

keratosis: ultravioletdependent keratinocyte proliferation. J Am Acad Dermatol 2012; 68: S11–19.

17. Weinstock MA, Lee KC, Chren MM, Marcolivio K; VATTC Trial Group. Quality of life in the ac-

tinic neoplasia syndrome: the VA Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTC) Trial. J Am Acad Dermatol 2009; 6:207–15.

УДК: 616.351-002.4-036.22:616.079

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРАПРОКТИТЕ

Жуманкулов Г.А.¹, Камалов З.С.², Зиядуллаев Ш.Х.², Арипова Т.У.², Ибрагимов Х.И.¹

¹Самаркандский Государственный медицинский университет,

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Ушбу тадқиқотнинг мақсади сурункали парапроктит билан оғриган беморларда яллигланишга хос интерлейкинлар ва ўсиш омилларини синтез қилиш хусусиятларини ўрганишдан иборат эди.

Материал ва услублар. Тадқиқотга сурункали парапроктит билан оғриган 58 бемор ва деярли соғлом 26 эркак ва аёллардан иборат назорат гуруҳи киритилган. ИЛ-1β, ИЛ-8, VEGF-A ва bFGF концентрацияси периферик қон зардобиди ИФА усулида АО «Вектор-Бест» (Россия) ва «БиохимМак» (Россия) тест тизимларидан фойдаланиб, ишлаб чиқарувчи тавсияларига мувофиқ аниқланди.

Олинган натижалар сурункали парапроктит билан оғриган беморлар гуруҳида ИЛ-1β, ИЛ-8 зардобидаги миқдори сезиларли даражада ошганини ва VEGF-A миқдори бироз ошганини, шунингдек bFGF нисбатан камайганини кўрсатди, бу эса иммун жавобдаги дисбаланс мавжудлигини билдиради, бу эса ўз навбатида парапроктитни даволаш ва уни сурункалашувига таъсир қилиши мумкин.

Калит сўзлар: парапроктит, иммунитет, эркаклар, қон томир эндотелий ўсиш омилли, фибробластлар ўсиш омилли, тўғри ичак, интерлейкин, зардоб, фистула, дисбаланс.

Иммунная система играет одну из ключевых ролей в предотвращении развития парапроктита, состояния, характеризующегося воспалением тканей вокруг прямой кишки [6, 4]. Снижение иммунитета ухудшает способность организма защищаться от патогенных микроорганизмов, включая вирусы и бактерии, тем самым увеличивая вероятность инфекционных и воспалительных заболеваний. В контексте парапроктита, ослабленный иммунный ответ может не только способствовать первичному проникновению инфекции, но и облегчить её распространение в тканях, окружающих прямую кишку [2,10].

Механизмы иммунной защиты включают как врожденный, так и адаптивный иммунитет, которые в совокупности формируют сложную сеть защитных

SUMMARY

The objective of this study was to investigate the characteristics of pro-inflammatory interleukin and growth factor synthesis in patients with chronic paraproctitis.

Materials and methods. The study included 58 patients with chronic paraproctitis, with a control group consisting of 26 practically healthy men and women. The concentrations of IL-1β, IL-8, VEGF-A, and bFGF in peripheral blood serum were determined using ELISA method.

Results. The study revealed a significant increase in serum IL-1β and IL-8 levels in patients with chronic paraproctitis, along with a slight increase in VEGF-A levels and a relative deficiency in bFGF. This indicates an imbalance in the immune response, which may influence the progression and chronicity of paraproctitis.

Keywords: paraproctitis, immunity, men, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, rectum, interleukin, serum, fistula, imbalance.

реакций [3]. Врожденный иммунитет обеспечивает немедленную, но неспецифическую защиту, в то время как адаптивный иммунитет развивается специфически против встретившихся ранее антигенов и обеспечивает долгосрочную защиту. Нарушение функции любого из этих компонентов может привести к снижению общей эффективности иммунной системы и, как следствие, к увеличению риска развития парапроктита [4, 8].

