с этим целью данной работы был анализ особенностей клеточного антиэндотоксического иммунитета у больных с ДТЗ. Доказана дисфункция клеточного антиэндотоксического иммунитета у больных на ДТЗ, которая может приводить к проявлениям патофизиологического действия ЕТ и потенцировать аутоиммунные механизмы патогенеза.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, эндотоксин, клеточный иммунитет.

Резюме

Кулагина Ю.Ю. Клітинний антиендотоксинний імунітет у хворих із дифузним токсичним зобом.

В основі патогенезу дифузного токсичного зобу (ДТЗ) лежать аутоімунні механізми. Одним з важливих чинників, здатних призводити до формування таких порушень при ДТЗ, може бути патологічна дія ендотоксину (ЕТ) грамнегативної флори кишечника. В зв'язку з цим метою даної роботи був аналіз особливостей клітинного антиендотоксичного імунітету у хворих з ДТЗ. Доведена дисфункція клітинного антиендотоксичного імунітету у хворих на ДТЗ, яка може призводити до проявів патофізіологічної дії ЕТ та потенціювати аутоімунні механізми патогенезу.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, ендотоксин, клітинний імунітет.

Summary

Koulagina Yu. Yu. Cellular antiendotoxin immunity in the patients with graves' disease.

The basis of Graves' disease pathogenesis is autoimmune mechanisms. One of the most important factors, leading to the impairments in Graves' disease, may be pathological effect of endotoxin of the gram-negative flora of intestines. Due to this data the aim of this work was analysis features of cellular antiendotoxin immunity in the patients with Graves' disease. It was prove the dysfunction of cellular antiendotoxin immunity in patients with Graves' disease wich may result in pathological endotoxin action and exponentiate autoimmune mechanisms.

Key words: graves' disease, endotoxin, cellular immunity.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В.Лоскутова

УДК 612.01+616.36-022.441.31

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ У СПОЛУЧЕННІ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

А.Л.Лоскутов

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Хронічні захворювання органів дихання є одними з актуальних проблем медицини у зв'язку з їх розповсюдженістю, частою втратою працездатності та високої смертності, що викликає економічний збиток [5, 12]. Провідне місце у структурі хронічних захворювань органів дихання належить хронічному бронхіту (ХБ), який за даними різних авторів складає 70-80% [6]. ХБ викликається великою кількістю чинників: поперед всього це постійне вдихання забрудненого атмосферного повітря - поллютантами, димом, газами різної природи та хімічного складу, які містяться у вдихуваному повітрі. Також велика роль відводиться гострим респіраторним вірусним інфекціям (ГРВІ), особливо повторним епізодами, гострим бронхітам, патології носоглотки та порушенню носового дихання, хронічні тонзиліти, а також часті простудні захворювання змішаної етіології (бактерії+віруси) [7, 8].

У теперешній час суттєве значення в патогенезі ХБ надається імунологічним зсувам, які принципово характеризуються зниженням кількості та функціональної активності Т-лімфоцитів, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, причому різноспрямовані зміни окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів (Т-хелперів або Т-супресорів) можуть супроводжуватися суттєвими змінами імунорегуляторного індексу - Th/Ts [2].

В основі патогенезу інсулінорезистентності розглядають порушень вуглеводного та ліпідного обміну [1], системи гемостазу [3], проте залишається не вивченим питання про функціонування імунної системи в умовах інсулінорезистентності. Розвиток імунної реакції визначився накопиченням у крові модифікованих ліпопротеїдів, які набували значення аутоантигенів. Експериментальні дані