

Антонова Елена Ивановна

д-р биол. наук, профессор, директор
Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»
г. Ульяновск, Ульяновская область

Зимнуров Айдар Раилевич

лаборант-исследователь, бакалавр
Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»
г. Ульяновск, Ульяновская область

Соловьева Ирина Леонидовна

д-р мед. наук, профессор
Медицинский центр «Аллегрис»
Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет имени И.Н. Ульянова
г. Ульяновск, Ульяновская область

Фирсова Наталья Викторовна

канд. биол. наук, старший научный сотрудник
Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»
г. Ульяновск, Ульяновская область

Цвилик Лев Николаевич

лаборант-исследователь, бакалавр
Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»
г. Ульяновск, Ульяновская область

DOI 10.31483/r-112102

КЛЕТОЧНЫЙ И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ДИАГНОЗОМ АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Аннотация: в статье отражены данные показателей иммуноглобулинов, проведена оценка функционального состояния полиморфно-ядерных нейтрофилов в сыворотке детей в возрасте от 1 года до 18 лет.

Ключевые слова: атопический дерматит, иммуноглобулины, фагоцитоз, аллергическая реакция, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, дети.

Атопический дерматит (АД) – это хроническое аллергическое заболевание кожи, которое развивается у людей с генетической предрасположенностью к атопии и вторичному иммунодефициту, характеризуется повышенным уровнем сывороточного IgE и повышенной чувствительностью к специфическим аллергенам, а также неспецифическими аллергическими реакциями. Это состояние может привести к инвалидности у детей [1; 4; 5]. Развитию АД способствует ослабление барьерной функции кожи и слизистых оболочек, что может привести к вторичным инфекциям и обострениям воспалительного процесса. Иммунный ответ, опосредованный IgE, играет ключевую роль в этом процессе. У детей с АД часто наблюдается повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови. Также присутствуют активированные CD4-лимфоциты с фенотипом Th2, что способствует увеличению выработки IgE. Относительное количество Т-лимфоцитов с иммунофенотипом CD3 и CD8 уменьшается, в то время как абсолютное количество В-лимфоцитов в крови увеличивается, уровни иммуноглобулинов IgA, IgM

и IgG, показатели фагоцитарной активности лейкоцитов: фагоцитарная активность нейтрофилов – ФАН, фагоцитарный индекс – ФИ и гематокритное число (НСТ) снижаются [4; 11]. Оценка функционального состояния полиморфно-ядерных нейтрофилов важна с позиции того, что являясь эффекторными клетками поздней фазы аллергического воспаления, их функциональная активность влияет на ход и исход аллергического воспаления [2; 5].

У детей с АД в первый год жизни увеличивается содержание иммуноглобулинов А, М и G. Однако у более чем 40% детей старше 6 месяцев наблюдается дефицит синтеза одного или двух классов иммуноглобулинов [1–3]. Кластерные белки IgA, которые составляют около 10–20% всех иммуноглобулинов, играют важную роль в защите слизистых оболочек от микроорганизмов, предотвращая инфекцию. Недостаточное количество IgA может нарушить местный иммунитет, а избыток может указывать на дисбаланс в иммунной системе, приводящей к повышению проницаемости слизистых оболочек тонкой кишки для белковых пищевых аллергенов [6]. Ученые отмечают, что снижение уровня местного иммунитета, особенно SIgA, может способствовать развитию хронических заболеваний [4].