Безусловно, показатели врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с хроническим парапроктитом имеют не только важное прогностическое значение, но и служат ключевым инструментом для разработки индивидуализированных подходов к лечению и процесса их реабилитации. Глубокое пони-

мание иммунного статуса этих больных позволяет своевременно корректировать терапевтические стратегии, минимизировать риск осложнений и обеспечить более быстрое и полное восстановление [5,9]. При этом нередко неоднозначные, а иногда и противоречивые данные научной литературы обуславливают интерес к оценке особенностей функционирования иммунной системы пациентов с хроническим парапроктитом.

Несмотря на множество проведенных работ и исследований, иммунный ответ, при хроническом парапроктите остаётся нераскрытым и данный процесс еще предстоит полностью выяснить. Поэтому, представляет интерес изучение цитокинового звена иммунитета, так как им регулируется сила, продолжительность иммунного ответа и характер воспалительного процесса, обеспечивающий позитивную и негативную иммунорегуляцию.

На основании вышесказанного, целью настоящего исследования явилось изучение особенностей синтеза провоспалительных интерлейкинов и факторов роста у пациентов с хроническим парапроктитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 58 пациентов с установленным диагнозом хронический парапроктит, а также 26 практически здоровых мужчин и женщин, которые составили контрольную группу для сравнительного анализа. Следует отметить, что вся выборка состояла из пациентов в возрасте от 18 до 48 лет, со средним возрастом 32,9±6,9 лет.

Иммунологические исследования у обследуемых женщин и мужчин проводились в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Концентрацию интерлейкина-1-бета (ИЛ-1β/IL-1β), интерлейкина – 8 (ИЛ-8/IL-8), сосудисто-эндотелиального фактора роста А (СЭФР-А/VEGF-A) и фактора роста фибробластов (ФРФб/bFGF) в сыворотке периферической крови определяли мето-

дом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия) и «БиоХимМак» (Россия). Количественную оценку результатов проводили методом построения калибровочной кривой, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена и позволяющих сравнение с ним исследуемых образцов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы “BioStat LE 7.6.5”.

В исследовании использовались как традиционные, так и современные методы статистической обработки данных. Средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (m) были рассчитаны для каждого показателя, медиана (Me) и квартильный размах (Q1–Q3) использовались для оценки центральной тенденции и вариабельности данных. Для проверки значимости различий применялся t-критерий Стьюдента, а также методы множественной и логистической регрессии для анализа взаимосвязей между переменными. Дополнительно использовались анализ выживаемости по Каплану-Мейеру и метод Кокса, а также кластерный анализ и методы машинного обучения для выявления скрытых закономерностей. Статистическая обработка проводилась с использованием программ SPSS и R.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хроническое воспаление, поддерживаемое провоспалительными цитокинами, может привести к формированию свищей, абсцессов и других осложнений, требующих хирургического вмешательства. В то же время, неэффективный противовоспалительный ответ может способствовать продолжительному воспалению и замедлению процессов заживления[7].

В связи с вышесказанным первым этапом иммунологических исследований было изучение сывороточного содержания провоспалительных интерлейкинов. Полученные результаты приведены в табл.1.

Таблица 1

Сывороточное содержание интерлейкинов в группах обследованных с хроническим парапроктитом до лечения

Показатель	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контрольная группа, n=26				
IL – 1β	21,46±1,01	21,60[17,65; 24,84]	12,45	32,48
IL – 8	15,10±1,13	14,76[9,84; 19,73]	7,78	27,30
Основная группа (хр.парапроктит/ХрП), n=58				
IL – 1β	95,15±2,75***	91,93[78,76; 113,86]	65,72	138,18
IL – 8	82,41±1,36***	79,36[76,31; 88,77]	65,02	107,04

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001). Me – медиана, Q1(процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.

