

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРАПРОКТИТЕ



Жуманкулов Гофур Алмаматович¹, Камалов Зайниддин Сайфиддинович², Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич², Арипова Тамарахон Уктамовна², Ибрагимов Хасан Исмоилович¹

1 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;

2 - Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, г. Ташкент

СУРУНКАЛИ ПАРАПРОКТИТДА ИММУН ЖАВОБНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Жуманкулов Гофур Алмаматович¹, Камалов Зайниддин Сайфиддинович², Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич², Арипова Тамарахон Уктамовна², Ибрагимов Хасан Исмоилович¹

1 - Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.;

2 - ЎЗР ФА иммунологияси ва инсон геномикаси институти, Тошкент ш.

FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE IN CHRONIC PARAPROCTITIS

Jumankulov Gofur Almatovich¹, Kamalov Zayniddin Saifiddinovich², Ziyadullaev Shukhrat Khudoyberdievich², Aripova Tamarahon Uktamovna², Ibragimov Hasan Ismoilovich¹

1 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;

2 - Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Ушбу тадқиқотнинг мақсади сурункали парапроктит билан оғриган беморларда яллигланишига хос интерлейкинлар ва ўсиш омилларини синтез қилиш хусусиятларини ўрганишдан иборат эди. Тадқиқотга сурункали парапроктит билан оғриган 58 бемор ва деярли соғлом 26 эркак ва аёллардан иборат назорат гуруҳи киритилган. ИЛ-1β, ИЛ-8, VEGF-A ва bFGF концентрацияси периферик қон зардобиди ИФА усулида аниқланди. Олинган натижалар сурункали парапроктит билан оғриган беморлар гуруҳида ИЛ-1β, ИЛ-8 зардобидида миқдори сезиларли даражада ошганини ва VEGF-A миқдори биров ошганини, шунингдек bFGF нисбатан камайганини кўрсатди, бу эса иммун жавобдаги дисбаланс мавжудлигини билдиради, бу эса ўз навбатида парапроктитни даволаш ва уни сурункаллашувига таъсир қилиши мумкин.

Калим сўзлар: парапроктит, иммунитет, эркаклар, қон томир эндотели ўсиш омили, фибробластлар ўсиш омили, тўғри ичак, интерлейкин, зардоб, фистула, дисбаланс.

Abstract. The objective of this study was to investigate the characteristics of pro-inflammatory interleukin and growth factor synthesis in patients with chronic paraproctitis. The study included 58 patients with chronic paraproctitis, with a control group consisting of 26 practically healthy men and women. The concentrations of IL-1β, IL-8, VEGF-A, and bFGF in peripheral blood serum were determined using ELISA method. The study revealed a significant increase in serum IL-1β and IL-8 levels in patients with chronic paraproctitis, along with a slight increase in VEGF-A levels and a relative deficiency in bFGF. This indicates an imbalance in the immune response, which may influence the progression and chronicity of paraproctitis.

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

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

Иммунная защита включает как адаптивный, так и врожденный иммунитет, совместно создающие сложную систему защитных реакций [3]. Врожденный иммунитет обеспечивает быструю, но неспецифическую защиту, тогда как адаптивный иммунитет формируется в ответ на ранее встреченные антигены, предоставляя длительную специфическую защиту. Нарушение функции любого из этих компонентов может привести к снижению общей эффективности иммунной системы и, как следствие, к увеличению риска развития парапроктита [4, 8].

Безусловно, показатели врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с хроническим парапроктитом имеют не только важное прогностическое значение, но и служат ключевым инструментом для разработки индивидуализированных подходов к лечению и процесса их реабилитации. Глубокое понимание иммунного статуса этих больных позволяет своевременно корректировать терапевтические стратегии, минимизировать риск осложнений и обеспечить более быстрое и полное восстановление [5,9]. При этом нередко неоднозначные, а иногда и противоречивые данные научной литературы обуславливают интерес к оценкам особенностей функционирования иммунной системы у пациентов с хроническим парапроктитом.

Не смотря на множество проведенных работ и исследований, иммунный ответ, при хроническом парапроктите остаётся нераскрытым и данный процесс еще предстоит полностью выяснить. Поэтому, исследование цитокиновой системы иммунитета является важным, поскольку она контролирует как интенсивность и продолжительность иммунного ответа, так и характер воспаления, играя ключевую роль в поддержании как положительной, так и отрицательной иммунорегуляции.

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

Материал и методы: В данное исследование были включены 58 пациентов с диагнозом хронический парапроктит. Для сравнения клинических показателей и эффективности терапии контрольную группу составили 26 практически здоровых людей. Средний возраст пациентов основной и контрольной групп составили 31,5±5,7 и 33,4±6,2 лет соответственно. В исследование были включены пациенты и здоровые люди от 18 до 49 лет. Такая выборка позволила провести более точное сопоставление результатов между основной и контрольной группами, учитывая возрастные характеристики участников.