IgG выявляется на поздних стадиях иммунного ответа, обладает более высокой антигенсвязывающей силой, чем IgM. Сывороточный IgM образует пентамеры, связанные с соединительной цепью, и включает монореактивный IgM из обычных В-клеток, также называемых В2-клетками, и полиреактивный IgM из врожденных В1-клеток. В целом, IgM создает первую линию гуморальной защиты от патогенов и способствует поддержанию гомеостаза тканей. В дополнение к иммуноактивирующим сигналам от рецепторов комплемента, IgM задействует иммунорегуляторные сигналы от Fca/ μ R и Fc μ рецепторов (Fc μ R). Гемопоетические, так и негемопоетические клетки экспрессируют Fca/ μ R, включая врожденные В-лимфоциты маргинальной зоны селезенки и фолликулярные дендритные клетки реактивного центра. Следует отметить, что Fca/ μ R подает регуляторные сигналы, которые формируют гуморальный иммунитет, тогда как Fc μ R модулирует как раннюю, так и позднюю фазы развития В-лимфоцитов

[7; 10]. Высокоспецифичный IgM имеет диагностическое значение и указывает на острую инфекцию и первичный контакт с патогенами [4].

В связи с этим целью нашей работы является оценка клеточного и гуморального иммунитета у детей от 1 года до 18 лет с диагнозом атопический дерматит.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование данных, полученных в 2019 году при анализе 50 детей (20 девочек и 30 мальчиков) в возрастной категории от 1 года до 17 лет с диагностированным АД. Дети были разделены на возрастные группы: первая – дети от 1 до 2 лет ($n = 5$), вторая – от 3 до 5 лет ($n = 28$), третья – от 6 до 8 лет ($n = 7$), четвертая – от 9 до 11 лет ($n = 3$), пятая – от 12 до 18 ($n = 7$).

Определение уровня иммуноглобулинов проводили методом количественного иммуноферментного анализа при помощи спектрофотометра ImmunoChem 2100 Microplate Reader (High Technology Inc., США) с использованием наборов IgA, IgM, IgG общий-ИФА-БЕСТ (Вектор Бест, Россия), по инструкции производителя.

Определение фагоцитарной активности лейкоцитов включал в себя анализ фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) нейтрофилов с помощью проточной мультилазерной диагностической системы методом проточной цитофлуориметрии CyFlowSpace (Partec, Германия) с использованием набора IngoFlowEx (Exbio, Чехия). Расчет ФИ и ФЧ проводился по стандартной методике [7]:

– ФЧ – показатель определяет способность нейтрофилов к поглощению инородных частиц (путем подсчета количества инородных объектов, поглощенных фагоцитами);

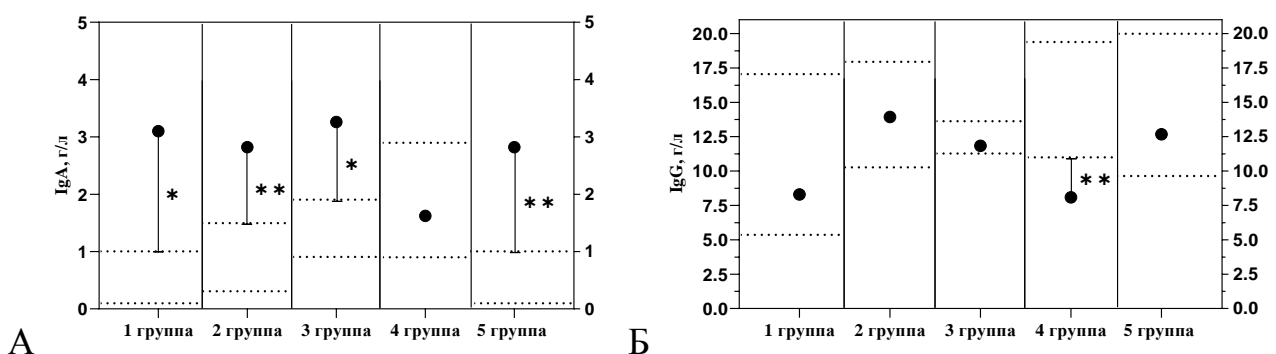
– ФИ – характеризует процесс переваривания нейтрофилами микробных клеток в крови. Этот показатель характеризует поглотительную способность нейтрофилов. Индекс завершенности фагоцитоза – переваривающая способность фагоцитов. Определяется средним числом фагоцитированных микробов, приходящихся на один активный лейкоцит. Вычисляется фагоцитарный индекс

