

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У «ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ»

Борисова И.В., Смирнова С.В.

*ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,
г. Красноярск, Россия*

В отечественной медицине детей с часто рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта принято объединять в группу «часто болеющих детей». Пищевая аллергия может протекать под «маской» различных респираторных проявлений (риносинусопатия, трахеит, бронхит, бронхиальная астма), что зачастую и является причиной неверной постановки диагноза.

Цель исследования: определить структуру пищевой сенсibilизации в группе часто болеющих детей.

Материалы и методы исследования. Обследовано 32 ребенка в возрасте от 1 года до 16 лет, страдающих частыми респираторными заболеваниями и наблюдающихся как «часто болеющие дети». Симптомы острого респираторного заболевания (чихание, ринорея, заложенность носа, кашель, повышенная температура и т.д.) регистрировались у 20 детей ежемесячно, у 12 детей – 6-7 раз в год. Длительность заболевания: до 1 года – у 8 (25%), от 1 года до 3 лет – у 11 (38%), свыше 3 лет – у 13 (45%) больных. Исследование проводилось с помощью стандартных клинико-лабораторных методов. Всем детям проводилась специфическая аллергологическая диагностика (аллергологический анамнез, кожное тестирование, элиминационные и провокационные тесты, определение общего и специфических IgE). Выделено 2 группы обследованных детей: I (n = 26) – не имеющие аллергии в анамнезе и II (n = 6) – имеющие кожные проявления аллергии.

Полученные результаты. Кожное тестирование выявило в 100% случаев повышенную чувствительность к пищевым аллергенам, причем в 90% случаев – сенсibilизация была слабо положительной. В структуре этиологических факторов I группы определены: в 81% случаев куриное яйцо, в 54% – пищевые злаки (ячневая, гречневая, овсяная крупы), в 50% – коровье молоко и пшеничная мука, в 46% – курица, в 42% – рыба, в 38% – цитрусовые, в 19% – говядина. Причем, у 46% детей отмечалась сенсibilизация к 4 и более продуктам, у 31% – к 3-4, у 23% – к 1-2 продуктам. В структуре этиологических факторов II группы определены: в 100% случаев – куриное яйцо, в 83% – коровье молоко, в 67% – курица, в 50% – говядина, пшеничная мука, рыба, цитрусовые, в 33% – пищевые злаки. У всех обследованных детей II группы регистрировалась поливалентная сенсibilизация: в 83% – к 4 и более продуктам и в 17% случаев – к 3-4 продуктам. Повышение уровня общего IgE в сыворотке крови отмечалось у 24% обследованных детей, и между I и II группами не было выявлено достоверных различий. При проведе-

нии элиминационных и провокационных тестов пищевая аллергия была подтверждена у 79% обследованных детей. Обострение респираторных симптомов вызывало в 82% случаев употребление куриного яйца, в 64% – коровьего молока, в 55% – пшеничной муки, в 14% – овощей, фруктов и в 9% – рыбы.

Заключение. Результаты данного исследования показали, что в группе «часто болеющих детей» в 79% случаев непосредственной причиной поражения респираторного тракта являются пищевые аллергены. Таким образом, в комплексное обследование детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей необходимо включать специфическую аллергологическую диагностику с целью исключения пищевой сенсibilизации.

ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Булгакова В.А., Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И.

*ГУ Научный центр здоровья детей РАМН,
Москва, Россия*

Введение. Многочисленные исследования выявили у детей с аллергической патологией преобладание Th2-типа иммунного ответа, гиперпродукцию IgE и дисбаланс в системе цитокинов. Однако остаются противоречивыми сведения об особенностях иммунного ответа в зависимости от различных клинических вариантов и тяжести течения бронхиальной астмы. Исследование иммунных нарушений при разной степени проявления бронхиальной астмы у детей может иметь прогностическое значение, как для оценки тяжести ее течения, так и для определения выбора адекватной терапии.

Цель и задачи. Изучить изменения показателей цитокинового статуса, факторов миграции лейкоцитов, белковых индукторов воспаления, антительного иммунного ответа у детей с atopической бронхиальной астмой в зависимости от тяжести течения болезни.

Материалы и методы. В сыворотке крови 96 детей с atopической бронхиальной астмой в возрасте от 3 до 16 лет изучено содержание в сыворотке крови IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF α , IFN γ , E-селектина, ICAM-1 и RANTES, общего IgE методом ИФА, IgG, IgM, IgA, субклассов IgG (G1, G2, G3, G4), парапротеинов – легких цепей иммуноглобулинов KAP (каппа) и LAM (лямбда), компонентов компонента C3 и C4, острофазных белков – α 1-кислого-гликопротеина (α 1-AG) и ферритина методом лазерной нефелометрии, ЦИК методом преципитации полиэтиленгликолем. Полученные данные сравнивали с показателями обследованных нами ранее относительно здоровых детей.

Результаты. Среди обследованных детей 16 пациентов имели легкое, 43 – среднетяжелое и 37 – тяжелое течение бронхиальной астмы. У 30 пациентов продолжительность болезни была до 3-х лет, у 38 – от 3-х до 5-и лет и у 28 – более 5-и лет. У всех обследованных детей выявлены изменения показателей цитокинового статуса – снижение уровней IFN, IL-2, IL-10 ($p < 0,05$), повышении уровней IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, TNF α и в периоде обострения – IL-6 ($p < 0,01$); повышение уровней E-селектина и ICAM-1 ($p < 0,05$), тенденция к повышению хемокина RANTES. Выявленные изменения были более выражены при тяжелом и продолжительном течении бронхиальной астмы, в периоде обострения, а также при частых острых респираторных инфекциях ($p < 0,01$). Анализ содержания циркулирующих иммунных комплексов и компонентов комплемента выявил повышение уровня ЦИК в сыворотке крови, что прямо коррелирует с тяжестью течения астмы, повышение уровня C3 и снижение уровня C4. При обострении заболевания эти изменения были более выраженными и сочетались с повышением уровня острофазных белков – ферритина и α 1-AG. Оценка гуморальных показателей выявила повышение уровней общего IgE и повышение содержания IgG у детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой ($p < 0,05$); снижение уровня IgG3, тенденцию к повышению содержания IgG2 и значительное повышение концентрации IgG4, повышение соотношения уровней KAP/LAM. Дисбаланс в соотношениях субклассов IgG и парапротеинов был более выраженным при тяжелом течении заболевания ($p < 0,05$).

Заключение. Следовательно, играющие ведущую роль в развитии атопической бронхиальной астмы у детей IgE-опосредованные аллергические реакции сочетаются с множественными изменениями различных звеньев иммунного ответа. Выявленные наряду с изменениями цитокинового статуса, характеризующими дисбаланс Th1/Th2 лимфоцитарного ответа, нарушения антителообразования и процессов клеточной миграции, иммунокомплексная патология также играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Выявленные изменения коррелируют с тяжестью течения бронхиальной астмы и позволяют судить о степени выраженности аллергического воспаления в бронхах. Выраженные нарушения иммунорегуляции свидетельствует о целесообразности проведения иммунокорректирующей терапии у детей с бронхиальной астмой.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

Гурина О.П., Блинов А.Е., Тимохина В.И., Варламова О.Н.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

Атопический дерматит (АД) занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний у детей. АД рассматривается как мультифакторный дерматоз с наследственной предрасположенностью к атопии и неадекватным иммунным ответом организма, обусловленным дисфункцией Т-хелперного звена иммунитета и цитокинового профиля.

Проводимая противоаллергическая терапия не всегда оказывается эффективной. Это требует изучения причин,

осложняющих течение заболевания и способствующих резистентности к терапии.

Целью исследования явился анализ причин, способствующих развитию атопического дерматита у детей раннего и дошкольного возраста, установление спектра основных аллергенов, степени сенсибилизации к ним и иммунологических особенностей течения заболевания.

Под наблюдением находилось 66 детей в возрасте от 4 месяцев до 4 лет, больных атопическим дерматитом. Отягощенную наследственность по аллергопатологии имели 65% больных, из них по материнской линии – 37%, по отцовской – 24%, сочетанную – 4%. Кроме атопической наследственности у всех обследованных больных имелись клиничко-лабораторные данные, характерные для реактивной аллергии: развитие алергодерматитов с первых мес. жизни, отчетливые диагностические провакцинационные и элиминационные эффекты пищевых аллергенов, повышение уровня общего и алергенспецифического иммуноглобулина E. Спектр сенсибилизации у всех детей был широким и включал пищевые, бытовые, эпидермальные, пыльцевые и бактериальные аллергены. Все обследованные дети были подвержены инфекционным заболеваниям, которые носили затяжной характер.

Исследование иммунного статуса проводилось иммунологическими тестами I и II уровня. Содержание иммуноглобулинов класса A, M, G в сыворотке крови определялось методом радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини, субклассы иммуноглобулина G (G1, G2, G3, G4) методом РИД с использованием моноклональных антител (МНИИЭМ им. Габричевского), а также с помощью иммуноферментных тест-систем (ИФТС, «Полигност», Санкт-Петербург). Аллергодиагностика проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФТС фирмы «Алкор-Био», Санкт-Петербург, и НПО «Аллерген», г. Ставрополь). Аутоантитела к тканевым антигенам определялись с помощью ИФТС фирмы «Навина» (Москва), С3 компонент комплемента – ИФТС фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург). Функциональное состояние эффекторного звена иммунитета оценивалось в катионно-лизосомальном тесте (КЛТ), НСТ-тесте, кроме того, исследовался собственно процесс фагоцитоза (захват и переваривание биологического объекта), основные пути метаболизма фагоцитов (НАДН и НАДФН-диафоразы) и активность клеточных ферментов (миелопероксидаза, щелочная и кислая фосфатаза) – цитохимический анализ. Статистическая обработка проводилась параметрическими методами. Критерием дисиммуноглобулинемии (ДИГ) было снижение одного или нескольких классов сывороточных иммуноглобулинов на 2 и более стандартных отклонения по сравнению с возрастной нормой.

