



с высокой метаболической активностью, который стимулирует размножение эндотелиальных клеток, тем самым обеспечивая рост сосудов ранней плаценты [1,9].

Из вышеизложенного видно, что метаболическая взаимосвязь активина А и ИЛ-1 β находится под контролем фоллистатина. Участие активина А в необходимом воспалительном процессе обусловлено генетически запрограммированной функцией ИЛ-1 β , в то время как фоллистатин контролирует реакции с участием активина А, а, следовательно, и ИЛ-1 β [10]. Важно подчеркнуть, что в основе физиологического обеспечения беременности существенную роль играет метаболическая взаимосвязь внутриклеточных регуляторных полипептидов (фоллистатина, активина А, ИЛ-1 β , ФНО- α , СЭФР-А), позволя-

ющая на ранних сроках обеспечить имплантацию и развитие хориона.

Выводы

Дисбаланс указанных регуляторных полипептидов, в том числе и низкий уровень фоллистатина, приводит к изменению их взаимодействия, обуславливающего нарушение имплантации плодного яйца, отклонению в развитии и росте капилляров во время инвазии трофобласта, изменению формирования элементов плодного яйца, что обуславливает развитие плацентарной недостаточности, создающей условия для прерывания гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И., Гунько В.О., Друккер Н.А. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. – СПб: Гиппократ, 2012. – 302 с.
2. Bottomley C., Bourne T. Dating and growth in the first trimester // *Clinical Obstetrics Gynecology*. – 2009. – Vol.23. – P. 439 – 452.
3. Simon C., Frances A., Piquette G. et al. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist // *Endocrinology*. – 1994. – Vol.134. – P. 521 – 528.
4. Скунь Л.М. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать-плацента-плод» // *Новости прикладной иммунологии и аллергологии*. – 2003. – № 7. – С.1–4.
5. Marko-Varga G., A. Ogiwara, T. Nishimura, T. Kawamura, K. Fujii et al. Personalized medicine and proteomics: lessons from non-small cell lung cancer // *J. Proteome*. – 2007. – №6. – P. 2925-2935.
6. Ashton S.V., Whitley G.S., Dash P.R. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/Fas interactions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P.102-108.
7. Jones R.L., Salamonsen L.A., Findlay J.K. Potential roles for endometrial inhibins, activins and follistatin during human embryo implantation and early pregnancy // *Eurocrinol. Metab.* – 2002. – Vol.13, №4. – P. 144 – 150.
8. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н. Продукция сосудисто-эндотелиального фактора роста и эндотелина в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной беременности // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. – №2. – С. 177 – 179.
9. Орлов В.И., Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Сагамонова К.Ю., Друккер Н.А. Околоплодные воды: Химический состав и биологические функции. – Ростов-на-Дону: Эверест. – 2009. – 224 с.
10. Das C.K. Cell cycle regulatory control for uterine stromal cell decidualization in implantation // *Reproduction*. – 2009. – Vol.137. – P. 889-899.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616.89-008.481-053

М.В. Дударева

РОЛЬ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,

Акушерско-гинекологический отдел.

Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: m.dudareva@rniiar.ru

Цель: исследование роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, Толл-подобных рецепторов в патогенезе дыхательных расстройств у доношенных новорожденных.

Материалы и методы. Программа обследования включала определение продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α , TGF- β 1, RANTES в бронхоальвеолярном лаваже и сыворотке крови, а так же экспрессии Толл-подобных рецепторов на моно-



цитах периферической крови новорожденных с дыхательными расстройствами. Определение цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже, сыворотке крови и экспрессии Толл-подобных рецепторов на моноцитах периферической крови выполнено 36 доношенным новорожденным.

Результаты. Проведенное исследование выявило особенности цитокинового профиля. При респираторных нарушениях, обусловленных МАС и РДС, выявлены высокие уровни IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже. В периферической крови новорожденных с респираторными нарушениями выявлена сниженная экспрессия TLR-2 (CD14+CD282+) и TLR-4 (CD14+CD284+).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о важной роли механизмов локальной защиты и врожденного иммунитета в течении и исходе дыхательных расстройств у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, МАС, РДС, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

M.V. Dudareva

THE ROLE OF INFLAMMATORY MEDIATORS AND TOLL-LIKE RECEPTORS IN NEWBORN BABIES WITH RESPIRATORY DISORDERS, WHO RECEIVE ARTIFICIAL LUNG VENTILATION

*Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
Department of Obstetrics and Gynecology*

43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: m.dudareva@rniiap.ru

Purpose: To study the role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, Toll-like receptors in the pathogenesis of respiratory disorders in full-term newborns.