путем деления числа фагоцитированных бактерий на число активных лейкоцитов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010 и статистического пакета Prism 8.0.1 (Graphpad, США). Проверка нормальности распределения данных проводилась критерием Шапиро-Уилка. Для каждой выборки было рассчитано среднее значение, стандартное отклонение, коэффициент вариабельности. Различия величин тестируемых показателей в контрольной и экспериментальной группе оценивали с помощью попарной статистики, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По результатам статистического анализа в первой возрастной группе уровень IgA превышает норму в 2,9 раз ($p=0,0348$); во второй группе – в 1,9 раз ($p=0,0036$); в третьей группе – в 1,8 раз ($p=0,0445$), в пятой группе – в 1,5 раза ($p=0,009$) (рис.1А).

Уровень IgA может снижаться по нескольким причинам, включая недостаточный гуморальный и местный иммунитет. В тоже время высокий уровень IgA в крови отмечается при различных респираторных заболеваниях. Также, существует связь между высоким уровнем IgA и некоторыми аутоиммунными заболеваниями, такими как ювенильный ревматоидный артрит и мезангит IgA [9,10].



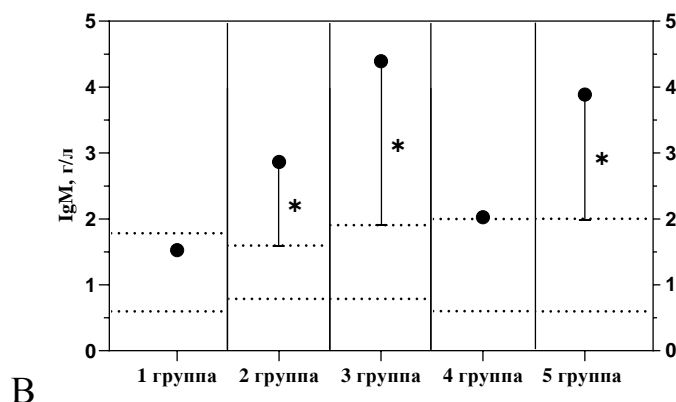


Рис. 1. Уровень IgA (А), IgG (Б), IgM (В) в исследуемых возрастных группах.

Пунктирной линией указаны границы референсных значений в каждой возрастной группе. Точкой обозначены средние значения иммуноглобулинов.

Звездочкой указаны статистически значимые различия

По результатам статистического анализа выявлено, что содержание IgG в четвертой группе в 1,3 раза ($p = 0,0073$) ниже относительно референсных значений. В остальных группах показатели IgG находятся в пределах нормы (рис. 1Б).

Известно, что высокий уровень специфического IgG регистрируется в период регрессии и улучшения клинических проявлений острых воспалительных процессов. IgG синтезируется клетками иммунной памяти, поэтому он может циркулировать в крови в течение длительного времени после выздоровления. Поскольку IgG является антителом вторичного иммунного ответа, он начинает синтезироваться при контакте с патогенами, которые повторно попадают в организм. За счет постепенного увеличения специфических титров иммуноглобулинов IgG синтезируется после острого воспаления, неполного излечения хронической инфекции или рецидивирующей острой инфекции [2; 10].

По результатам статистического анализа уровень иммуноглобулина М (IgM) во второй группе выше относительно нормы в 1,8 раз ($p = 0,0246$), в третьей группе – в 2,7 раз ($p = 0,0445$), в пятой группе в 2,2 раза ($p = 0,0154$). В остальных возрастных группах уровень IgM находится в пределах нормы (рис. 1В).