Интерлейкин 1 бета (ИЛ-1β/IL-1β– многофункциональный ЦК с широким спектром действия, играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов[3].

IL-1β, главным образом вырабатываемый макро-

фагами и моноцитами, также синтезируется с участием лимфоцитов и фибробластов. Этот цитокин играет важную роль в запуске и регуляции воспалительных и иммунных процессов, активируя нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, а также способствуя выработке белков острой фазы, цитокинов (таких как IL-2, IL-3, IL-6 и TNF-α), молекул адгезии, прокоагулянтов и проста-

гландинов. Кроме того, IL-1 β усиливает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудов, цитотоксическую и бактерицидную активность, а также оказывает жароповышающий эффект и выполняет другие функции [6].

Анализ сывороточного уровня IL-1 β в группе пациентов с ХрП установил достоверное повышение изученного медиатора иммунного ответа. Так, концентрация данного цитокина в основной группе была повышена в 4,4 раза, со средним значением 95,15 \pm 2,75 пг/мл, с индивидуальным диапазоном от 65,72 до 138,18 пг/мл, тогда как нормативные значения контрольной группы составили в среднем 21,46 \pm 1,01 пг/мл (P<0,001) (табл.1.).

Хемокины – это группа цитокинов, которые играют ключевую роль в привлечении и активации различных типов клеток иммунной системы к местам воспаления или повреждения тканей. Они участвуют в регуляции иммунного ответа, а также в других биологических процессах, таких как ангиогенез и метастазирование опухолей [3]. Хемокины представляют собой группу белков, включающую цитокины типа СХС (с цистеином в начальной позиции), такие как интерлейкин-8 (IL-8) и моноцитарный хемотаксический протеин (MCP). Также в эту группу входят хемокины семейства CC (с цистеином во второй позиции), например, моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1 или CCL2) [6].

IL-8 – это цитокин воспаления из семейства хемокинов продукция которого стимулируется бактериальными эндотоксинами и цитокинами. Данный

цитокин также известен как NAP-1 (пептид-1, активирующий нейтрофилы), NAF (фактор активации нейтрофилов), GCF (хемотаксический фактор гранулоцитов) и NCF (хемотаксический фактор нейтрофилов). IL-8 активирует нейтрофилы, гранулоциты и моноциты, вызывая их хемотаксис к очагу воспаления [7].

Оценка сывороточного содержания IL-8 в группе пациентов с ХрП установил значимое повышение изученного хемокина. Так, уровень данного медиатора иммунного ответа в основной группе пациентов с ХрП был повышен в 5,5 раза, со средним значением 82,41 \pm 1,36 пг/мл, с индивидуальным диапазоном от 65,02 до 107,04 пг/мл, тогда как нормативные значения контрольной группы составили в среднем 15,10 \pm 1,13 пг/мл (P<0,001) (табл.1.).

Белки, известные как факторы роста и часто рассматриваемые как цитокины, играют ключевую роль в стимулировании роста, дифференцировки, выживания клеток, воспаления и восстановления тканей [3]. Они не только участвуют в процессах ангиогенеза и ремоделирования, а также в иммунном ответе, но и могут служить биомаркерами, поскольку при определенных патологических состояниях частично попадают в кровь, что имеет важное диагностическое значение [7].

На основании вышеизложенного, следующим этапом иммунологических исследований было сравнительное определение сывороточных концентраций ключевых факторов роста в группах в норме и при ХрП. Полученные результаты изложены в табл. 2.