Materials and methods. The programme of examination included the determination of production of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β 1 and RANTES in bronchoalveolar lavage and blood serum as well as expression of Toll-like receptors on monocytes of peripheral blood in newborn babies with respiratory disorders. Cytokines in the bronchoalveolar lavage, blood serum and expression of Toll-like receptors on the monocytes of peripheral blood were determined in 36 full-term newborns.

Results. The study showed peculiarities of a cytokine profile. In case of respiratory disorders caused by meconium aspiration syndrome (MAS) and respiratory distress syndrome (RDS) high levels of IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α were revealed in the blood serum and the bronchoalveolar lavage. In the peripheral blood of the newborns with respiratory disorders there was reduced expression of TLR-2 (CD14+CD282+) and TLR-4 (CD14+CD284+).

Summary. The received data indicate an important role of the mechanisms of local protection and inborn immunity in the course and the outcome of respiratory disorders in newborn babies.

Key words: newborn babies, MAS, RDS, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Введение

Дыхательная недостаточность у новорожденных может быть обусловлена не только синдромом аспирации мекония, но и нарушением регуляции дыхания центрального происхождения (очаги поражения мозга и оболочек, родовая травма, гипоксически-ишемические изменения в центральной нервной системе, часто при родоразрешении путем кесарева сечения) [1]. Инфекционно-воспалительные осложнения, развивающиеся при применении искусственной вентиляции легких у новорожденных с дыхательными нарушениями, являются одной из основных причин смерти этих детей.

Известно, что важная роль в иммунных процессах принадлежит цитокинам, и они ответственны за развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, эпителиев и соединительной ткани. На местном уровне цитокины регулируют все последовательные этапы развития воспаления и адекватность ответа на внедрение патогена. При

этом необходимо, чтобы воспалительная реакция как защитная реакция организма протекала в темпе и объеме, соответствующих степени повреждения. Активация клеток, усиление продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) и хемокинов является необходимой в начальных фазах воспаления, однако она становится проблемной, если степень активации перестает быть адекватной, когда первоначально защитный механизм перерастает в патологический [2].

Нарушение регуляции является условием патологических состояний и болезней. Так, чрезмерное воспаление, сопровождающееся избыточной продукцией и секрецией агрессивных радикалов и молекул, может превратиться в патологический процесс, приводящий к массивным повреждениям клеток и тканей организма. В этих случаях цитокины играют роль патогенетических факторов развивающихся заболеваний. В связи с этим система противовоспалительных (деактивирующих и ингибирующих) цитокинов также необходима и физиологически оправдана для жесткого контроля и в случае необходимости



для негативной регуляции воспалительного процесса, не допускающей гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Дефицит противовоспалительных цитокинов и/или их рецепторов приводит к развитию иммунодефицита, способствующего формированию очага хронического воспаления, аутоиммунных процессов, истощению функциональной активности фагоцитов. В патологических условиях они могут или обеспечивать недостаточный контроль провоспалительной активности при иммуноопосредованных болезнях, или чрезмерно компенсировать и подавлять иммунный ответ и воспаление, подвергая организм риску системной инфекции [3]. Гиперпродукция цитокинов приводит к развитию системной воспалительной реакции, вовлечению отдаленных органов и систем, а дальнейшее нарастание их концентрации может служить причиной ряда патологических состояний, в частности, септического шока и полиорганной недостаточности [2]. По данным BoehringerN. с соавторами TNF- α играет ключевую роль в остром воспалении и может приводить к разным формам легочного повреждения [4]. Некоторые авторы полагают, что IL-8 является одним из наиболее важных цитокинов в патофизиологии острых легочных повреждений, усиливающим воспалительный каскад. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе мекониально-аспирационного синдрома (МАС) и респираторного дистресс-синдрома (РДС) у доношенных новорожденных недостаточно исследована. Отсутствие методики точного определения характера воспалительного процесса *in situ* в клинике новорожденных ограничивает патогенетическое обоснование назначения различных групп препаратов у новорожденных с МАС и РДС.