Все иммунологические исследования для данного исследования проводились в лаборатории иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека АН РУз. В частности, в данной работе исследовались уровни СЭФР-А и ФРФб в периферической крови как пациентов основной так и контрольной группы. Также были рассчитаны концентрации интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) в сыворотке периферической крови пациентов обеих групп. Для осуществления данных исследований использовались

тестовые системы для ИФА «VECTOR-BEST» и «BioXimMak» Российского производства. Статистические анализы были осуществлены в программах STATA 16 и R.

В исследовании использовались как традиционные, так и современные методы статистической обработки данных. Средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (m) были рассчитаны для каждого показателя, медиана (Me) и квартильный размах (Q1—Q3) использовались для оценки центральной тенденции и вариабельности данных. Для оценки значимости различий между группами применялся t-критерий Стьюдента, который позволял выявить статистически достоверные различия в исследуемых параметрах. Кроме того, для более глубокого анализа взаимосвязей между переменными использовались методы множественной и логистической регрессии, что позволяло выявлять не только линейные зависимости, но и прогнозировать вероятность наступления тех или иных исходов.

В рамках исследования также был проведён анализ выживаемости с применением метода Каплана-Мейера, что позволило оценить продолжительность выживаемости участников, а метод Кокса использовался для анализа факторов, влияющих на выживаемость. Дополнительно, для более точного определения групп и выявления скрытых паттернов в данных применялся кластерный анализ, что дало возможность разделить выборку на группы на основе схожих характеристик. Для улучшения предсказательной способности моделей и обнаружения нелинейных взаимосвязей использовались методы машинного обучения.

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

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

Интерлейкин-1 бета (ИЛ-1β) — это ключевой про-воспалительный цитокин, ответственный за модуляцию иммунного ответа, особенно при воспалении.

Таблица 1. Сыровоточное содержание интерлейкинов в группах обследованных с хроническим парапроктитом до лечения

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

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

Таблица 2. Сывороточное содержание факторов роста в группах обследованных с хроническим парапроктитом до лечения

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

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

Он синтезируется макрофагами, моноцитами, фибробластами и лимфоцитами в ответ на инфекционные и тканевые повреждения, активируя иммунные клетки и стимулируя выработку других цитокинов и белков острой фазы. Интерлейкин-1 бета (IL-1β) — это ключевой про-воспалительный цитокин, ответственный за модуляцию иммунного ответа, особенно при воспалении. Он синтезируется макрофагами, моноцитами, фибробластами и лимфоцитами в ответ на инфекционные и тканевые повреждения, активируя иммунные клетки и стимулируя выработку других цитокинов и белков острой фазы. Также IL-1β участвует в процессах фагоцитоза, ангиогенеза и клеточного роста [3]. Кроме того, IL-1β регулирует костный метаболизм, активируя остеокласты, что важно при заболеваниях, таких как остеоартрит и ревматоидный артрит. Он также играет роль в развитии гипералгезии при воспалении и влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток, а также на инсулинорезистентность и метаболические нарушения, включая диабет [6].

Анализ сывороточного уровня IL-1β в группе пациентов с ХрП установил достоверное повышение изученного медиатора иммунного ответа. Так, концентрация данного цитокина в основной группе составила 95,15±2,75 пг/мл что в 4,4 раза выше нормальных показателей. При этом диапазон показателей варьировал в пределах от 65,72 до 138,18 пг/мл, по сравнению с контрольными показателями в среднем 21,46±1,01 пг/мл ($P<0,001$) (табл.1.).

Хемокины — это низкомолекулярные цитокины, которые регулируют хемотаксис и активацию иммунных клеток, таких как нейтрофилы, моноциты и лимфоциты, направляя их к очагам воспаления, инфекции или повреждений. Эти молекулы взаимодействуют с рецепторами на поверхности клеток, способствуя их миграции и активации. Одним из ключевых хемокинов является интерлейкин-8 (IL-8), или CXCL8, который играет важную роль в привлечении и активации нейтрофилов. IL-8 синтезируется макрофагами, моноцитами и эндотелиальными клетками в ответ на инфекции, цитокины или стрессовые стимулы. IL-8 связывается с рецепторами CXCR1 и CXCR2, вызывая хемотаксис, дегрануляцию и высвобождение реактивных форм кислорода, а также участвует в ангиогенезе и регулировании сосудистой проницаемости. Помимо IL-8, хемокины в целом принимают участие в поддержании тканевого гомеостаза и метастазировании опухолей, а их дисрегуляция может приводить к хрониче-

ским воспалительным заболеваниям, аутоиммунным расстройствам и онкогенезу [3,6,7].