Исследование показало, что ДИГ различного типа наблюдались у 24,3% детей с АД. Наиболее часто отмечались изолированные типы ДИГ: 3 типа (избирательная недостаточность IgG) – 37,5%, 4 типа (избирательная недостаточность IgA) – 37,5%. ДИГ 2 типа (сочетанное снижение уровня IgA и G) определялась у 25% детей с атопическим дерматитом.

Дефицит синтеза IgA – частый спутник атопии. При снижении синтеза IgA повышается проницаемость слизистой тонкого кишечника для белковых пищевых аллергенов, что ведет к антигенемии, повышению титра реактивных антител к пищевым аллергенам. Недостаточность гуморального иммунитета приводит к снижению местной

Показатель	Контрольная группа детей	Дети с АД
НСТ (спонтанный) (ПМЛ), %	10,52±1,71	18,56±1,91 p < 0,001
НСТ (стимулированный) (ПМЛ), %	17,83±0,87	25,84±2,3 p < 0,01
Катионные белки (ПМЛ), %	10,9±0,98	18,0±1,9 p < 0,001
Миелопероксидаза (ПМЛ) ЦХП	2,32±0,10	2,16±0,169
Щелочная фосфатаза (ПМЛ) ЦХП	1,188±0,123	0,923±0,123
Кислая фосфатаза (ПМЛ) ЦХП	1,464±0,112	1,134±0,138 p < 0,01
НАДН-диафораз (МФ) ЦХП	1,554±0,052	1,332±0,071 p < 0,01
НАДФН-диафораз (МФ) ЦХП	1,666±0,03	1,089±0,088 p < 0,001

Примечания: ПМЛ – полиморфноядерные лейкоциты; МФ – мононуклеарные фагоциты; ЦХП – цитохимический показатель.

защиты на слизистых, открывая «входные ворота» для возбудителей.

Гипериммуноглобулинемия Е наблюдалась у 69,7% детей с АД. У 36,4% уровень общего иммуноглобулина Е в 2 и более раз превышал возрастную норму, у 30,3% находился в пределах 200-500 МЕ/мл и у 3,0% детей – свыше 500 МЕ/мл.

У 50% обследованных детей с высоким уровнем общего IgE, избирательной недостаточности IgA сопутствовал дефицит субклассов IgG (особенно IgG4). Подобного рода сочетанное нарушение клинически протекает наиболее тяжело. По-видимому, нарушение синтеза тяжелых цепей иммуноглобулинов, кодируемых генами 14-й хромосомы, является одним из этиологических факторов рецидивирующих инфекций респираторного тракта у больных АД.

Клинико-диагностическое значение имеет определение как общего, так и специфического IgE (ИФА). Использовалась педиатрическая панель, содержащая пищевые и ингаляционные аллергены. Поливалентная сенсibilизация к аллергенам отмечалась как у детей с гипериммуноглобулинемией Е, так и у детей с нормальным уровнем общего IgE. Увеличение числа причинно-значимых аллергенов и степени сенсibilизации к ним находились в зависимости от тяжести течения заболевания. Независимо от степени тяжести заболевания у детей преобладала поливалентная сенсibilизация, а ведущими в спектре сенсibilизации являлись пищевые аллергены.

Тяжелому течению атопической аллергии на фоне избирательной недостаточности IgA и высокого уровня IgE сопутствовал аутоиммунный синдром – обнаружены ауоантитела различных изоформ иммуноглобулинов в сыворотке крови к коллагену, эластину, тонкому и толстому кишечнику, фосфолипидам клеточных мембран (p < 0,05).

Установлено, что первую линию защиты от аллергенов различной природы осуществляют полиморфноядерные лейкоциты (ПМЛ) и макрофаги (МФ). Кроме того, ПМЛ обладают мощным дезактивационным действием на гистамин – главный медиатор аллергической реакции немедленного типа. В то же время ПМЛ относятся к клеткам-эффекторам поздней фазы аллергического воспаления, и от их функциональной активности во многом зависит течение и исход аллергического воспаления.

Изучение способности фагоцитов крови к захвату и перевариванию чужеродных частиц (собственно фагоцитоз) показало незавершенность процессов переваривания у детей с атопией. Выявленные изменения цитохимических показателей свидетельствуют о глубоком дефекте функциональной активности фагоцитов: достоверное повышение процента положительных клеток (p < 0,001) в катионно-лизосомальном тесте (что объясняется эозинофилией); снижение активности кислой фосфатазы (p < 0,01) и процессов энергообеспечения по данным НСТ-теста, НАДН и НАДФ диафораз, которые отражают процессы выработки энергии и сопряжения гликолиза и гексозомонофосфатного шунта (табл.). Таким образом, у больных с АД отмечаются изменения функционального состояния ПМЛ и МФ, что может определять один из патофизиологических механизмов поддержания уровня сенсibilизации у данной категории больных.

Уровень С3 компонента комплемента у детей с атопией несколько снижен. С3 обладает опсонизирующей активностью, усиливает поглотительную и цитолитическую активность фагоцитов. Снижение уровня С3 сопровождается нарушением метаболизма клеток. Изучение коррелятивных связей между уровнем С3 компонента комплемента и метаболизмом клеток (НСТ-тест) у больных атопией показало прямую зависимость ($r_{xy} = 0,69$, p < 0,05). Тесная положительная корреляция обнаружена между уровнем С3 и фагоцитарным числом ($r_{xy} = 0,47$, p < 0,05), а между уровнем С3 и процентом фагоцитарно-активных клеток наблюдалась обратная корреляция ($r_{xy} = -0,83$, p < 0,05). Обнаружена обратная коррелятивная связь между уровнем IgA в сыворотке крови больных и уровнем С3 компонента комплемента ($r_{xy} = -0,90$, p < 0,001).

Дефект эффекторного звена иммунного воспаления снижает элиминацию аллергенов, дезинтеграцию и нейтрализацию вирусов и бактерий, отягощает течение аллергического заболевания. Клинические наблюдения показали, что после элиминации первично-значимых аллергенов у больных атопией сократилось число и длительность ОРВИ и бронхитов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие хронического воспаления при АД связано с выраженной комбинированной иммунологической недо-

статочностью и развитием аутоиммунного компонента. Становится очевидной необходимость использования в лечении АД методов комплексной иммунокоррекции, направленной на нормализацию деятельности практически всех звеньев иммунной системы.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НСТ-ТЕСТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫМ СРЕДСТВАМ

Довгаль Т.Г., Песков С.А., Патрина М.В., Андриенко Л.А.

ГУЗ Новосибирский Областной клинический диагностический центр, г. Новосибирск, Россия

Введение. Внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств (РКС) может сопровождаться развитием побочных реакций у пациента, в механизмах которых важную роль играют клетки крови, особенно нейтрофилы. Однако у конкретного пациента возможны значительные колебания степени чувствительности к РКС, в связи с этим функциональное состояние нейтрофилов крови имеет ключевое значение для прогнозирования развития осложнений внутрисосудистых рентгенодиагностических исследований. Одним из биомаркеров функциональной активности нейтрофилов является НСТ-тест, который позволяет регистрировать степень их биоцидности и уровень генерации ими активных форм кислорода при воздействии диагностических средств.

Цель. Оценить значимость использования НСТ-тестирования для определения индивидуальной чувствительности к рентгеноконтрастным средствам, прогнозирования риска развития системных реакций немедленного типа (аллергических и псевдоаллергических).

Материалы и методы. Перед экскреторной урографией, проводимой по стандартной методике с использованием высокоосмолярных или низкоосмолярных РКС (гипак 76%, омнипак 300, Никомед, Норвегия), у 126 пациентов в возрасте от 16 до 82 лет осуществляли забор венозной крови для оценки кислородзависимой биоцидности нейтрофилов спектрофотометрическим вариантом НСТ-теста [Киселева Е.П., Полевщиков А.В., 1984] на мультискане Anthos до и после внутрисосудистого введения РКС. Пациенты распределены на четыре группы: первая (25 человек) — контрольная, состояла из лиц с неотягощенным аллергоанамнезом; вторая (25 человек) — состояла из лиц с отягощенным аллергоанамнезом, где выбор РКС осуществлялся по результатам только анкетирования; третья (43 человека) — группа лиц с отягощенным аллергоанамнезом, в которой выбор РКС осуществлялся по результатам анкетирования и НСТ-тестирования, четвертая (33 человека) — группа пациентов с отягощенным анамнезом (в виде тяжелых аллергических реакций) в которой, по предварительным данным НСТ-тестирования проводилась адекватная фармакологическая коррекция. Методика НСТ-тестирования чувствительности нейтрофилов к РКС заключалась в заборе венозной крови пациента за 5-7 дней до рентгенодиагностического исследования и проведения *in vitro* НСТ-тестирования чувствительности нейтрофилов путем добавления высоко- и низкоосмолярных РКС в разведениях концентраций (10^{-4} М, 10^{-3} М, 10^{-2} М), соответствующих дозам *in vivo* от 1,5 мг/кг до 1,5 мг/кг. По полу-

ченным данным прогностическим критерием возможных осложнений при применении РКС явилось снижение коэффициента функционально-метаболической активности фагоцитов (КФМА) на 10 и более процентов.