Существенным дополнением в изучении дыхательных расстройств стал бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и последующие иммуноферментные и цитологические исследования. В основу метода положено то, что клетки лаважной жидкости довольно точно отражают клеточный состав респираторной ткани легких, мелких бронхов и бронхов. В настоящее время разработана адекватная методика проведения БАЛ у новорожденных. Однако работы, посвященные исследованию БАЛ у доношенных новорожденных с РДС и МАС, единичны и посвящены в основном недоношенным новорожденным с РДС.

Цель исследования - сравнительное изучение параметров врожденного и адаптивного иммунитета у новорожденных с синдромом дыхательных расстройств (СДР) и у здоровых новорожденных.

Материалы и методы

Иммунологическое обследование детей проводили в объединенной клинико-диагностической лаборатории Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии с использованием стандартных тестов в соответствии с разработанной там же схемой иммунологического обследования, рекомендованной ВОЗ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом института. Всем пациентам, вошедшим в исследование, в процессе нахождения в отделении реанимации осуществлялось динамическое клинико-лабораторное и иммунологическое обследование. Определение содержания цитокинов в сыворотке крови и в бронхоальвеолярном лаваже выполнено 36 доношенным новорожденным: 16 - с МАС, 20 - с РДС. Исследование БАЛ проводилось

сразу после поступления детей в отделение реанимации и в динамике (на 3-5-е сутки и на 20-е сутки заболевания).

Количественное определение содержания цитокинов в сыворотке крови и БАЛ проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА = ELISA) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Реакцию проводили согласно рекомендациям фирмы-производителя. Определяли IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β 1, RANTES с использованием тест-систем фирмы Biosource (США), BenderMedsystems (Австрия), R&DSystems (США). Учет реакции проводили на многофункциональном программируемом счетчике для иммунологических исследований с компьютером и программным обеспечением MultilabelCounterVictor - 2 1420 (Финляндия). Количественную оценку результатов проводили методом построения калибровочной кривой, на которой отражена зависимость оптической плотности (ОП) от концентрации исследуемого цитокина. Результаты выражали в пг/мл.

Во избежание выброса цитокинов лейкоцитами крови *ex vivo*, использовали специально разработанную методику забора материала. У новорожденных набирали 1 мл венозной крови в пробирку Vacutainer для получения плазмы с разделительным гелем и ЭДТА в качестве антикоагулянта (BectonDickinson, США), центрифугировали 3 минуты при 5 000 об/мин при 4°C и полученную плазму использовали для анализа. Оптическую плотность определяли при длине волны 450 нм.

Выделение альвеолярных макрофагов (АМ) проводили в 36 пробах БАЛ, полученной у новорожденных, находящихся на ИВЛ. Для выделения АМ избран градиент фиколл-верографин $\rho=1,048$ г/мл. Плотность раствора перед использованием контролировали на рефрактометре. В центрифужную (пластиковую) пробирку наливали градиент фиколл-верографина по 2 мл и наслаивали взвесь клеток БАЛ (плотность суспензии клеток 2 x 10⁶кл/мл) в объеме 2 мл. Сепарация клеток производилась при комнатной температуре центрифугированием при 1500 об/мин в течение 20 минут. Слой АМ в виде полосы белого цвета над сепарирующим раствором отсасывали пипеткой и дважды отмывали раствором Хенкса в течение 10 мин при 1500 об/мин, затем ресуспендировали. Идентификацию клеток производили после окраски по Романовскому - Гимза на светооптическом микроскопе.

Экспрессию Толл-подобных рецепторов проводили на 3-х цветном проточном цитометре "BeckmanCoulter" (США) с использованием реагентов фирмы "BeckmanCoulter". Лизис осуществляли ручным методом раствором "OptiLyseC" "BeckmanCoulter". Для корректного исключения из зоны анализа всех частиц, которые не соответствовали по размерам и гранулярности, живым моноцитам, вводили необходимые логические ограничения в гистограммы распределения частиц по малоугловому, боковому светорассеянию.

При определении статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся критерий Манна-Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для связанных групп. В расчет принимались случаи при максимальном уровне ошибки первого рода $<0,05$.

Результаты и обсуждение

Развитие воспалительного процесса в легких и реализация механизмов защиты легочной ткани от повреж-



дения также во многом определяются функциональной активностью альвеолярных макрофагов. Макрофаги легкого активно участвуют в формировании специфического иммунитета путем синтеза цитокинов и медиаторов, играющих роль регуляторов иммунного ответа. Альвеолярные макрофаги составляют 80-90% от всех клеток бронхоальвеолярной жидкости. Указанные вещества индуцируют пролиферацию, дифференциацию и эффекторную функцию лимфоцитов. Другая важная функция макрофагов заключается в презентации антигенов. Альвеолярным макрофагам свойственна наибольшая метаболическая и поглотительная активность. Известно, что альвеолярные макрофаги играют основную роль в легочной защите и элиминации бактерий из легких.