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

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

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

VEGF-A — ключевой митоген, регулирующий ангиогенез и васкулогенез. Он стимулирует пролиферацию, миграцию и выживание эндотелиальных клеток, увеличивая проницаемость сосудов и способствуя образованию новых сосудов. VEGF-A активирует клетки через рецепторы VEGFR-1 и VEGFR-2. Его дисрегуляция связана с опухолевым ангиогенезом, диабетической ретинопатией, ревматоидным артритом и сосудистыми заболеваниями [3].

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

В ответ на повреждение тканей макрофаги активируют фибробласты, которые начинают секретировать факторы роста фибробластов (bFGF) и мигрировать к зоне повреждения, связываясь с фибронектином

и синтезируя компоненты внеклеточного матрикса [7]. Эти клетки, являясь ключевыми элементами соединительной ткани, продуцируют коллаген, эластин, протеогликаны и гликопротеины [6].

Существуют две формы факторов роста фибробластов: кислая (aFGF) и основная (bFGF), которые имеют до 53% гомологии. bFGF был выбран в данном исследовании благодаря его высоким аффинитетным свойствам к гепарину и способности активировать различные клетки, включая эндотелиальные, что ассоциируется с ангиогенезом и регуляцией клеточной пролиферации и дифференцировки [3].

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

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

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

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

Заключение: Исследование показало, что уровень IL-1 β в сыворотке пациентов с хроническим парапроктитом (ХрП) был повышен в 4,4 раза по сравнению с контрольной группой, что указывает на выраженный воспалительный процесс в организме. Также было выявлено увеличение уровня IL-8 в 5,5 раз, что свидетельствует о значительной активации механизмов хемотаксиса, направленных на привлечение нейтрофилов и других иммунных клеток к очагам воспаления. Незначительное повышение уровня VEGF-A в сыворотке (в 1,3 раза) у пациентов с ХрП может отражать стимулированный ангиогенез и усиление процессов восстановления и регенерации тканей на фоне хронического воспалительного процесса. Установлено, статистически не значимое уменьшение уровня bFGF, которое указывает на то, что роль этого фактора роста в контексте ХрП ограничена или что его влияние на процессы ремоделирования и регенерации тканей может быть компенсировано другими механизмами.

Литература:

1. Aisaev AY. Surgical tactics for transsphincteric and extrasphincteric fistulas of the rectum: dissertation ... cand. med. sci. Bishkek; 2010. 99 p. (in Russ).
2. Bondarev BK, Timerbaev VKh, Lebedev NN. Changes in cytokine status in patients operated under general and combined anesthesia. News of Anesthesiology and Resuscitation. 2009;(1):99. (in Russ).
3. Karaulov AB. Clinical immunology and allergology. Moscow; 2002. 656 p. (in Russ).
4. Clinical guidelines. Coloproctology. Edited by YuA Shelygin. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 528 p. (in Russ).
5. Mansurov YV, Pomazkin VI, Soloviev DP. Surgical treatment of chronic paraproctitis with recurrent extrasphincteric fistulas of the rectum. Actual issues of Coloproctology. Ufa; 2007. p. 71-72. (in Russ).
6. Simbirtsev SA. Clinical application of cytokine preparations. Immunology. 2004;(4):247-251. (in Russ).
7. Khaitov RM, Pinegin BV. Immunomodulators: mechanism of action and clinical application. Immunology. 2013;(4):196-203. (in Russ).
8. Cherkasov DM. Justification of surgical treatment tactics for extrasphincteric fistulas of the rectum (clinical and experimental study): dissertation ... cand. med. sci. Rostov-on-Don; 2009. 164 p. (in Russ).
9. Sheshaberidze MS. Surgical treatment of complex extrasphincteric and transsphincteric fistulas of the rectum. Surgery. 2001;(10):43-46. (in Russ).
10. Ektov VN, Popov RV, Vollis EA. Modern approaches to the choice of surgical tactics in the treatment of patients with rectal fistulas (literature review). Coloproctology. 2014;3(49):62-70. (in Russ).

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРАПРОКТИТЕ

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

Резюме. Целью данного исследования было изучение особенностей синтеза провоспалительных интерлейкинов и факторов роста у пациентов с хроническим парапроктитом. В настоящее исследование были включены 58 пациентов с хроническим парапроктитом и 26 практически здоровых женщин и мужчин составили контрольную группу. Концентрацию IL-1 β , IL-8, VEGF-A и bFGF в сыворотке периферической крови определяли методом ИФА. Установлено, что группе пациентов с хроническим парапроктитом имело место существенное возрастание сывороточного содержания IL-1 β , IL-8 и незначительное рост содержания VEGF-A, а также относительный дефицит bFGF, что свидетельствует о дисбалансе в иммунном ответе, который может повлиять на течение и хронизацию парапроктита.

Ключевые слова: парапроктит, иммунитет, мужчины, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, прямая кишка, интерлейкин, сыворотка, свищ, дисбаланс.