Результаты. В первой группе пациентов побочных реакций на РКС не зарегистрировано в связи с тем, что отбор пациентов в эту группу тщательно осуществлялся анкетированием и НСТ-тестированием. Во вторую группу вошли пациенты, отбор которых осуществлялся только на основе традиционного анкетирования, побочные реакции на РКС в этой группе пациентов были зафиксированы у 6 человек. У пациентов третьей и четвертой групп побочных реакций не зарегистрировано в связи с использованием методики НСТ-тестирования и адекватным персонализированным подбором вида и дозы РКС и своевременной фармакологической коррекции, хотя данные группы состояли из пациентов умеренной и высокой степени риска развития немедленных системных реакций. В связи с применением технологии отбора пациентов, методики НСТ-тестирования и индивидуального подхода к внутрисосудистому рентгенодиагностическому исследованию после процедуры происходило повышение КФМА: в первой группе на 29,4%; в третьей на 43,75% и в четвертой на 12,12%. При традиционном способе отбора пациентов (методом анкетирования) на рентгеноконтрастное исследование во второй группе после процедуры происходило снижение КФМА на 12,5%.

Заключение. Таким образом, в клинической практике при рентгенодиагностических исследованиях НСТ-тестирование повышает эффективность выявления индивидуальной чувствительности пациентов к рентгеноконтрастным средствам, а также позволяет прогнозировать риск развития возможных немедленных системных реакций и своевременно осуществлять их адекватную и коррекцию и профилактику.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ЭКОЛОГИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Долгих О.В., Кривцов А.В., Лыхина Т.С., Шаклеина С.М., Дергачева О.И.

Научно-исследовательский клинический институт детской экопатологии, г. Пермь

Процесс взаимодействия малых доз поллютантов и организма подчиняется закономерностям процесса адаптации, в регуляции которого ведущую роль играют факторы иммунитета. Особую актуальность на сегодняшний день представляет изучение механизма формирования, а также диагностика и коррекция бронхиальной астмы, в условиях контаминации биосред постоянной экспозиции их малых концентраций.

Целью работы являлось научное обоснование дополнительного объема специальных иммунологических исследований для диагностики бронхиальной астмы с модифицированным возникновением и течением у детей в условиях контаминации биосред.

Нами проведена оценка функционального состояния иммунной системы с изучением фагоцитоза, клеточной дифференцировки методом иммуноцитохимического типирования, содержания специфических реагинов

в аллергосорбентном тесте и химико-аналитические исследования биологических сред 360 детей страдающих бронхиальной астмой. Основную группу составили дети, имеющие превышение содержания в крови трех и более токсикантов-аллергенов. Исследования проводились для обоснования необходимости дополнений и уточнений существующего стандарта оказания иммунологической диагностической медицинской помощи детям, страдающим бронхиальной астмой с учетом экологической модификации ее возникновения, развития и течения.

В результате исследования установлены достоверные изменения значений специфических клинико-лабораторных показателей клеточного иммунофенотипирования ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD95^+$) при одновременном достоверном отклонении от контрольных величин содержания токсикантов в биологических средах организма.

Уровень общей сенсibilизации организма по критерию IgE установлен высоким как в основной группе, так и в группе сравнения (количество детей с отклонениями от физиологической нормы составило 70-77%). Однако повышенные уровни специфического иммуноглобулина E, патогенетически связанные с адьювантной ролью токсикантов в возникновении астмы, наблюдались только у детей основной группы: IgE к марганцу имели 55% детей в значениях, превышающих физиологический уровень (в 2,97 раза выше аналогичного показателя в группе сравнения), IgE к формальдегиду – 79,0% детей (в 2,36 раза выше группы сравнения), IgE к хрому – 44,0% детей (в 3,25 раза выше группы сравнения). Поскольку анализируемые контингенты детей различались только степенью нагруженности биосред специфическими контаминантами, вероятно, именно они играют ведущую роль в патогенезе аллергических реакций.

Рекомендуется дополнить объем и структуру существующего стандарта диагностики бронхиальной астмы в виде специальных иммунологических (маркеры клеточной дифференцировки, специфические реакины к марганцу, хрому и формальдегиду) и химико-аналитических исследований, что позволит повысить эффективность своевременной диагностики и профилактики развития прогностически неблагоприятных форм бронхиальной астмы у детей и позволит применять патогенетически обоснованные схемы коррекции выявленных нарушений при воздействии техногенных химических факторов на организм.

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МАРКЕРА РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК *FOXP3* В НОРМЕ И ПРИ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Донецкова А.Д., Бурменская О.В., Ярцев М.Н., Трофимов Д.Ю., Ярилин А.А.

ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», Москва

Регуляторные клетки играют исключительно важную и разностороннюю роль в физиологии и патологии иммунной системы, занимают ключевое место в патогенезе многих заболеваний (аутоиммунных болезней, реакции «трансплантат против хозяина», невынашивания беременности, злокачественных опухолей и аллергии). Среди них наибольший интерес вызывают естественные регуляторные клетки (Treg), имеющие фенотип $CD4^+CD25^{hi}$. Среди маркеров этих клеток (CTLA-4, GITR и т.д.) в ка-

честве наиболее специфичного выделяют транскрипционный фактор – продукт гена *FOXP3*.

Цель работы: изучить содержание естественных регуляторных клеток (Treg) и закономерности экспрессии их молекулярного маркера *FOXP3* в лимфоцитах крови в норме и при аллергии у детей.

Материалы и методы. Обследованы 80 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, находившиеся на лечении в отделении иммунопатологии детей. Дети разделены на две группы: 1-я группа – 57 детей с аллергическими заболеваниями (бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, поллинозом), 2-я (группа сравнения) – 23 ребенка без проявлений аллергии. Проведены сбор анамнеза и клинико-иммунологическое обследование с определением численности Treg ($CD4^+CD25^{high}$) методом проточной цитофлуориметрии и экспрессии гена *FOXP3* методом ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией (уровень экспрессии мРНК *FOXP3* определяли относительно мРНК *HPRT1*).

Результаты. Обследование показало, что процентное содержание Treg в группе детей с аллергией (группа 1) достоверно выше, чем у условно-здоровых детей (группа 2) (критерий Манна-Уитни 2,4; $p = 0,01$): в 1 группе относительное количество $CD4^+CD25^{high}$ составило 3,56% (95%ДИ – 3,19; 3,92), во 2-й – 2,76% (95%ДИ – 2,35; 3,17). Группы не отличались по абсолютному содержанию Treg: 850 кл/мкл (95%ДИ – 727; 973 кл/мкл) в 1 группе и 865 кл/мкл (95%ДИ – 667; 1064 кл/мкл) во 2 группе. Также группы не отличались по уровню экспрессии гена *FOXP3*: 0,056 (95%ДИ – 0,049; 0,062) и 0,059 (95%ДИ – 0,049; 0,069) соответственно (критерий Манна-Уитни – 0,6; $p = 0,56$). При вычленении из группы 1 подгруппы детей с обострением аллергических заболеваний (19 детей) установлено, что они отличаются по уровню экспрессии мРНК *FOXP3*: в подгруппе детей с обострением экспрессия гена ниже – 0,048 (95%ДИ – 0,037; 0,058; критерий Манна-Уитни – 1,9; $p = 0,06$).

Прямая корреляционная связь между количеством Treg и геном *FOXP3* выявлена только в группе сравнения (коэффициент корреляции по Спирмену $R = 0,62$; $p = 0,003$).

Получен материал о влиянии аллерген-специфической иммунотерапии на содержание Treg и экспрессию *FOXP3*.

Заключение. У детей с аллергией повышено процентное содержание Treg по данным оценки мембранных маркеров. В то же время у детей с обострением аллергических заболеваний снижен уровень экспрессии мРНК маркера Treg *FOXP3*. Дискордантность показателей диктует необходимость включения в фенотипическую идентификацию Treg определение дополнительных маркеров, а также оценку функции естественных регуляторных клеток.

МИКРОФЛОРА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РИНОСИНОСУПАТИИ

Игнатова И.А., Смирнова С.В., Коленчукова О.А.

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия

Течение аллергической риносинусопатии (АР) нередко осложняется присоединением вторичных инфек-

ций, вызываемых в основном бактериальными агентами. Дальнейшее развитие патологического процесса зависит от многих факторов: степени патогенности и вирулентности возбудителей заболевания, состояния общего иммунитета и местных защитных факторов слизистых оболочек носа и, как следствие, от количественного и качественного состава микробных сообществ, присутствующих на слизистой оболочке носовых ходов.

Цель: изучение количественного и качественного состава микроорганизмов слизистой оболочки носа у больных аллергической риносинусопатией.

Материалы и методы исследования. Обследованы 75 человек в возрасте от 15 до 60 лет: больные аллергической риносинусопатией ($n = 38$) и практически здоровые лица ($n = 37$). Применялись методы специфической аллергологической диагностики, данные объективного осмотра, риноскопия, кожное тестирование, определение общего и специфических IgE в сыворотке периферической крови), бактериологические методы. Достоверность различий полученных результатов между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. При изучении микрофлоры, полученной со слизистой оболочки носа, было выявлено 112 культур микроорганизмов у больных аллергической риносинусопатией и 88 в группе контроля. Среди изолятов установлено 12 родов и 16 видов бактерий при АР, против 8 и 13 в группе контроля.