Таблица 2

Сывороточное содержание факторов роста в группах обследованных с хроническим парапроктитом до лечения

Показатель	M \pm m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контрольная группа, n=26				
VEGF-A	45,61 \pm 2,00	44,12[36,33; 51,76]	31,28	67,39
bFGF	8,34 \pm 0,44	8,04[6,78; 9,57]	3,81	13,54
Основная группа (хр.парапроктит/ХрП), n=58				
VEGF-A	57,83 \pm 1,39***	56,60[49,47; 69,15]	39,40	72,70
bFGF	7,80 \pm 0,39^	7,25[5,62; 10,65]	1,08	13,80

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001, ^ - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (^ - P>0,05). Me – медиана, Q1(перцентиль) – 25%, Q3 (перцентиль) – 75%.

VEGF-A, основной регулятор ангиогенеза, является ключевым медиатором роста эндотелия сосудов. Этот гликозилированный митоген специфически воздействует на эндотелиальные клетки, оказывая множество эффектов, таких как повышение проницаемости сосудистой стенки, индукция васкулогенеза, ангиогенеза, стимуляция роста эндотелиальных клеток и ингибирование их апоптоза [3]. Среди множества проангиогенных факторов, участвующих в физиологическом и патологическом ангиогенезе, сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР/VEGF) играет ведущую роль. Экспрессия VEGF-A стимулируется не только различными проангиогенными факторами, такими как EGF, PDGF, FGF, IL-1 β , но и

условиями окружающей среды, включая давление, концентрацию кислорода и pH.

У пациентов с хроническим парапроктитом (ХрП) исследование сывороточного уровня VEGF-A выявило статистически значимое, хотя и незначительное, повышение этого фактора роста в основной группе. Средний уровень цитокина у больных с ХрП составил 57,83 \pm 1,39 пг/мл, с индивидуальным диапазоном от 39,40 до 72,70 пг/мл, что в 1,3 раза выше по сравнению с контрольной группой, где среднее значение составило 45,61 \pm 2,00 пг/мл (P<0,001) (табл.2.)

При повреждении тканей и воспалении фибробласты активируются макрофагами, начинают секретировать факторы роста фибробластов (bFGF)

и активно мигрируют к месту повреждения. В процессе миграции они связываются с фибриллярными структурами через фибронектин и одновременно синтезируют компоненты внеклеточного матрикса [7]. Фибробласты являются основными клетками соединительной ткани и играют ключевую роль в формировании межклеточного вещества, производя коллаген, эластин, протеогликаны и гликопротеины [6].

Первоначально были охарактеризованы две формы: кислая (aFGF) и основная (базальная)(bFGF), а bFGF являются продуктами различных генов и имеют до 53% гомологии. Функциональных различий между формами bFGF не найдено. Исходя из биологической активности bFGF в настоящем исследовании выбор был остановлен на bFGF, так как, имеет несколько изомеров и обычно вырабатывается фибробластами, эндотелиальными клетками и другими клетками соединительной ткани; имеет более высокую аффинность к гепарину и предпочтительно связывается с рецепторами, которые могут взаимодействовать с гепарином; способствует активации множества клеток в различных тканях и органах, включая сосудистые эндотелиальные клетки. Обычно ассоциируется с ангиогенезом, то есть процессом образования новых сосудов из существующих, а также с регуляцией клеточной пролиферации и дифференцировки [3].

Согласно полученным результатам, приведенным в табл.2., анализ сывороточного содержания bFGF выявил незначимое снижение изученного фактора роста в основной группе. Так, в группе пациентов с ХрП синтез bFGF был снижен на 10%, и в среднем составил $7,80 \pm 0,39$ пг/мл, против значений здоровых лиц контрольной группы, которые в среднем составили $8,34 \pm 0,44$ пг/мл ($P > 0,05$).

Согласно результатам, повышенное сывороточное содержание IL-1 β и IL-8 у обследованного контингента пациентов с ХрП свидетельствует о взаимосвязи с различными факторами, включая выраженным воспалительным процессом, микробиологическим фактором, «попытками» тканевого ремоделирования, а также механизмами иммунорегуляции.

