

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ В ОБЛАСТИ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

УДК:616.344-002-08

УРОВЕНЬ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Абдуллаев И.Б.¹, Камалов З.С.², Курязов Б.Н.¹, Азизова З.Ш.²

¹Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии,

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Maqsad. Nospesifik yarali kolitda yallig'lanishga xos (TNF- α) va yallig'lanishga qarshi (IL-10) immun javobi vositachilarining qon zardobidagi kontsentratsiyasini o'rganish.

Material va usullar. NYAK bilan og'rikan 50 nafar bemorning qon zardobi. Nazorat guruhi 30 nafar sog'lom odamlardan iborat edi. Qon zardobidagi TNF- α va IL-10 darajalarini Vektor-Best OAJ test tizimlaridan (Novosibirsk, Rossiya) IFT usuli yordamida amalga oshirildi.

Natijalar: TNF- α ning gipersekretsiyasi NYAK bo'lgan ikkala guruhdagi bemorlarda aniqlandi. O'tkir NYAK bilan og'rikan bemorlar guruhida IL-10 ning aniq ifodasi va surunkali NYAK bo'lgan guruhda IL-10 zardobida tanqisligi aniqlandi.

Kalit so'zlar: yarali kolit, sitokinlar, qon zardobi, muvozanat.

Неспецифический язвенный колит (НЯК) – хроническое заболевание воспалительной природы с язвенно-деструктивными изменениями слизистой оболочки прямой и ободочной кишок, характеризующееся прогрессирующим течением и развитием тяжелых кишечных и внекишечных осложнений, таких как кровотечение, токсическая дилатация толстой кишки, перфорация, перитонит, абсцессы, стриктуры, рак, сепсис [3]. НЯК в иностранной литературе и в последнее время называют язвенным колитом (ЯК). Это тяжелое прогрессирующее заболевание, которое часто приводит к ранней инвалидизации [1, 2].

Иммунологическая дисрегуляция при ВЗК характеризуется эпителиальным повреждением, усилением воспаления, вызванное кишечной флорой и возрастающим количеством клеток, проникающих в собственную пластинку слизистой оболочки, включая Т-клетки, В-клетки, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы; а также неспособностью иммунной системы контролировать воспалительный

SUMMARY

Objective. To study the serum concentration of pro- (TNF- α) and anti-inflammatory (IL-10) mediators of the immune response in UC.

Material and methods. Blood serum of 50 patients with UC. The control group consisted of 30 practically healthy individuals of the same age. The concentration of TNF- α and IL-10 in the blood serum was determined by the method of solid-phase enzyme immunoassay using the test systems of JSC Vector-Best (Novosibirsk, Russia).

Results: hypersecretion of TNF- α was established in patients of both groups with UC. Pronounced expression of IL-10 was revealed in the group of patients with acute UC, and serum deficiency of IL-10 in the group with chronic UC.

Keywords: nonspecific ulcerative colitis, cytokines, serum, imbalance.

ответ [2,6].

ВЗК включает язвенный колит (ЯК), который проявляется воспалением, ограниченным поверхностью слизистой оболочки толстой кишки, и болезнь Крона, которая носит более трансмуральный характер и может поражать желудочно-кишечный тракт на всем протяжении. В обоих случаях одной из основных иммунопатогенных причин является нарушение регуляции равновесия между провоспалительными и регуляторными цитокинами.

Система цитокинов – это универсальная, полиморфная регуляторная сеть медиаторов, обеспечивающих контроль за процессами пролиферации, созревания и функционирования клеток в различных системах организма [6,10]. Именно поэтому цитокиновая регуляция имеет огромное значение как в норме, так при различных патологических процессах и состояниях [7].

Количество работ, посвященных комплексной оценке роли клинических лабораторных, эндоскопи-

ческих, а также иммунологических и генетических факторов в формировании неблагоприятных форм язвенного колита крайне мало, а их результаты представляются неоднозначными [4, 10].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение сывороточной концентрации некоторых про- (TNF- α) и противовоспалительных (IL-10) медиаторов иммунного ответа при НЯК остром и хроническом течении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование были включены 50 пациентов с установленным диагнозом острый (24 пациента) и хронический (26 пациентов) неспецифический язвенный колит до лечения. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, аналогичного возраста. В исследовании участвовали женщины и мужчины в возрасте от 20 до 58 лет.