При подсчете частоты встречаемости микроорганизмов на слизистой носа было выявлено, что наибольший процент у пациентов ЛОР-отделения и в группе контроля имеет грамположительная кокковая флора с явным преобладанием микроорганизмов рода *Staphylococcus*. Коагулазоотрицательные стафилококки способны к персистенции в организме хозяина длительное время и способны к инаktivации защитных механизмов человека. При АР антиинтерферонная активность была отмечена у эпидермального стафилококка (25% штаммов). В группе контроля штаммы с изучаемыми свойствами не отмечали.

В результате изучения общей обсемененности микроорганизмами и частоты встречаемости их на слизистой оболочке носа у больных АР и в группе контроля найдено нарушение микробиоценоза слизистой оболочки носа при АР. Выявлено увеличение общей микробной численности микроорганизмов, относящихся к условно-патогенным. При этом как в группе контроля, так и в группе больных аллергической риносинусопатией отмечено видовое разнообразие стафилококков. При этом выделенные в группе больных АР стафилококки обладали высоковирулентными свойствами, что позволило расценивать их в качестве этиологических агентов, способных вызывать вторичные воспалительные заболевания носа и носоглотки. Свойства персистенции, обнаруженные у данных стафилококков, предполагают повышение устойчивости к бактерицидному действию факторов противомикробной резистентности, что вероятно сообщает им дополнительные селективные преимущества при различных воспалительных процессах. Результаты исследования показали наличие дисбактериоза слизистой оболочки носа в группе больных аллергической риносинусопатией по сравнению с контролем.

IgE АУТОАНТИТЕЛА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Конищева А.Ю., Штерншис Ю.А., Гервасиева В.Б.

ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва

В последние годы в иммунопатогенезе аллергических заболеваний уделяется феномену аутореактивности. Формирование аутоиммунного ответа может быть обусловлено, с одной стороны, молекулярной мимикрией с последующим развитием перекрестной реактивности. С другой стороны, хронические вирусные и бактериальные инфекции могут модифицировать собственные антигены хозяина, делая их иммуногенными, а дефектная функция иммунорегуляторных клеток способствует неконтролируемому синтезу аутоантител. Так, у больных бронхиальной астмой (БА) были обнаружены IgG-аутоАТ к ДНК, антигенам эндотелиальных клеток и бронхиального эпителия.

Целью нашего исследования было определить IgE-аутоАТ к ряду тканевых антигенов у больных атопической БА разных возрастных групп и оценить их роль в развитии тяжести заболевания. Ранее нами был разработан метод ИФА количественного определения IgE-аутоАТ на основе калибраторов «Dr. Fook» (Германия) к некоторым тканевым антигенам: эпителиальный кератин, коллаген III и VI типов, основной белок миеллина (ОБМ), эластин и миозин («Sigma», США). В ИФА использовали конъюгаты моноклональных анти-IgE-АТ с пероксидазой хрена (ООО «Полигност», Санкт-Петербург, Россия).

Всего были исследованы сыворотки 64 больных БА (детей и взрослых) и 25 сывороток здоровых лиц. У 25 больных БА имела легкое течение, у 27 — среднетяжелое и у 12 больных тяжелое. Методом кожного тестирования у больных была выявлена сенсibilизация к инфекционным и неинфекционным алергенам, в большинстве случаев сочетанная. Из них у 70% больных определялась сенсibilизация к бытовым алергенам, у 41% — к пылевым, у 27% — к пищевым, и у 29% — к грибковым и бактериальным алергенам. Уровень общего IgE в сыворотках больных БА всех возрастных групп был выше средних значений у здоровых лиц (67 ± 15 кЕ/л).

Максимальные уровни общего IgE отмечены у больных с легким (815 ± 249 кЕ/л) и среднетяжелым (503 ± 211 кЕ/л) течением БА, тогда как у тяжелых больных он был достоверно ниже (300 ± 108 кЕ/л).

Выявленное содержание IgE-аутоАТ в сыворотках здоровых лиц было принято нами за средние гомеостатические показатели нормы (см. табл.). В сравнении с ними у больных БА легкой и средней степени тяжести отмечалось достоверное повышение аутоАТ к кератину, коллагену VI и III типа, эластину и миозину. У больных с тяжелой астмой были повышены аутоАТ только к эластину, коллагену III типа и миозину. При этом повышенный уровень общего IgE коррелировал с IgE-аутоАТ к кератину и миозину ($r = 0,68$ и $r = 0,45$ соответственно). Более низкий уровень общего IgE и IgE-аутоАТ у больных с тяжелой астмой может быть связан с постоянной противовоспалительной терапией ингаляционными глюкокортикоидами, а также проводимой у части больных терапией моноклональными анти-IgE-антителами. Полученные данные свидетельствуют о том, что IgE-аутореактивность вносит свой вклад в развитие хронического воспалительного процесса в легких при БА.

СОДЕРЖАНИЕ IgE-АУТОАТ К ТКАНЕВЫМ АНТИГЕНАМ У БОЛЬНЫХ БА (к работе Конищевой А.Ю. и соавт.)

Антигены	Содержание IgE-АТ у здоровых (МЕ/мл)	Средние значения IgE-АТ к тканевым АГ (МЕ/мл) у больных БА (M±m)		
		легкая степень тяжести	средняя степень тяжести	тяжелая степень тяжести
Кератин	1,53±0,06	13,7±4,3	4,6±1,1	1,45±0,03
Коллаген VI типа	1,41±0,004	4,4±2,1	2,3±0,5	1,4±0
Эластин	1,41±0	4,9±2,4	1,5±0,06	2,2±0,7
Коллаген III типа	1,4±0	6,8±3,2	1,5±0,07	1,7±0,2
Миозин	1,87±0,25	18,21±11,5	3,1±0,5	7,5±3,1
ОБМ	1,5±0,075	1,9±0,37	1,6±0,09	1,4±0,03
Число больных	n = 25	n = 25	n = 27	n = 12

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА (КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

Косьякова Н.И.¹, Гражданкин Е.Б.¹, Прохоренко С.В.², Андреева Л.А.¹, Акимова О.Н.¹, Ларионова Т.А.³, Оснач А.А.³

¹ Больница ПНЦ РАН, Москва

² ММА им. И.М. Сеченова, Москва

³ ФФГУЗ г. Серпухова, Московская область

Цель: изучить влияние герпетической инфекции (Г.И.) на частоту и тяжесть обострения бронхиальной астмы (Б.А.).

Материалы и методы. Под динамическим наблюдением находилось 156 пациентов с верифицированным диагнозом среднетяжелой (Б.А.), с частотой обострения > 4 раз за год после ОРВИ, получающие адекватную базисную терапию. Средний возраст составил 21,8±4,2 лет. При обострении Б.А. все больные были обследованы на наличие антигена (Г.И.) методом ПЦР и им определялись показатели цитокинового профиля и антитела класса IgM и IgG к ВПП методом ИФА. Статистическая обработка проводилась с использованием программ «STATISTICA».

Результаты и обсуждение. При клинико-иммунологическом обследовании Г.И. была установлена у 62 больных Б.А. У 28 больных (1 гр.) имелись выраженные клинические проявления Г.И., наличие антигена и антител класса IgM и IgG к ЦМВ и ВПП. В этой группе больных отмечено значительное снижение IFNγ и высокие значения IL-4 и IL-8. Из 34 больных Б.А. без клинических проявлений Г.И. в период обострения у 24 больных (2 гр.) имелись указания на наличие Г.И. в анамнезе. У этих больных также определялись антитела класса IgM и IgG к ЦМВ и ВПП, снижение IFNγ и высокие значения IL-4 и IL-8.

У 10 больных (3 гр.) при обострении Б.А., без клинических проявлений Г.И. и указаний на ее наличие в анамнезе методом ПЦР были выявлены антигены ВПП и ЦМВ, в крови определялись антител класса IgG к ЦМВ и ВПП и умеренное снижение уровня IFNγ, IL-4 и IL-8. Частота обострений у больных 1 гр. составила 5,7±1,3 раза в году, во 2 гр. – 5,3±1,6 и в 3 гр. – 5,6±1,2. Длительность обострений соответственно 22,3±2,7, 20,7±3,1 и 19,9±2,8 дней (p < 0,05). Значения IgE – 472±36, 409±45 и 392±44 МЕ/мл соответственно.

У больных (n = 94) без клинико-лабораторного подтверждения Г.И. частота обострений составила 4,1±2,1

раза в году, длительность обострений – 16,8±2,6 дня, общий IgE – 217±23. Снижение показателей ПСВ у больных с Г.И. при обострении Б.А. оказалось более выраженным, чем в других группах наблюдения. После курса терапии обострений Б.А. с включением в программу лечения противовирусных препаратов и иммуномодуляторов (циклоферона, галавита, полиоксидония по индивидуальным показаниям) удалось достичь положительных результатов терапии во всех группах наблюдения.

Выводы. Герпетическая инфекция выступает в качестве триггера и ведет к более тяжелым и длительным обострениям Б.А.