IgM продуцируется в острой фазе иммунного ответа при первом контакте с патогеном. После заражения уровень антигенспецифического IgM достигает

пика через 6–7 дней, затем снижается, а уровень IgG – повышается. Это относится к переходу от синтеза IgM к IgG. Повышенный уровень IgM свидетельствует о воспалительном процессе в текущей стадии, а IgG – о его хроническом воспалении или периоде реконвалесценции. Уровень IgA часто увеличивается при воспалении слизистой оболочки [3; 7; 10].

Функциональные показатели полиморфно-ядерных нейтрофилов проявляются в повышении либо изменении чувствительности к гистамину рецепторов H-1 и H-2, через которые реализуются многие формы их участия в воспалении. Это в равной мере касается и β -адренэргических рецепторов гранулоцита, изменения чувствительности которых свойственны аллергическим синдромам [6].

Показатели ФЧ в четвертой возрастной группе по отношению к норме выше в 1,65 раз ($p = 0,017$), в пятой группе – в 2 раза ($p=0,0059$). Значения ФЧ в других анализируемых группах находятся в пределах нормы (рис. 2А).

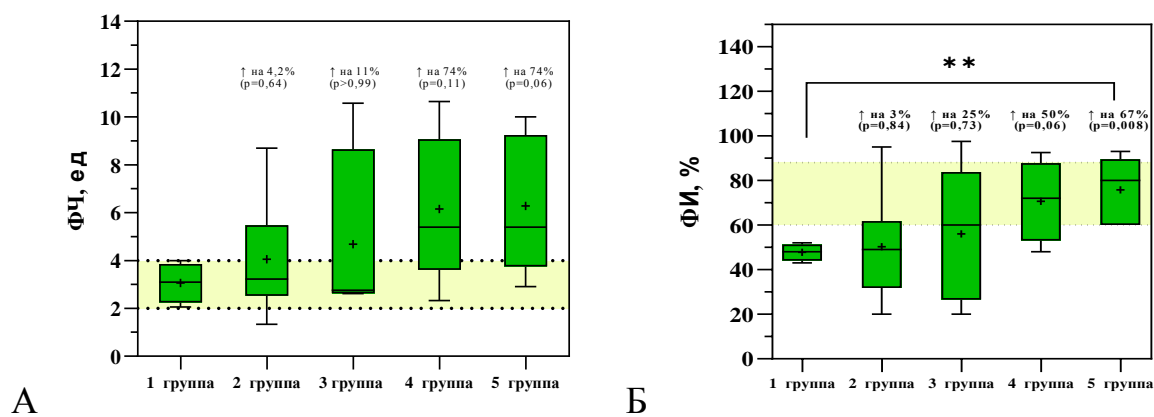


Рис. 2. Показатели фагоцитарного числа (А) и фагоцитарного индекса (Б) в исследуемых возрастных группах. Ограниченная пунктирными линиями закрашенная желтых цветом показана область – границы референсного значения

Показатели фагоцитарного индекса (ФИ) относительно нормы ниже в первой группе в 1,4 раза ($p = <0,0001$), во второй группе – в 1,7 раз ($p = 0,012$). Значения ФИ в других анализируемых группах находятся в пределах нормы (рис. 2Б).

У детей первого года жизни с АД может наблюдаться нарушение процесса фагоцитоза, что потенциально может снизить их способность бороться с бактериальными инфекциями. Это происходит из-за постоянного воздействия аллергенов, которые увеличивают нагрузку на фагоцитарные клетки. В результате, работа этих клеток может нарушиться, и они станут менее эффективными в выводе аллергенов. Как следствие, иммунная система ребенка может стать менее эффективной в борьбе с бактериальными инфекциями, что может привести к развитию вторичного иммунодефицита [4]. Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов крови у детей с АД показало, что с возрастом все показатели (завершение фагоцитоза и активация фагоцитов) ухудшаются. Такая постоянная аллергенная нагрузка на организм подавляет резервные функции клеточной иммунной системы и может привести к развитию вторичных бактериальных инфекций, а также к поддержанию высокого уровня сенсibilизации [7].