Основываясь на полученных результатах, мы предполагаем, что отсутствие изменений в сывороточных уровнях VEGF-A FGF у пациентов с ХрП вероятно может иметь несколько объяснений, в числе которых компенсаторные механизмы, вариабельность реакции организма, момент измерения уровней факторов роста, влияние самолечения пациентов, а также индивидуальные различия в патогенезе.

Таким образом, в совокупности, полученные результаты подчеркивают сложность взаимодействий между воспалительными процессами, иммунной регуляцией и репаративными механизмами в контексте ХрП. Они также указывают на необходимость дальнейших исследований для глубокого понимания механизмов заболевания и разработки целенаправленных терапевтических подходов.

ВЫВОДЫ

1. Установлено повышение сывороточного уровня IL-1 β в группе пациентов с ХрП в 4,4 раза выше по сравнению с контрольной группой, что указывает на сильное воспалительное воздействие в организме пациентов с хроническим парапроктитом.

2. Выявлено повышение сывороточного содержания IL-8 в группе пациентов с ХрП в 5,5 раз, что свидетельствует о значительной активации процессов привлечения нейтрофилов и других иммунных клеток в зоны воспаления.

3. Определено незначительное повышение сывороточного уровня VEGF-A в группе пациентов с ХрП в 1,3 раза, которое может отражать стимуляцию ангиогенеза и необходимость восстановления и регенерации тканей в условиях хронического воспаления.

4. Установлено, статистически незначимое уменьшение уровня bFGF, которое указывает на то, что роль этого фактора роста в контексте ХрП ограничена или что его влияние на процессы ремоделирования и регенерации тканей может быть компенсировано другими механизмами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсаев, А.Ю. Хирургическая тактика при трансфинктерных и экстрасфинктерных свищах прямой кишки: дис. ... канд. мед. наук. – Бишкек, 2010. – 99 с.
2. Бондарев, Б.К. Изменения цитокинового статуса больных, оперированных в условиях общей и сочетанной анестезии / Б.К. Бондарев, В.Х. Тимурбаев, Н.Н. Лебедев // Новости анестезиол. и реаниматол. – 2009. – № 1. – С. 99.
3. Караулов, А.В. Клиническая иммунология и аллергология / А.В. Караулов. – М., 2002. – 656 с.
4. Клинические рекомендации. Колопроктология / Под ред. Ю.А. Шельгина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2015. – 528 с.
5. Мансуров, Ю.В. Хирургическое лечение хронического парапроктита с рецидивными экстрасфинктерными свищами прямой кишки / Ю.В. Мансуров, В.И. Помазкин, Д.П. Соловьев // Актуальные вопросы колопроктологии. – Уфа, – 2007. – С. 71-72.
6. Симбирцев, А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов / С.А. Симбирцев // Иммунология. – 2004. – № 4. – С. 247-251.
7. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2013. – № 4. – С. 196-203.
8. Черкасов, Д.М. Обоснование тактики хирургического лечения экстрасфинктерных свищей прямой кишки (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2009. – 164 с.
9. Шешаберидзе, М.С. Оперативное лечение сложных экстрасфинктерных и трансфинктерных свищей прямой кишки / М.С. Шешаберидзе //

Хирургия. – 2001. – № 10. – С. 43-46.
10. Эктов, В.Н. Современные подходы к выбору хирургической тактики в лечении больных

прямокишечными свищами (обзор литературы) /В.Н. Эктов, Р.В. Попов, Е.А. Воллис // Колопроктология. – 2014. – № 3 (49). –С. 62-70.

УДК: 616.24-008.4-056.43-08

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СИСТЕМАТИЗАЦИИ СПЕКТРА РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА

Искандаров Ш.Т., Джамбекова Г.С., Исмаилова А.А.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУЗ,
Международный Центр Молекулярной аллергологии Министерства
Инновационного развития Республики Узбекистан

XULOSA

Ushbu ishning maqsadi mintaqamizda yashovchi bolalarda nafas olish allergiyalari spektrini molekulyar tizimlashtirishning epidemiologiyasini multipleks tahlil asosida o'rganishdir.