Терапия противовирусными препаратами и иммуномодуляторами позволила восстановить цитокиновый баланс и повысить качество жизни и эффективность лечения больных с Б.А.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИЛ-13 И ЕГО АССОЦИАЦИЯ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Мазурина С.А., Гервазиев Ю.В.

НИИ Вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва, Россия

Введение. ИЛ-13 – цитокин, наряду с ИЛ-4 индуцирует пролиферацию В-клеток и при развитии иммунного ответа переключает синтез с IgG4 на IgE совместно с костимуляцией CD40/CD40L. Известно также, что ИЛ-13 увеличивает выживаемость эозинофилов, способствует их активации и привлечению в очаг воспаления. Исследование генетического полиморфизма ИЛ-13 может оказаться значимым для понимания патогенеза атопии и астмы.

Целью исследования было выявить возможные ассоциации полиморфизмов С-1055Т и G+2044А в гене ИЛ-13 у больных атопической БА с заболеванием и увеличением уровнем общего IgE.

Материалы и методы. Нами были исследованы 135 больных атопической БА и 70 здоровых лиц в возрасте от 17 до 65 лет, жители Москвы. Полиморфизмы С-1055Т и G+2044А в гене ИЛ13 исследовали методом ПЦР-ПДРФ с использованием эндонуклеаз рестрикции: BstFNI и Bsc4I соответственно. Уровень общего IgE определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов. Математическая обработка полученных данных проведена методами непараметрической статистики с применением программного обеспечения «STATISTICA v. 6.0».

Результаты и обсуждение. При определении содержания общего IgE в группах обследованных выявили,

что среднее значение уровня этого иммуноглобулина было повышено у пациентов с БА $Me(25\%;75\%) = 240(60;650)$ кЕ/л, в то время как в контрольных группах уровень общего IgE практически у всех обследуемых был нормальным $Me(25\%;75\%) = 30(15;150)$ кЕ/л, ($p < 0,001$). Распределение уровня сывороточного IgE среди трех генотипов в исследуемых группах по полиморфизму C-1055T не дало значимых ассоциаций, поскольку частота встречаемости генотипа TT составляла 1,5%. Что касается полиморфизма G+2044A, то нами выявлена ассоциация уровня общего IgE с наличием аллеля А. Так, уровень общего IgE в группе лиц с генотипом AA составил $Me(25\%;75\%) = 375(290;677)$ кЕ/л, в группе лиц с генотипом GA $Me(25\%;75\%) = 205(89;440)$ кЕ/л, тогда как группе лиц с генотипом GG он был достоверно ниже $Me(25\%;75\%) = 180(80;3000)$ кЕ/л ($p = 0,003$ и $p < 0,01$ соответственно). При этом уровни IgE у больных, имеющих аллель А (генотипы AA и GA), не имели статистически значимых различий ($p = 0,107$). В группе здоровых также не было различий между уровнями IgE среди носителей всех трех генотипов ($P \sim 1$).

Для каждого исследуемого нами полиморфизма установлено, что распределение частот генотипов у больных БА значительно отличается от равновесия Харди-Вайнберга. Относительный риск OR (oddis ratio) увеличенного уровня IgE у лиц, имеющих аллель T-1055, повышен в 1,09 раза, а у лиц, имеющих аллель A+2044 – в 26 раз. Также методом Вульфа нами была выявлена ассоциация между исследуемыми полиморфизмами C-1055T и G+2044A и заболеванием БА ($\gamma = 0,87$; $p = 0,001$).

Частота встречаемости аллелей Т и А в группе больных БА составляет 6,9% и достоверно не отличается от таковой в группе сравнения ($p = 0,8$). Величина неравновесия по сцеплению составляет 0,028. Распределение гаплотипов не подчиняется равновесию Харди-Вайнберга. Выявленный нами уровень общего IgE был выше у лиц, имеющих аллели T-1055 и A+2044 ($Me(25\%;75\%) = 315(290;1077)$ кЕ/л), по сравнению с группой лиц, имеющих только аллель A+2044 ($Me(25\%;75\%) = 260(200;440)$ кЕ/л) и группой лиц, не имеющих этих аллелей ($Me(25\%;75\%) = 205(190;377)$ кЕ/л). Все три группы имели достоверные различия между собой ($p < 0,05$). Среди обследуемых лиц не оказалось имеющих аллель T-1055 и не имеющих аллель A+2044.

Таким образом, в ходе нашего исследования выявлены ассоциации генотипа AA и GA в положении +2044 гена IL13, а также гаплотипа T/A с повышенным уровнем IgE в патогенезе атопической БА. Выявлена ассоциация между исследуемыми полиморфизмами C-1055T и G+2044A и заболеванием.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ У ДЕТЕЙ

Орлова Е.Е., Пивень Н.В.

Институт биоорганической химии Национальной Академии Наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

Аллергический ринит (АР) относится к наиболее распространенным заболеваниям среди детей, в связи с чем в последние годы все большее внимание специа-

листов обращено к изучению механизмов его развития, функционального состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Целью настоящей работы было изучение функциональной активности лимфоцитов периферической крови в динамике спонтанной и ФГА-индуцированной продукции интерлейкина-4 (IL-4) и интерферона- γ (IFN γ) в супернатантах культуры клеток крови (*in vitro*), а также оценка пролиферативного ответа иммуноцитов на митогены (фитогемагглютинин – ФГА и др.) при АР. Объектом исследования были дети (104 человека) в возрасте от 4 до 14 лет, из них 76 человек с АР. Контрольную группу составили 28 здоровых детей того же возраста, не имеющих хронических и аллергических заболеваний.

Материалы и методы. Изучение функциональной активности Т-лимфоцитов проводили путем оценки спонтанной и ФГА-индуцированной продукции ими цитокинов методом ИФА в супернатантах культуры клеток крови в динамике культивирования с помощью иммуноферментного анализа («Immunotech», Франция). Пролиферативную активность иммуноцитов изучали с помощью колориметрического МТТ-теста.

Результаты. При АР спонтанная продукция IL-4 через 14, 48 и 72 ч культивирования практически не различалась, в то время как в контроле пик спонтанной секреции этого цитокина приходился на 48 ч культивирования. ФГА-стимулированная продукция IL-4 была повышена более чем в 4 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и достигала максимума на 48 ч культивирования (превышая спонтанную продукцию в 23 раза), что свидетельствует о повышенной способности IL-4-синтезирующих клеток, в основном Th2-лимфоцитов, к продукции IL-4 под воздействием ФГА. Спонтанная продукция IFN γ при АР была ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), и через 48 ч культивирования она была минимальной. Воздействие ФГА не вызывало значительных изменений продукции IFN γ по сравнению с контролем через 14, 48 и 72 ч ($p > 0,05$), что дает основание говорить об истощении резервных возможностей IFN γ -продуцирующих клеток на фоне наблюдаемого повышения цитокина в сыворотке крови. В группе детей с АР выявлена повышенная по сравнению с контрольной группой спонтанная пролиферация лимфоцитов, однако в динамике культивирования (через 14, 48 и 72 ч) она различалась незначительно ($p < 0,05$), в то время как в контроле пик спонтанной пролиферации приходился на 48 ч культивирования. При АР имела место выраженная ФГА-стимулированная пролиферативная активность иммуноцитов с максимальным пиком секреции через 48 ч культивирования, что может быть следствием активации и повышенной способности клеток (в основном, Th2-лимфоцитов) к пролиферации при воздействии антигенного стимула. Таким образом, наиболее выраженные изменения у больных АР выявлены при культивировании лимфоцитов с ФГА на сроке 48 ч.

Заключение. При АР имеет место Th2-поляризация иммунного ответа, результатом которой является повышенный синтез IL-4 на фоне относительного снижения активности IFN γ -продуцирующих клеток (в основном, Th1-лимфоцитов), повышение спонтанной и ФГА-активированной пролиферации иммуноцитов, что, возможно, также свидетельствует о повышенной активации Th2-клеток. Изучение функциональной активности

лимфоцитов по продукции ими цитокинов и пролиферативному ответу на различные антигены может быть использовано для изучения различных функциональных изменений, происходящих в процессе дифференцировки и деления лимфоцитов, оценки Т- и В-систем иммунитета, определения эффективности действия иммуномодуляторов *in vitro*.

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Польнер С.А.¹, Пинегин Б.В.¹, Бархина Т.Г.², Никитина Г.М.²

¹ ГНЦ – Институт иммунологии ФМБА России, Москва, Россия

² ГУ НИИ морфологии человека РАМН, Москва, Россия

Адгезивные гликопротеины поверхности клеток являются регуляторами почти всех видов иммунного и аллергического воспалительного ответа. Показано, что уровень ICAM-1 повышается при воспалительной реакции бронхиального эндотелия. Отмечается корреляция между степенью бронхиальной астмы и уровнем экспрессии ICAM-1.

Целью настоящего исследования было изучение поверхности различных клеток периферической крови, а также содержание адгезивных молекул на Т-лимфоцитах (CD3) и моноцитах (CD14) с помощью моноклональных антител CD11b, являющихся маркерами адгезивных молекул Mac1, относящихся к классу интегринов, и изучение молекул адгезии ICAM-1, относящихся к классу иммуноглобулинов с антигеном CD54, у больных бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми лицами; сравнительный анализ этих данных с клинической картиной бронхиальной астмы и степенью реактивности бронхов.