Нашими исследованиями установлено, что доля альвеолярных макрофагов в БАЛ оказалась достоверно ниже у новорожденных с МАС и РДС относительно здоровых новорожденных ($61,81 \pm 1,23\%$ и $62,05 \pm 0,86\%$ против $81,83 \pm 2,51\%$, соответственно) ($p < 0,05$).

При этом необходимо отметить, что на первые сутки наблюдения достоверных различий между новорожденными с МАС и РДС по содержанию альвеолярных макрофагов не выявлялось. Однако к 3-5 суткам наблюдения происходило заметное снижение содержания альвеолярных макрофагов у новорожденных с МАС и РДС, при этом у новорожденных с МАС верифицировался достоверно более низкий уровень содержания альвеолярных макрофагов ($36,18 \pm 1,9\%$ против $45,75 \pm 1,39\%$, соответственно) ($p < 0,05$). Как показали результаты исследований, проведенных в динамике, у новорожденных с МАС и РДС к 20-м суткам заболевания отмечался незначительный прирост содержания альвеолярных макрофагов, который носил не достоверный характер и не достигал нормативных значений ($43,62 \pm 1,23\%$ и $53,5 \pm 0,88\%$ против $81,83 \pm 2,51\%$, соответственно) ($p < 0,05$). К 20-м суткам заболевания у новорожденных с МАС содержание альвеолярных макрофагов было достоверно ниже относительно группы с РДС ($43,62 \pm 1,23\%$ против $53,5 \pm 0,88\%$, соответственно) ($p < 0,05$).

Сравнительная характеристика цитокинов в БАЛ выявила, что у доношенных новорожденных с РДС содержание IL-1 β в бронхоальвеолярном лаваже, аспирированном после поступления новорожденных в отделение реанимации, оказалось достоверно выше по сравнению с новорожденными с МАС ($13,02 \pm 0,76$ пг/мл против $6,54 \pm 0,74$ пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$).

Небезынтересно, что к 3-5 суткам происходило увеличение продукции этого цитокина у новорожденных с РДС и МАС, однако при этом уровень IL-1 β оставался достоверно выше у новорожденных с РДС ($23 \pm 1,25$ пг/мл против $18,87 \pm 1,56$ пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$). При этом высокий уровень IL-1 β у новорожденных с РДС на 3-5-е сутки динамического наблюдения коррелировал с высокой концентрацией IL-6 в сыворотке крови ($r_s = 0,47$, $p = 0,04$).

Следует отметить, что к 20-м суткам заболевания регистрировалось снижение продукции IL-1 β в обеих группах, однако у доношенных новорожденных с РДС уровень IL-1 β достоверно отличался от уровня новорожденных с МАС и составил $15,39 \pm 0,88$ пг/мл против $6,42 \pm 0,59$ пг/мл ($p < 0,05$).

Продукция IL-6 – мультифакториального протеина, продуцируемого активированными альвеолярными макрофагами, у новорожденных с РДС была достоверно

выше по сравнению с новорожденными с МАС ($180,9 \pm 7,98$ пг/мл против $132,28 \pm 9,2$ пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$). Такое повышенное содержание IL-6 в БАЛ, возможно, свидетельствует о внутриутробном повреждении альвеолярного эпителия, что способствует развитию РДС и влияет на длительность ИВЛ.

На 3-5 сутки у новорожденных с РДС и МАС отмечалось увеличение содержания IL-6 до $276,16 \pm 10,22$ пг/мл и $296,09 \pm 10,45$ пг/мл, причем различия между группами носили достоверный характер ($p < 0,05$). При этом высокий уровень IL-6 у новорожденных с РДС на 3-5-е сутки динамического наблюдения коррелировал с высокой концентрацией IL-8 в сыворотке крови ($r_s = 0,44$, $p = 0,04$) и сниженной продукцией хемокина RANTES ($r_s = 0,46$, $p = 0,04$). Необходимо отметить, что у новорожденных с МАС высокое содержание IL-6 в БАЛ имело корреляционную зависимость с высокой концентрацией IL-6 в сыворотке крови ($r_s = 0,58$, $p = 0,02$) и корреляционную зависимость с низким уровнем RANTES в сыворотке крови ($r_s = 0,5$, $p = 0,02$).