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

Концентрацию интерферона-гамма (ФНО- α / TNF- α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10/IL-10) в сыворотке периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем АО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия, Новосибирск). 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 Statistica 6.0. Достоверность различий сред-

них величин (р) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значение цитокинов в иницировании и развитии процессов клеточного и тканевого повреждения была широко изучена, что определило их ключевую роль в патогенезе ВЗК и, следовательно, необходимость рассмотрения их в качестве потенциальной терапевтической мишени [4,7,8].

Иммунорегуляторные цитокины, обладая плейотропизмом с широким диапазоном функциональной активности, могут оказывать разнонаправленное действие, дублируя оказываемые эффекты по одним параметрам и конкурируя по другим [3]. Кроме того, многие цитокины проявляют свои регуляторные эффекты только в строго определенной дозе и в зависимости от комбинации с другими регуляторными факторами [3, 8].

TNF- α представляет собой плейотропный провоспалительный цитокин, участвующий в широком спектре клеточных процессов, включая пролиферацию, выживание и гибель клеток. Кроме того, передача сигналов TNF- α связана с регуляцией нескольких воспалительных путей, включая пути циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) [4,7]. Следовательно, TNF- α является ключевым медиатором воспалительной реакции. TNF- α преимущественно секретируется моноцитами, макрофагами и естественными клетками-киллерами [5,8].

Полученные результаты сывороточного содержания про- противовоспалительных цитокинов у пациентов с НЯК приведены в табл.

Уровень сывороточного TNF- α и IL-10 у обследованных больных с НЯК различным течением

Показатель	M \pm m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	Min, пг/мл	Max, пг/мл
Контрольная группа, n=30				
TNF- α	20,2 \pm 0,98	22,16[16,67; 24,27]	10,63	27,38
IL-10	10,5 \pm 0,40	9,86[8,78; 12,1]	7,48	14,37
О НЯК, n=24				
TNF- α	76,6 \pm 3,25***	75,00[67,30; 86,65]	49,70	106,10
IL-10	31,1 \pm 1,58***	30,55[24,47; 36,82]	19,40	45,50
Хр НЯК, n=26				
TNF- α	68,4 \pm 3,02***	69,30[64,05; 75,27]	32,90	95,10
IL-10	6,2 \pm 0,46***	5,70[4,75; 8,55]	2,76	9,94

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

Согласно полученным данным, приведенным в табл.1., сывороточное содержание TNF- α во всех группах обследованных было достоверно значимым. Так синтез кахексина в группе пациентов с ОНЯК был повышен почти в 3,8 раз, со средним значением 76,65 \pm 3,25 пг/мл (p<0,001), в группе пациентов с ХрНЯК почти в 3,4 раза, и в среднем составил 68,43 \pm 3,02 пг/мл (p<0,001), тогда как в контрольной

группе данный показатель составил 20,19 \pm 0,98 пг/мл.

Как известно, гиперсекреция провоспалительных цитокинов приводит не только к повреждению тканей, но и к активации адаптивной иммунной системы. Повреждение тканей, в свою очередь, может привести к повышенному воздействию антигенов на стенку кишечника, вызывая более сильную активацию как врожденной, так и адаптивной иммунной

системы, что закрепляет воспалительное состояние, приводящее к хроническому воспалению. Мы предполагаем, что уровень TNF- α в группе больных с острым течением НЯК свидетельствует о тяжести воспалительного процесса, а в группе больных с хроническим течением НЯК на давность и переход в компенсаторный иммунологический механизм, для отдаления кахексии и гиперовоспалительной системной реакции.

Следующим этапом иммунологических исследований было определение сывороточного уровня противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10/IL-10) во всех группах обследованных лиц.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10/IL-10) представляет собой цитокин, участвующий в регуляции иммунных реакций кишечника человека. Этот цитокин действует как один из наиболее важных регуляторных интерлейкинов, действующих в антигенпрезентирующих клетках посредством ингибирования цитокинов и HLA класса II [10]. Более того, IL-10 действует непосредственно на пролиферацию и дифференцировку Т-клеток [9].