Нами обследовано 27 больных в возрасте от 16 до 53 лет с atopической бронхиальной астмой легкого, среднетяжелого течения с длительностью заболевания от 1,5 до 12 лет (12 женщин и 15 мужчин). В качестве группы сравнения было обследовано 10 практически здоровых лиц.

Нами установлено, что в группе больных отмечается достоверное снижение Т-клеток, несущих рецептор для CD54 (молекулы адгезии ICAM-1, относящиеся к классу иммуноглобулинов) и достоверное повышение Т-клеток, несущих CD11b (молекулы адгезии Mac1, относящиеся к классу интегринов) по сравнению с контрольной группой.

Изучение различных клеточных популяций периферической крови с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) показало изменения конфигурации клеток, их размеры и локальные повреждения мембран в группе atopической бронхиальной астмы.

Исследование поверхности клеток периферической крови и молекул адгезии на лимфоцитах и моноцитах раскрывает очередную страницу в исследовании процесса аллергического воспаления. Однако более полную картину данного процесса может дать сравнительный анализ содержания молекул адгезии как в периферической крови, так и в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и тканях органов дыхательной системы.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ КАК ИНГИБИТОРЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ КАСКАДОВ. НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Пухальский А.Л.¹, Шмарина Г.В.¹, Алешкин В.А.², Зыков К.А.³

¹ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Россия

² Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

³ Московский государственный медико-стоматологический университет, НИМСИ, Москва, Россия

Алкилирующие препараты (АП), относящиеся к семейству азотистых ипритов, широко применяются в современной медицине в качестве антибластомных цитостатиков и иммунодепрессивных агентов. В последние годы появились сообщения об успешном использовании этих препаратов в дозах, не вызывающих заметных признаков иммуносупрессии, для лечения тяжелого стероидзависимого язвенного колита, идиопатического легочного фиброза, волчаночных васкулитов, тяжелой стероидзависимой бронхиальной астмы (БА), а также для стимуляции противоопухолевого иммунитета. Исследования на моделях *in vitro* и *in vivo* показали, что указанные эффекты низких доз АП связаны с избирательной инактивацией регуляторных Т-клеток (Treg). Ранее нами было показано, что такая избирательность действия связана с тем, что в концентрации на 2 порядка ниже цитотоксической АП способны блокировать передачу сигнала β-цепью рецептора для ИЛ-2.

Целью работы было изучение механизмов терапевтического действия ультранизких доз АП мелфалана (Мф) у больных БА. Методика исследования. У больных БА, получавших на фоне базисной терапии ингаляции мелфалана в дозе 0,1 мг в виде 5-дневного курса, в крови и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) исследовали содержание таких цитокинов как ИЛ-4, ИЛ-5, ИФНγ, ИЛ-8 и ФНОα. Кроме того, в периферической крови оценивали количество лимфоцитов, экспрессирующих CD-маркеры (CD3, CD4, CD8, CD20, CD25, CD16, CD95) и высоту пролиферативного ответа лимфоцитов на ФГА. Результаты сравнивали с аналогичными данными больных, получавших плацебо. Исследовали молекулярные механизмы действия низких доз Мф на элементы сигнальных каскадов, включающихся после взаимодействия рецептора для ФНО (TNFR) с соответствующим лигандом. С этой целью клетки линии L929 после преинкубации с Мф в ультранизких концентрациях (0,1; 0,3; 1 мкг/мл) обрабатывали различными концентрациями рекомбинантного ФНОα. Для подавления белковых синтезов использовали актиномицин D.

Результаты и обсуждение. На фоне выраженной положительной динамики клинических и функциональных показателей у больных БА, леченных Мф, не было обнаружено существенных изменений содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD-маркеры, за исключением клеток с фенотипом CD95⁺, количество которых значительно снизилось после курса Мф. В то же время, в образцах

БАЛ наблюдалось повышение уровня таких цитокинов как ИЛ-5 (179,5%), ИФН γ (273%), ИЛ-8 (199,8%) и в меньшей степени ФНО α (114,7%). Пролиферативный ответ лимфоцитов периферической крови на стимуляцию ФГА значимо повышался у больных, получавших Мф (31377 \pm 4427 и 49803 \pm 7177 имп/мин соответственно до и после лечения; $p = 0,04$). У 60% больных, леченных Мф, были обнаружены гистоультраструктурные признаки регенерации эпителия бронхов. Такого рода изменения можно трактовать как результат блокады алкилирующими соединениями (Мф) сигнальных каскадов в клетках, вовлеченных в патогенез БА, таких как Treg, клетки эпителия бронхов, нейтрофилы. Так, было показано, что АП способны нарушать внутриклеточный сигналинг, ассоциированный не только с IL-2R, но и с другими рецепторами. В частности, они способны блокировать TNFR-I (рецептор, несущий т.н. «домен смерти»), вследствие чего преинкубация клеток L929 с Мф защищала эти клетки от цитопатического действия ФНО α . Протективный эффект Мф сохранялся и в условиях остановки белкового синтеза. Более того, часовая обработка Мф (0,3 мкг/мл) существенно снижала активность транскрипционного фактора NF- κ B (p60) в ядерных экстрактах клеток, стимулированных ФНО α в присутствии актиномицина D. Полученные данные свидетельствуют о том, что Мф способен блокировать мембранные и/или цитоплазматические компоненты сигнального каскада TNFR.

Выводы. Терапевтический эффект низких концентраций АП связан с блокадой внутриклеточного сигналинга. При этом, наиболее важными мишенями для АП в ультранизких концентрациях являются активированные клетки, экспрессирующие рецепторы, сопряженные с апоптотическими сигнальными каскадами (TNFR, Fas), рецепторы для факторов роста и выживания (IL-2R) и, возможно, рецепторы, ответственные за хемотаксис и выживание клеток воспаления.

ЦИТОКИНОВЫЙ КАСКАД У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В РАЗГАР ЗАБОЛЕВАНИЯ

Рябова Л.В.

НИИ иммунологии ЧелГМА, г. Челябинск, Россия

Распространенность аллергического ринита (АР) в России составляет от 12,7 до 24% [Ильина Н.И., Хаитов Р.М., 2001]. При аллергическом воспалении цитокины, обусловленные Th2-иммунным ответом, усиливают продукцию IgE, а также обуславливают увеличение тканевой базофилии и эозинофилии.

Цель: исследование спонтанной и индуцированной продукции цитокинов у больных с круглогодичным аллергическим ринитом в стадию обострения в супернатантах цельной крови и определение коэффициентов соотношения их продукции в сравнении с контролем.

Материалы и методы исследования. В рамках исследования было обследовано 16 больных с круглогодичным аллергическим ринитом в стадии обострения; для контроля было взято 14 человек условно-здоровых. Уровень цитокинов оценивался по спонтанной и индуцированной продукции стандартными митогенами РНА и LPS *E.coli* IL-4, IL-1 β , IL-10, IFN γ .

Результаты представлены в таблице.

Цитокины	Условно-здоровые, n = 14	АР, n = 16
IL-1 β спонтанный	377,17 \pm 77,44	36,17 \pm 7,5*
IL-1 β LPS индуцированный	616,5 \pm 82,86	49,52 \pm 4,9*
IL-1 β РНА индуцированный	442,54 \pm 101	40,97 \pm 4,5*
IFN γ LPS индуцированный	5132,82 \pm 1	760,2 \pm 65,1*
IL-4 спонтанный	20,12 \pm 5,65	1,73 \pm 0,21*
IL-4 РНА индуцированный	35,38 \pm 7,58	2,02 \pm 0,34*
IL-4 LPS индуцированный	24,83 \pm 6,86	1,88 \pm 0,14*
IL-10 РНА индуцированный	136,1 \pm 26,91	619,2 \pm 49,3*
IL-10 спонтанный	43,97 \pm 9,86	138,83 \pm 11,4*

Примечание. * – достоверное отличие показателей в группах сравнения ($p < 0,05$).

Заключение. При аллергическом рините в стадию обострения в сравнении с контрольной группой лимфоциты продуцируют минимальное количество IL-1 β , IL-4, при этом идентичная картина их секреции наблюдается при стимуляции ФГА и ЛПС, одновременно продукция секреции IL-10 и IFN γ сохранена, и даже повышена. Основным механизмом острого аллергического воспаления связан с предшествующей секрецией IL-1 β и IL-4 в ответ на воздействие аллергена и формирование функциональных нарушений секреции их продукции в разгар заболевания.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ IgG-АТ К КЕРАТИНУ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Самойликов П.В., Гервазиева В.В.

ГУ НИИ Вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва, Россия

В настоящее время активно изучается роль аутоиммунных реакций в патогенезе атопического дерматита (АД). Так, были выявлены IgG-АТ к коллагену 2 типа, актину и другим АГ [Davies J.M., 1997]. При АД основным органом-мишенью атопии является кожа, и прежде всего поражается эпидермис, в состав которого входит 85% кератиноцитов. В хронической стадии АД, когда происходит переключение Th2 на Th1-ответ, в избытке экспрессируемый IFN γ , приводит к апоптозу кератиноцитов.

В связи с этим **целью** исследования было определить в сыворотке крови IgG-АТ к кератину у больных АД различной степени тяжести и визуализировать их на гистологических срезах.