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что изменения концентрации IL-6 в БАЛ в целом отражали процессы, происходящие в легких: повреждение альвеолярного эпителия, расстройства кровообращения.

Примечательно, что к 20-м суткам заболевания имело место снижение продукции IL-6, как маркера активности воспаления, в обеих группах и достоверных различий между ними не наблюдалось, хотя концентрация данного цитокина оставалась на высоком уровне у новорожденных с МАС и РДС. В этих группах также отмечена положительная клиническая динамика: дыхательная недостаточность разрешилась, и новорожденные были экстубированы. Между тем, у новорожденных с МАС уровень продукции IL-6 недостоверно превысил уровень у новорожденных с РДС. Следует отметить, что высокий уровень IL-6 в БАЛ коррелировал с высоким содержанием IL-6 в плазме крови во все периоды динамического наблюдения ($r_s = 0,57$, $p = 0,04$).

Исследования хемокина-IL-8 у новорожденных с РДС и МАС выявили, что у новорожденных с РДС оказался статистически значимо повышен уровень IL-8 относительно группы с МАС ($334,96 \pm 11,51$ пг/мл против $271,7 \pm 16,42$ пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$). Так, наиболее высокие показатели IL-8 отмечены на 3-5 сутки наблюдения $460,05 \pm 15,21$ пг/мл у новорожденных с РДС и $379,25 \pm 19,45$ пг/мл у новорожденных с МАС. К 20-м суткам заболевания регистрировалось напротив снижение содержания в БАЛ IL-8 в обеих группах, однако у новорожденных с РДС содержание IL-8 было все же достоверно выше относительно группы новорожденных с МАС ($121,35 \pm 11,63$ пг/мл против $68,56 \pm 7,99$ пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$).

Аналогичные данные получены Bauer T.T. с соавт. [5]. Авторами высказано предположение, что первичным источником IL-8 являются легкие, и этот критерий можно использовать при дифференциальной диагностике РДС.

Динамика содержания TNF- α в БАЛ у новорожденных с МАС и РДС была следующей: нами не отмечено достоверных отличий содержания TNF- α в БАЛ у новорожденных с МАС и РДС на момент поступления новорожденных в отделение реанимации ($22,76 \pm 2,02$ пг/мл и $22,21 \pm 1,75$ пг/мл). При этом обнаружена корреляционная связь между TNF- α в БАЛ у новорожденных с РДС и TGF- β в сыворотке крови на первые сутки наблюдения ($r_s = 0,47$, $p = 0,03$).



Однако на 3-5 сутки динамического наблюдения у новорожденных обеих групп экспрессия исследуемого интерлейкина увеличилась, хотя между группами не было достоверных отличий ($37,62 \pm 2,27$ пг/мл и $36,57 \pm 1,39$ пг/мл). При этом высокий уровень TNF- α в БАЛ у новорожденных с МАС коррелировал с высоким содержанием IL-6 в сыворотке крови ($r_s=0,5$, $p=0,05$).

К 20-м суткам заболевания продукция TNF- α в БАЛ у новорожденных с РДС оказалась достоверно выше, чем у новорожденных с МАС ($21,06 \pm 1,92$ пг/мл против $13,37 \pm 1,05$ пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$). Такое избыточное образование TNF- α имеет, во-первых, прямой токсический эффект, а во-вторых, путем активации эндотелиально-лейкоцитарной адгезии молекул вызывает микроциркуляторное повреждение и васкулярную инфильтрацию с высвобождением цитотоксических факторов, активных форм кислорода и цитокинов.

Известно, что TGF- β принадлежит к суперсемейству протеинов, необходимых для клеточного роста и дифференцировки, а также для синтеза белков внеклеточного матрикса. Он является также мощным иммуномодулятором, проявляющим противовоспалительные свойства и ингибирующим развитие Th1-клеток [6]. Оказалось, что у новорожденных с МАС и РДС уровень TGF- β в БАЛ был существенно повышен, в то же время у новорожденных с РДС содержание TGF- β оказалось достоверно выше относительно группы с МАС ($2031,15 \pm 161,89$ пг/мл против $1457,31 \pm 253,28$ пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$). При этом высокий уровень TGF- β в БАЛ у новорожденных с РДС на первые сутки наблюдения коррелировал с высоким содержанием TNF- α в сыворотке крови ($r_s=0,46$, $p=0,04$).