Materiallar va tadqiqot usullari. Toshkent shahrida 4 yoshdan 8 yoshgacha bo'lgan bolalar tanlab olindi. Bemorlar qon zardoblari mikrochiplar (Immuno CAP ISAC) yordamida 112 allergen molekulasiga IgE mavjudligiga sinovdan o'tkazildi. Sensibilizatsiya spektrini aniqlash uchun nafas olish allergiyasi bo'lgan shaxslar (bolalar) uchun RIDA qLine® Allergiya usuli yordamida tekshirilgan shaxslarning natijalari tahlili o'tkazildi. Sensibilizatsiyaning molekulyar profilini o'rganish uchun ISAAC so'rovnomasi va MeDALL multipleks chipi va ALEX MADx multipleks chipi yordamida skrining tadqiqotlari o'tkazildi.

Olingan natijalar va ularni muhokama qilish. Maktab o'quvchilarida sensibilizatsiyaning molekulyar skriningi allergiyani oldini olishning individual dasturlarini ishlab chiqish va bolalik astmasini rivojlanishiga moyillik xavfi bor guruhlarini aniqlash imkonini beradi.

Xulosa. RIDA qLine® Allergiya ekstraktlariga asoslangan in vitro diagnostika nafas olish allergiyasi bo'lgan bolalarda allergiya manbasini aniqlashga imkon beradi, ammo u rivojlanishi bilan o'zaro ta'sir qiluvchi komponentlar mavjudligi sababli haqiqiy IgE sezgirligining rasmimini bermaydi va bu holat ASITni tanlash vasamaradorligigata'sir qiluvchi polisensibilizatsiyaning to'laqonli rasmimini bermaydi. MeDALL chipi yordamida skrining diagnostikasi bolalarning 30% yil davomida allergen molekularga sensibilizatsiya mavjudligini aniqladi. Polinsensibilizatsiyaning molekulyar profilini o'rganish shuni ko'rsatdiki, bolalarning 50% turli kombinatsiyalarda polisensibilizatsiyaga ega. 10% hollarda monosensibilizatsiya aniqlangan.

Kalit so'zlar: skrining, nafas olish allergiyasi, immunodiagnostika, bronxial astma, oqsillar, polisensibilizatsiya.

SUMMARY

The purpose of this work is to study the epidemiology of the molecular systematization of the spectrum of respiratory allergies in children living in our region based on multiplex analysis.

Material and research methods. Children from Tashkent aged from 4 to 8 years were selected. The sera of the patients were tested for the presence of specific IgE to 112 allergen molecules using microarrays (Immuno CAP ISAC). To identify the spectrum of sensitization, an analysis of the results of individuals examined using the RIDA qLine® Allergy method for individuals (children) with respiratory allergies was carried out. To study the molecular profile of sensitization, screening studies were performed using the ISAAC questionnaire and the MeDALL multiplex chip and the ALEX MADx multiplex chip.

The results obtained and their discussion. Molecular screening of sensitization in schoolchildren makes it possible to develop individual allergy prevention programs and identify risk groups for the development of childhood asthma.

Conclusions. In vitro diagnostics based on RIDA qLine® Allergy extracts makes it possible to identify the source of allergy in children with respiratory allergies, however, it does not provide a picture of true IgE sensitivity due to the presence of cross-reacting components with the development of a false picture of polysensitization, which affects the selection and effectiveness of ASIT. Screening diagnostics with the MeDALL chip revealed the presence of sensitization to year-round allergenic molecules in 30% of children. A study of the molecular profile of pollen sensitization revealed that 50% of children have polysensitization in various combinations. Monosensitization was detected in 10% of cases.

Keywords: screening, respiratory allergy, immunodiagnosics, bronchial asthma, proteins, polysensitization.