IL-10 является противовоспалительным цитокином, который связан с поддержанием гомеостаза кишечника, хотя его мишени и полные механизмы до конца не изучены [6].

В результате проведенного иммунологического исследования было установлено, что уровень противовоспалительного медиатора иммунного ответа в исследуемых образцах сыворотки крови пациентов во всех группах варьировал в широких пределах. Полученные нами данные имели разнонаправленные значения, которые отображены ниже в табл.1.

Согласно полученным результатам, приведенные в табл.1. сывороточное значение IL-10 во всех группах были достоверно значимы. Так содержание IL-10 в группе с острым течением НЯК было повышено в 2,9 раз, со средним показателем $31,1 \pm 1,58$ пг/мл ($p < 0,001$). Однако, в группе пациентов с хроническим течением синтез данного противовоспалительного цитокина был снижен на 41% и в среднем составил $6,2 \pm 0,46$ пг/мл ($p < 0,001$) против нормативных значений $10,5 \pm 0,40$ пг/мл.

Мы предполагаем, что, по-видимому, повышенные уровни IL-10 при остром течении заболевания вызываются иммунологическими механизмами путем развития периферической толерантности за счет подавления Treg-клетками эффекторных ответов Т-клеток (Th17, Th1 и Th2). Относительный дефицит IL-10 у пациентов с хроническим течением НЯК может способствовать стойким воспалительным изменениям. Выявленный дисбаланс цитокинового профиля имеет важное патогенетическое значение при хронизации воспалительного процесса, поскольку формирование неполноценного иммунного ответа на патогенный агент способствует рецидивированию заболевания.

Таким образом, в результате иммунологических

исследований установлено, что у больных НЯК с острым и хроническими течениями выявлены нарушения функции иммунной системы в виде повышения продукции провоспалительного цитокина TNF- α и содержание сывороточного противовоспалительного IL-10 в группе с острым течением НЯК. Это способствует поддержанию и прогрессированию воспалительного процесса в стенке толстой кишки и приводит к ее деструкции. Понижение уровня с выраженным дефицитом IL-10 в сыворотке крови в группе с хроническим течением НЯК приводит к несостоятельности Th2-системе с усугублением повреждению выстилки кишечника, за счет гиперсинтеза кахексина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные нарушения цитокинового профиля при НЯК подтверждают тесную взаимосвязь процессов воспаления и функциональной активности толстого кишечника. В связи с изложенными выше полученными данными представляется необходимым дальнейшее изучение цитокинов при неспецифическом язвенном колите для определения прогностических критериев ответа на терапию и ее совершенствования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голышева, С.В. Качество жизни пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона / С.В. Голышева, Н.Ю. Мешалкина // Лечащий врач. – 2020. – № 9. – С. 85–89.
2. Колодей, Е.Н. Язвенный колит и рак толстой кишки: актуальные и нерешенные вопросы диагностики / Е.Н. Колодей // Медицинский альманах. – 2021. – № 1(25). – С. 74–78.,
3. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм / Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина, И.Б. Репина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2022. – № 5. – С. 34–39
4. Симбирцев, А.С. Цитокины в лабораторной диагностике / А.С. Симбирцев, А.А. Тотолян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 2. – С. 82–98
5. Черешнёв, В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 3, № 3. – С. 361–368.
6. Chen ML., Sundrud MS. Cytokine networks and T-cell subsets in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2016; 22(5):1157–1167.
7. Clinical trials in ulcerative colitis: a historical perspective / P. Hindryckx, F. Baert, A. Hart [et al.] // *J. Crohns Colitis*. – 2015. – Jul., Vol. 9(7). – P. 580–588.
8. Delgado M.E., Brunner T. The many faces of tumor necrosis factor signaling in the intestinal epithelium. *Genes Immun*. 2019; 20:609–626. doi: 10.1038/

s41435-019-0057-0.

9. Guan Q, Zhang J. Recent Advances: The Imbalance of Cytokines in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Mediators of Inflammation*. 2017;48:10258.