К 3-5 суткам динамического наблюдения наблюдалось увеличение продукции TGF- β в БАЛ в обеих группах новорожденных. При этом у новорожденных с РДС содержание TGF- β было достоверно выше относительно группы с МАС ($2526,3 \pm 156,32$ пг/мл против $2201,87 \pm 201,66$ пг/мл, соответственно) ($p < 0,05$). Следует отметить, что к 20-м суткам заболевания уровень TGF- β снижился в обеих группах, оставаясь у новорожденных с МАС достоверно выше относительно группы с РДС ($p < 0,05$).

Известно, что RANTES и IL-8 ответственны за рекрутирование эффекторных клеток воспаления в легочную ткань. Нами было установлено, что у новорожденных с РДС имело место достоверное снижение содержания RANTES в БАЛ относительно группы с МАС во все сроки динамического наблюдения ($p < 0,05$). Такое низкое содержание RANTES в БАЛ может свидетельствовать о нарушении физиологического процесса экспансии активированных клонов лимфоцитов в ткани легкого при РДС. Следует особо подчеркнуть, что у новорожденных с МАС выявлена корреляционная зависимость между содержанием в БАЛ RANTES на первые сутки наблюдения и TNF- α в сыворотке крови ($r_s=0,52$, $p=0,04$), корреляционная зависимость между содержанием в БАЛ RANTES на 3-5 сутки наблюдения и TNF- α в сыворотке крови ($r_s=0,55$, $p=0,03$), обратная корреляционная зависимость между содержанием в БАЛ RANTES на 3-5 сутки наблюдения и TGF- β в сыворотке крови ($r_s= -0,52$, $p=0,02$).

Таким образом, резюмируя представленные результаты исследования, необходимо заключить, что при аспирации ферменты, соли желчных кислот и жиров в меконии новорожденных являются индуктором серьезного химического воспаления лёгких, которое сопровождается повышением продукции IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , RANTES и снижением количества альвеолярных макрофагов. По-

лученные нами данные согласуются с работами Okazaki Ketal., которые утверждают, что меконий почти всегда стерилен, но вызывает химическую пневмонию сходную с бактериальной [7].

Одновременно повышенный уровень противовоспалительного TGF- β 1, возможно, является компенсаторным механизмом для уменьшения чрезмерного провоспалительного ответа при респираторном дистресс-синдроме и меконийной аспирации.

Оценка продукции цитокинов в БАЛ у новорожденных с МАС и РДС выявила различные варианты цитокиновой регуляции. Пристального внимания заслуживает тот факт, что по полученным нами данным в БАЛ при РДС уже на 1-е сутки наблюдения регистрировалось достоверно повышенное содержание классических (ранних) провоспалительных цитокинов - IL-1 β , TNF- α , что, очевидно, может свидетельствовать о внутриутробной формирующейся патологии легких и характеризовать тяжесть повреждения легкого. Нами также было установлено, что у новорожденных с РДС выявлялся достоверно более низкий уровень хемокина RANTES в БАЛ во все сроки наблюдения, что, очевидно, свидетельствует о низкой его активности при респираторном дистресс-синдроме.

Резюмируя вышеизложенное можно заключить, что у новорожденных с РДС к 20-м суткам заболевания сохраняется гиперпродукция IL-1 β , IL-8, TNF- α и достоверно сниженное количество альвеолярных макрофагов относительно здоровых новорожденных. Так, Kobayashi A. с соавт. регистрировали увеличение содержания IL-1 β , IL-6, IL-8 в бронхоальвеолярной жидкости у больных с синдромом острого повреждения легких [8]. В процессе развития острого повреждения легких TNF- α увеличивает адгезию нейтрофилов к сосудистой стенке, усиливает их миграцию в ткани, способствует структурным и метаболическим изменениям эндотелиоцитов, нарушает проницаемость клеточных мембран, активирует образование других цитокинов, вызывает апоптоз и некроз эпителиальных клеток легких.

Выводы

Выявленные нарушения свидетельствуют в большей степени о важной роли провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов в патогенезе дыхательных расстройств у новорожденных, обусловленных меконийной аспирацией и респираторным дистресс-синдромом.