Таким образом, выраженные нарушения местного иммунитета и иммунной системы, дисбаланс местного иммунитета который приводит к повышению проницаемости слизистых оболочек тонкой кишки для белковых пищевых аллергенов отмечено во всех возрастных группах, за исключением возраста с 9 до 11 лет. В тоже время именно в возрасте с 9 до 11 лет высокие показатели развития вторичного иммунитета. В возрасте от 3 до 8 лет и с 12 до 18 лет отмечена самая высокая реакция организма на первичный контакт с патогенами. Способность нейтрофилов к поглощению инородных частиц высокая у детей в период с 9 до 18 лет, тогда как переваривающая способность нейтрофилов выражено снижается в возрасте от 1 года до 5 лет.

Список литературы

1. Дементьева Е.А. Гуморальный иммунный ответ при atopическом дерматите у детей / Е.А. Дементьева, О.П. Гурина, А.Е. Блинов [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2019. – №3 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gumoralnyy-immunnyy-otvet-pri-atopicheskom-dermatite-u-detey> (дата обращения: 11.03.2024).

2. Дементьева Е.А. Цитометрический анализ показателей клеточной дисфункции при atopическом дерматите у детей / Е.А. Дементьева, О.П. Гурина, А.Е. Блинов [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2019. – №3 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitometricheskiy-analiz-pokazateley-kletochnoy-disfunksii-pri-atopicheskom-dermatite-u-detey> (дата обращения: 12.03.2024). – EDN TKSNIKI

3. Дементьева Е.А. Особенности клеточного и гуморального иммунитета при atopическом дерматите у детей первого года жизни / Е.А. Дементьева, О.П. Гурина, А.Е. Блинов [и др.] // Педиатр. – 2019. – №6 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-kletochnogo-i-gumoralnogo-immuniteta-pri-atopicheskom-dermatite-u-detey-pervogo-goda-zhizni> (дата обращения: 12.03.2024). – DOI 10.17816/PED10635-44. – EDN OGMGJK

4. Касохов Т.Б. Atopический дерматит у детей / Т.Б. Касохов, З.А. Цораева, В.В. Касохова [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – №1. – С. 8–26. EDN WLXHOR

5. Мавлянова Ш.З. Некоторые показатели гуморального иммунного ответа на *candida albicans* у детей с atopическим дерматитом / Ш.З. Мавлянова, Ю.А. Алимухамедова, Г.Р. Ибрагимова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2022. – №24 (4). – С. 47–50. doi: 10.24412/1999-6780-2022-4-47-50. – EDN JXYVUE

6. Мельник В.А. Состояние функций полиморфно-ядерных нейтрофилов при atopических дерматитах у детей / В.А. Мельник, Л.И. Слюсарь, Е.И. Беседина // Аллергические заболевания у детей: современные проблемы диагностики, терапии и реабилитации: материалы научно-практической конференции (декабрь, 1998). – Новосибирск, 1998. – С. 23–30.

7. Моргуль Е.В. Содержание иммуноглобулина Е, гормонов и перекисей у детей с atopическим дерматитом / Е.В. Моргуль, Т.С. Колмакова, О.С. Оксенюк // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – №1. – С. 37–40. – EDN TWREVM

8. Нестерова И.В. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики / И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова, С.В. Ковалева [и др.]. – Краснодар, 2017. – С. 8.

9. Самойликов П.В. IgE- и IgG-аутореактивность у детей с атопическим дерматитом / П.В. Самойликов, В.Б. Гервазиева, С.А. Кожевников // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – №1. – С. 97–103. – EDN PBBPOD

10. Chen K., Magri G., Grasset E.K. [et al.] Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. *Nat Rev Immunol* 20, 427–441 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0261-1>.

11. Odales J., Valle J.G., Martínez-Cortés F., Manoutcharian K. Immunogenic properties of immunoglobulin superfamily members within complex biological networks // *Cell Immunol*. 2020. Dec; 358:104235.