В исследование включены 108 больных АД и 53 здоровых людей. Больные были подразделены по возрасту на группы: от 1 года до 6 лет (дошкольный возраст), от 7 до 17 лет (школьный возраст) и взрослые больные с 18 лет. АД легкой степени тяжести отмечали у 44, средней – у 54 и тяжелого течения – у 10 больных. В сыворотке крови определение общего IgE, специфических IgE-АТ, а также IgG-АТ к кератину проводили в ИФА с использованием коммерческих тест-систем, а также методов ИФА, разработанных в ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова. IgE-АТ определяли в кЕ/л, а IgG-АТ в мкг/мл в соответствии со стандартами (Dt.Foocke, Германия) и сравнивали с нормативными значениями, полученными при исследовании контрольной группы здоровых лиц разных возрастов. При постановке ИФА в качестве аутоАГ использовали антигенный препа-

рат кератина производства фирмы Sigma, США. Для качественного контроля связывания специфических IgG-АТ с кератином применяли иммунофлюоресцентный анализ, используя коммерческие наборы (ImmuGlo, США).

Среднее значение уровня общего IgE во всех группах больных было выше по сравнению со здоровыми и доходило до 1637 кЕ/л у взрослых больных. При этом у больных с более тяжелым течением АД содержание общего IgE было выше ($p < 0,05$). У всех больных АД была выявлена моно- или поливалентная сенсibilизация к аллергенам бытового, пищевого спектра и спектра условно-патогенных микроорганизмов.

В контрольной группе уровень IgG-АТ к кератину составил: дошкольный возраст – 171 ± 12 мкг/мл; школьный возраст – 155 ± 18 мкг/мл; взрослые – 156 ± 15 мкг/мл. Уровни IgG-АТ к кератину у больных дошкольного, школьного и взрослого возраста были выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) и составили 247 ± 10 кЕ/л, 322 ± 27 кЕ/л, 373 ± 41 кЕ/л соответственно. Выявлено незначительное повышение уровня IgG-АТ к кератину в зависимости от возраста и тяжести заболевания, однако достоверных различий определить не удалось. Частота выявления повышенного уровня IgG-АТ к кератину была максимальна в группе детей школьного возраста – 75%, а у детей дошкольного возраста и взрослых – 46,8% и 50%, соответственно. Наличие IgG-АТ к кератину было показано также в иммунофлюоресцентном анализе. Выявлены флюоресцентные метки на срезах многослойного плоского эпителия, что говорит о связывании IgG-аутоАТ с эпителиальным кератином.

Выявление IgG-АТ к кератину может говорить об участии аутоиммунных реакций в течение воспалительного процесса в коже у больных АД.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Седова М.С., Булгакова В.А., Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И.

ГУ Научный Центр здоровья детей РАМН, Москва

Введение. Известно, что аллергическое воспаление может быть обусловлено не только повышенной миграцией клеток, участвующих в воспалении, в ткани шокового органа, но и замедлением их элиминации вследствие нарушений процессов апоптоза. Изучение механизмов апоптоза при бронхиальной астме у детей актуально для оценки адекватности терапии.

Цель и задачи. Изучить динамику показателей маркеров апоптоза у детей с atopической бронхиальной астмой при проведении аллергенспецифической иммунотерапии.

Материалы и методы. Обследовано 62 пациента с atopической бронхиальной астмой в возрасте от 5 до 16 лет (30 – с легким течением, 32 – со среднетяжелым), получивших аллергенспецифическую иммунотерапию субингаляльным методом. Исследованы в динамике концентрации показателей маркеров активности апоптоза TRAIL-R2 (DR5), каспазы 1, аннексина V, sAPO-1/FAS (sCD95), sFAS Ligand (sFASL), sCD30, sCD40, а также молекулы хоминга эозинофилов – эотаксина.

Результаты. До лечения у детей с бронхиальной астмой выявлено снижение активности апоптоза как ранней так

и поздней стадии, о котором свидетельствует низкий уровень концентрации в сыворотке крови маркеров апоптотической готовности – каспазы 1, TRAIL-R2 (DR5), что прямо коррелирует с клиническими проявлениями болезни.

Проведение аллергенспецифической иммунотерапии вызвало при положительном (79,8%) клиническом результате у детей с atopической БА понижение концентрации маркеров апоптотической готовности каспазы 1, TRAIL-R2 (DR5), повышение уровней в сыворотке крови sCD95, sFASL, sCD30, sCD40, а также понижение аннексина V и эотаксина, что указывает на активацию процессов апоптоза, направленную на элиминацию аутореактивных лимфоцитов и эозинофилов.

Заключение. Течение atopической БА у детей сопровождается активацией механизмов апоптоза лимфоцитов и эозинофилов. Проведение аллергенспецифической иммунотерапии ведет к стабилизации процесса апоптоза, способствуя уменьшению аллергического воспалительного процесса у детей с бронхиальной астмой.

КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЯ ОБЩЕГО IgE С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Серова Т.А., Логина Н.Ю., Феофанова Т.В., Алентьева С.Ю., Каданцев В.А.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва, ЦГБ г. Югорск, Россия

Целью исследования являлось сравнение корреляционных связей (КС) между уровнем общего IgE и показателями иммунного статуса (ПИС) в двух группах аллергологических больных, получавших на фоне базисной терапии одинаковое лечение – последовательно курсы рузама (Р) и через 3-4 недели аутолимфоцитотерапии (АЛТ), но имевших при этом разную динамику уровня IgE. Значения IgEи ПИС определяли до начала курса Р и через 2 месяца после окончания курса АЛТ, продолжительность исследования – 5 месяцев. Выделили два типа динамики IgE: положительную (ПД) – снижение изначально повышенного уровня, и отрицательную (ОД) – дальнейший рост повышенных значений. В группу 1 вошли 9 больных с ПД IgE, в группу 2 – 9 больных с ОД IgE. Группы были сходными по возрастному-половому составу, диагнозу, продолжительности и тяжести заболевания. В группе 1 до и после лечения выявлено по одной значимой КС (ЗКС), $p < 0,05$: до лечения с % CD3⁺-клеток, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (КК) = -0,68, после лечения – с IgM, КК = +0,68. В группу 2 до лечения – 8 ЗКС: с % CD3⁺ (КК = +0,83) и CD4⁺ (КК = +0,68), с абсолютным количеством лейкоцитов (КК = +0,73), CD3⁺ (КК = +0,82), CD4⁺ (КК = +0,72) и CD8⁺ (КК = 0,87), с IgG (КК = -0,75) и лейко-Т-индексом (ЛТИ) (КК = -0,89). После лечения все ЗКС IgE с показателями клеточного иммунитета, кроме ЛТИ сохраняются, а вместо ЗКС IgE с IgG появляется ЗКС с IgA (КК = -0,72). Частоты ЗКС в группах 1 и 2 до и после лечения различаются статистически значимо (точный критерий Фишера, $p_{до} = 0,023$, $p_{после} = 0,048$). Устойчивость ЗКС наблюдалась в 6 из 8 случаев (75%) в группе 2 и полностью отсутствовала в группе 1. Таким образом, функционирование иммунной системы больных группы 2 с ОД IgE, в отличие от группы 1, характеризуется значительной напряженностью, выражаю-

шейся наличием сильных и устойчивых ЗКС уровня общего IgE с показателями клеточного иммунитета.

ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ К МОЛОКУ И ГОВЯДИНЕ ПРИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ПИЩИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Смирнова С.В., Мамаева Л.В.

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия

Старение населения является демографической особенностью XXI века. Непереносимость пищи в пожилом и старческом возрасте может быть обусловлена как физиологическими возрастными изменениями, так и патологическими процессами, связанными с ферментопатией и аллергией.

Цель исследования: изучить клинико-иммунологические особенности непереносимости пищи в пожилом и старческом возрасте, связанные с лактазной недостаточностью и пищевой аллергией к молоку и говядине.

Материалы и методы. Обследовано 120 человек: пожилые (n = 61) в возрасте от 55 до 74 лет и лица старческого возраста (n = 59) от 75 до 89 лет. Проведены: нагрузочный лактозный тест, методы специфической аллергологической диагностики (включая определение концентрации общего IgE, специфических IgE к молоку и говядине). Определены клинико-патогенетические варианты непереносимости пищи на основании классификации аллергии по патогенезу [Пыцкий В.И. и Смирнова С.В., 1997]. Выделены четыре группы: I – контроль (практически здоровые лица, n = 13), II – псевдоаллергия (неиммунологическая непереносимость пищи, n = 39), III – лактазная недостаточность (n = 27), IV – истинная пищевая аллергия (иммунологическая непереносимость пищи, n = 41).

Результаты исследования. В пожилом и старческом возрасте часто отмечается поливалентная непереносимость пищи во всех выделенных группах (56,4%, 51,8% и 24,3% соответственно). В структуре пищевых продуктов чаще отмечается непереносимость молока: при псевдоаллергии – в 64,2% при ферментопатии – в 66,7%, при истинной пищевой аллергии – в 39,1%. Непереносимость говядины определена в 25,7%, 29,7% и 19,6% соответственно. Непереносимость молока чаще проявляется метеоризмом во всех выделенных группах (35,8%, 40,7% и 24,3% соответственно), диареей (12,8%, 18,5% и 14,6%, соответственно), в редких случаях – запором и только в группе с псевдоаллергией (в 10,2%). Непереносимость говядины чаще проявляется тяжестью в эпигастрии: в группе с ферментопатией – в 18,5%, в группе с псевдоаллергией – в 12,8% и крайне редко в группе с истинной пищевой аллергией – в 4,8%.