Используя полученные данные, можно контролировать течение воспалительного процесса в легких.

Нами была определена экспрессия TLR-2 (CD282+) и TLR-4 (CD284+) на моноцитах периферической крови у новорожденных с синдромом дыхательных расстройств (СДР) и у здоровых новорожденных. Установлено достоверное снижение экспрессии TLR-2 ($54,98 \pm 0,78\%$ против $78 \pm 0,67\%$) и TLR-4 ($44,11 \pm 0,98\%$ против $65,05 \pm 0,7\%$) у новорожденных с СДР по сравнению со здоровыми новорожденными ($p < 0,05$). Следствием снижения уровня экспрессии на моноцитах рецепторов, распознающих патоген, может стать отсутствие адекватной реакции на проникновение чужеродных агентов, персистенция инфекции и хронизация процесса.

TLR могут служить новыми маркерами осложнений при респираторной патологии, а также потенциальной мишенью терапевтических вмешательств.



Таким образом, полученные данные выявили очевидные различия иммунного статуса у новорожденных с синдромом мекониальной аспирации и респираторным дистресс-синдромом. Эти данные могут стать основой для

дальнейшего развития иммунокорректирующей терапии новорожденных с респираторными нарушениями с учетом обнаруженных различий иммунных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сафонов И.В., Гребенников В.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: профилактика и методы терапии // Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. - 2000. - №1. - С. 69-80.
2. Кнорринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии // Цитокины и воспаление. - 2005. - Т. 4, № 4. - С. 45-49.
3. Kasai T., Carlet J., Takakuwa T. et al. Anti-inflammatory cytokine levels in patients with septic shock // Res Commun Mol Pathol Pharmacol. - 1997. - Vol. 98. - P.340-342.
4. Boehringer N., Hagens G., Songeon F. et al. Differential regulation tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) secretion by protein kinase and phosphatase inhibitors in human alveolar macrophages // Europ. Cytokine Network. - 1999. - Vol. 10, N2. - P. 211-217.
5. Bauer T.T., Monton C., Torres A. et al. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls // Thorax. - 2000. - Vol. 55, №1. - P. 46-52.
6. Thomson A. The Cytokine Handbook - New York: Acad. Press, 1998. - P. 1017.
7. Okazaki K., Kondo M., Kato M. et al. Temporal alterations in concentrations of sera cytokines/chemokines in sepsis due to group B streptococcus infection in a neonate // Jpn J Infect Dis. - 2008. - Vol. 61, N 5. - P. 382-385.
8. Kobayashi A., Hashimoto S., Kooguchi K. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and inflammatory cytokines in alveolar macrophages of ARDS following sepsis // Chest. - 1998 - Vol. 113, N 6. - P. 1632-1639.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618,2+611.65/67+612.62-014,4

Заводнов О.П., Боташева Т.Л., Рожков А.В., Авруцкая В.В., Селютина С.Н.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЧАСТИЧНОЙ СВЕТОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МЕЛАТОНИНОВОГО ОБМЕНА, СОМНОЛОГИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: secretary@rniiar.ru*

Цель: изучить характер изменений уровня мелатонина и половых гормонов при создании частичной световой депривации с помощью поликарбонатных линз и выявление коррекционного эффекта у женщин с климактерическими нарушениями в перименопаузальном периоде.

Материалы и методы: обследовано 184 женщины в возрасте от 35 до 60 лет, сформированы 3 возрастные группы здоровых женщин, соответствовавших периодам второй зрелости и пожилому возрасту онтогенеза, у которых полностью отсутствовали любые проявления дизрегуляторных процессов и 2 группы риска по развитию дисфункциональных изменений. В группах проводили оценку сомнологического, гормонального статуса, частичную световую депривацию, полисомнографическое обследование

Результаты: установлена нормализация уровня мелатонина и гормонов на фоне частичной световой депривации у женщин с климактерическими нарушениями. Наибольший эффект достигнут у женщин с нейровегетативными климактерическими нарушениями в перименопаузальном периоде по сравнению с менопаузой.

Заключение: снижение уровня гонадотропных гормонов после частичной световой депривации, по-видимому, связано с возрастанием блокирующего эффекта мелатонина, уровень которого на фоне депривирующего светового воздействия значительно повышается.

Ключевые слова: частичная световая депривация, поликарбонатные линзы, мелатониновый обмен, 6-сульфатоксимелатонин, гонадотропные и половые гормоны.