10. Múzes G., Molnár B., Tulassay Z., Sipos F. Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;18(41):5848–5861.

UDC:616.69-008.1:612.017-07

DIAGNOSIS AND PREVALENCE OF IMMUNEINFERTILITY IN MEN WITH IMPAIRED FERTILITY

Abdullaev K.U.¹, Yarmukhamedov A.S.¹, Gaibullaev A.A.¹, Aripova T.U.², Fayzullaeva N.Ya.²

¹Center for development of professional qualifications of medical workers, Tashkent,

²Institute of Immunology and human genomics, Academy of Sciences of Uzbekistan

ХУЛОСА

Тадқиқотда ёши 26 дан 45 гача бўлган 324 бепуит эркек иштирок этди. Барча иштирокчилар нормал спермограмма билан MAR-тестдан ўтказилди, бу антиспермал антитаналарни (АСАТ) аниқлаш учун қўлланилди. 15,6% пациентларда АСАТ аниқланди, бу иммун тизимига боғлиқ бепуитликни кўрсатади. Энг юқори АСАТ концентрацияси варикоцеле ва инфекцион генезга эга пациентларда кузатилди. Бунатижалар MAR-тестни эркеклар бепуитлигини таъқиқлашга киритиш зарурлигини таъкидлайди. Тадқиқот бепуитликнинг сабабларини аниқлаш ва даволашни танлаш учун тўлиқ текширув ўтказиш аҳамиятини кўрсатади.

Калит сўзлар: иммун тизимига боғлиқ бепуитлик, антиспермал антителалар, MAR-тест, спермограмма, варикоцеле.

The frequency of infertility in marriage, according to epidemiological studies presented by the WHO, is 8-29% in various populations among married couples of childbearing age and has a tendency to increase [1, 5, 9, 15]. In addition, 10% of couples experience stillbirth, and 10-25% do not conceive more than one child [2, 6, 12, 16]. The current interest in male infertility is due to data indicating that in 40-50% of cases, the causes of infertility in marriage are associated with a disorder of the male reproductive system. Moreover, in recent years, a tendency towards a decrease in the activity of spermatogenic function has been noted [3, 7, 10, 13] and the presence of antisperm antibodies (ASAT) may be the cause of some of them. Their presence is associated with a reduction in natural conception and live births and affects the success of assisted reproductive technologies. Unfortunately, it is not always possible to suspect the presence of these antibodies based on spermogram data; the presence of sperm agglutination may indirectly indicate the presence of ASAT, but a number of other factors may lead to sperm sticking together, and the absence of agglutination does

РЕЗЮМЕ

В исследовании приняли участие 324 мужчины с бесплодием в возрасте от 26 до 45 лет. Всем участникам с нормальной спермограммой был проведен MAR-тест для выявления антиспермальных антител (АСАТ). У 15,6% пациентов были обнаружены АСАТ, что свидетельствует о наличии иммунного фактора бесплодия. Наибольшие концентрации АСАТ наблюдались у пациентов с варикоцеле и инфекционным генезом. Эти результаты подчеркивают необходимость включения MAR-теста в диагностику мужского бесплодия. Проведенное исследование показывает важность комплексного обследования для уточнения причин бесплодия и выбора лечения.

Ключевые слова: иммунное бесплодие, антиспермальные антитела, MAR-тест, спермограмма, варикоцеле.

not exclude the presence of these antibodies. The relevance and importance of conducting research in this area were determined by a number of factors. Firstly, there is no generally accepted point of view on the role of ASAT in male infertility. Although most clinicians believe that ASAT affects spermatogenesis, sperm quality and the interaction of sperm with the egg, some deny the influence of ASAT on individual stages of the reproductive process. The diagnosis: “immunological factor of infertility”, according to the WHO recommendations (2022), is identified as a separate nosology, at the same time, it is absent from the ICD-10; three times over the past 30 years, WHO experts have changed the recommended normal limits (40, 10 and 50% of ASAT-positive motile sperm, respectively). In recent years, the improvement of examination methods in reproductive medicine has made it possible to develop modern diagnostics, which allows identifying immune factors of infertility [4, 8, 11, 14]. The antisperm immune response is the result of an imbalance of normal protective mechanisms, including the hematotesticular barrier, immunosuppressive factors