Другими клиническими проявлениями непереносимости пищи в пожилом и старческом возрасте могут быть кожные проявления (крапивница, дерматит), которые чаще определены при псевдоаллергии (28,2%), ферментопатии (14,8%) и крайне редко – при истинной пищевой аллергии (2,4%).

При проведении лактозотолерантного теста жалобы на непереносимость лактозы чаще отмечались в группе с ферментопатией – 62,7%, реже в группах с истинной пищевой аллергией – 21,9% и псевдоаллергией – 17,9%. Непе-

реносимость лактозы клинически проявлялась диареей при ферментопатии – в 56,5%, истинной пищевой аллергии – в 24,1% и псевдоаллергии – в 13,3%. Гиполактазия выявлена в группах с ферментопатией и истинной пищевой аллергией, нормолактазия – в группе с псевдоаллергией.

По результатам серологического аллергологического обследования выявлено, что в пожилом и старческом возрасте в группе с истинной пищевой аллергией повышена концентрация общего IgE, что свидетельствует о преобладании атопических механизмов пищевой аллергии. Сенсибилизация к молоку и говядине подтверждена определением специфических IgE.

Заключение. Таким образом, проблема непереносимости пищи в пожилом и старческом возрасте весьма актуальна. В выделенных клинико-патогенетических вариантах непереносимости пищи чаще всего отмечается поливалентная непереносимость, связанная с псевдоаллергией и ферментопатией. В структуре непереносимости пищевых продуктов, чаще всего отмечена непереносимость молока. Основная причина непереносимости молока в пожилом и старческом возрасте связана с ферментопатией – лактазной недостаточностью.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ИСТИННОЙ АЛЛЕРГИИ И ПСЕВДОАЛЛЕРГИИ

Смирнова С.В., Савченко А.А., Кадричева С.Г.

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, Россия

Успехи современной аллергологии позволяют установить аллергологические механизмы при разнообразных, нередко нетипичных, клинических проявлениях. В свою очередь, под маской аллергии часто скрываются заболевания неаллергологической природы, внеорганным проявлением которых становится упорный псевдоаллергический синдром. Известно, что главным плацдармом развития аллергической реакции независимо от ее патогенетической сути являются клеточные мембраны.

Цель исследования: изучить особенности внутриклеточного метаболизма и состояния мембран лимфоцитов в зависимости от патогенетической формы аллергии.

Материалы и методы исследования. Обследовано 115 человек в возрасте 22-45 лет, из них больные истинной аллергией (n = 44), псевдоаллергией (n = 35) и практически здоровые лица (n = 36). Диагностика аллергии проведена с использованием методов специфической аллергологической диагностики и дифференциально-диагностических критериев истинной аллергии и псевдоаллергии. Патогенетические формы аллергии выделены на основании классификации аллергии по патогенезу. Определены: активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ и концентрации АТФ в лимфоцитах биолюминесцентным методом; состояние мембран лимфоцитов – флюоресцентное зондирование 3-метоксибензантроном.

Результаты исследования. Исследуемые ферменты лимфоцитов характеризуют интенсивность энергетических и пластических реакций. Увеличение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у больных аллергией независимо от патогенетической формы относительно группы контроля отражает повышение интенсивности

окислительных реакций пентозофосфатного цикла. При истинной аллергии повышается активность анаэробной реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и НАДН-зависимой малатдегидрогеназы (МДГ), а также концентрация пирувата. Тогда как при псевдоаллергии возрастает уровень только НАДН-зависимой МДГ. Можно заключить, что уровень терминальных реакций гликолиза при истинной аллергии значительно выше, чем при псевдоаллергии и в контроле. Обнаружено повышение активности глицерол-3-фосфатдегидрогеназы в лимфоцитах крови больных истинной аллергией и псевдоаллергией.

Определено повышение активности аэробной реакции ЛДГ и пируватдегидрогеназного комплекса независимо от патогенетической формы аллергии, что обеспечивает более интенсивный приток субстратов на реакции цикла трикарбоновых кислот. В лимфоцитах больных истинной аллергией обнаружено увеличение активности всех исследуемых дегидрогеназ лимонного цикла (МДГ, НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы (ИЦДГ) и α -кетоглутаратдегидрогеназы), тогда как у больных псевдоаллергией – МДГ, НАД-ИЦДГ. Кроме того, установлено повышение уровня НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы только при истинной аллергии. Активность вспомогательного фермента цикла Кребса НАДФ-зависимой ИЦДГ повышена при аллергии независимо от ее патогенетической формы. Выявленные изменения активности внутриклеточных ферментов показывают, что при истинной аллергии активация митохондриальных окислительно-восстановительных реакций более выражена, чем при псевдоаллергии. Это подтверждается и выраженным увеличением концентрации малата при истинной аллергии относительно псевдоаллергии и группы контроля. Кроме того, установлено снижение концентрации АТФ при аллергии независимо от ее патогенетической формы относительно контроля.

Выявлены разнонаправленные изменения интенсивности флуоресценции мембран лимфоцитов в зависи-

мости от патогенетической формы аллергии: снижение – при истинной аллергии и повышение – псевдоаллергии. Диаметрально противоположные изменения интенсивности флуоресценции лимфоцитов показывают различия физического состояния мембран: повышение текучести (снижение вязкости) мембран при истинной аллергии и снижение текучести (повышение вязкости) при псевдоаллергии.

Заключение. Результаты анализа показателей внутриклеточного метаболизма (НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ, субстратов и макроэрга – АТФ) позволяют предположить увеличение интенсивности энергетических и пластических процессов в лимфоцитах крови больных аллергией с более выраженной активацией энергетических процессов при истинной аллергии. Особенности метаболизма лимфоцитов во многом определяют свойства их мембран. Оценка состояния мембран лимфоцитов больных различными патогенетическими формами аллергии с помощью флуоресцентного зонда 3-МБА подтвердило это предположение.

АНАЛИЗ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АЛЛЕРГИЧЕСКОМУ РИНИТУ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Хузина А.Х.¹, Карунас А.С.¹, Бикташева А.Р.², Юлдашева А.А.³, Эткина Э.И.², Хуснутдинова Э.К.¹

¹ Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук

² Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

³ Детская поликлиника № 1, г. Уфа

Аллергический ринит (АР) – это заболевание слизистой оболочки носа, основой которого является ал-

ТАБЛИЦА. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ИССЛЕДОВАННЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ (к работе Хузиной А.Х. и соавт.)

	Группа	Генотипы			Аллели	
		Glu/Glu	Glu/Gly	Gly/Gly	Glu	Gly
FceRI Glu237Gly	Больные	255 (94,80%)	14 (5,20%)	0 (0,00%)	514 (97,35%)	14 (2,65%)
	Контроль	130 (94,20%)	8 (5,80%)	0 (0,00%)	268 (97,10%)	8 (2,90%)
CCL11 -384A>G		AA	AG	GG	A	G
	Больные	63 (23,16%)	131 (48,16%)	78 (28,68%)	257 (47,24%)	284 (52,76%)
	Контроль	38 (23,75%)	85 (53,13%)	37 (23,13%)	161 (50,31%)	159 (49,69%)
CCL11 Ala23Thr		Ala/Ala	Ala/Thr	Thr/Thr	Ala	Thr
	Больные	188 (65,96%)	92 (32,28%)	5 (1,75%)	468 (82,11%)	102 (17,89%)
	Контроль	118 (69,82%)	46 (27,22%)	5 (2,96)	282 (81,03%)	66 (18,97%)
IL4 -590C>T		CC	CT	TT	C	T
	Больные	118 (44,36%)	127 (47,74%)	21 (7,89%)	363 (68,23%)	169 (31,77%)
	Контроль	51 (39,53%)	66 (51,16%)	12 (9,30%)	168 (65,12%)	90 (34,88%)
IL4Ra Ile50Val		Ile/Ile	Ile/Val	Val/Val	Ile	Val
	Больные	84 (29,89%)	142 (50,53%)	55 (19,57%)	310 (55,16%)	252 (44,84%)
	Контроль	45 (33,33%)	63 (46,67%)	27 (20,00%)	153 (56,67%)	117 (43,33%)
IL4Ra Gln576Arg		Gln/Gln	Gln/Arg	Arg/Arg	Gln	Arg
	Больные	181 (65,34%)	88 (31,77%)	8 (2,89%)	450 (81,23%)	104 (18,77%)
	Контроль	82 (61,65%)	46 (34,59%)	5 (3,76%)	210 (78,95%)	56 (21,05%)

Аллергическое воспаление, вызываемое причинно-значимым аллергеном. Во всем мире данным заболеванием страдает около 20% населения всех возрастных групп. АР является многофакторным заболеванием, в развитии которого значительная роль отводится наследственной предрасположенности. В настоящее время известно множество генов, функция белковых продуктов которых тесно связана с развитием АР.

Целью данной работы явился анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов высокоафинного рецептора тучных клеток *FceRI* (*Glu237Gly*), эотаксина *CCL11* (*-384A>G*, *Ala23Thr*), интерлейкина-4 *IL4* (*-590C>T*) и α-цепи его рецептора *IL4Ra* (*Ile50Val*, *Gln576Arg*).

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 285 больных АР и 169 здоровых доноров. ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось с помощью ПЦР со специфическими праймерами с последующим рестрикционным анализом.

В распределении частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных локусов между больными АР и здоровыми донорами достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$) (табл.).

Таким образом, в результате проведенного исследования не выявлено ассоциаций между данными полиморфными локусами с АР в РБ.