

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**КЫРГЫЗСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ**

На правах рукописи

УДК: 612.017.2+575.1.113 : 616-084 (575.2)

ТУЛЕБЕКОВ БЕЙСЕНБАЙ ТУЛЕБЕКОВИЧ

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ КЫРГЫЗСТАНА**

14.00.09 – педиатрия

14.00.36 – аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Бишкек – 2004

Работа выполнена в Кыргызском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор, академик НАН КР,
заслуженный деятель науки КР
КУДАЯРОВ Д.К.

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАМТН,
заслуженный деятель науки КР
АДАМБЕКОВ Д.А.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор **ЦОЙ И.Г.**
доктор медицинских наук,
профессор **НУРПЕЙСОВ Т.Н.**
доктор медицинских наук,
доцент **СААТОВА Г.М.**

Ведущая организация:

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова.

Защита состоится « 10 » июня 2004 г. на заседании диссертационного совета Д. 14.04.237 при Кыргызском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720040, Кыргызская Республика, г.Бишкек, ул.Тоголока Молдо, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии.

Автореферат разослан « 7 » мая 2004г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник

Фуртикова А.Б.

Актуальность проблемы. Общеизвестно, что здоровье детского населения определяется не только наличием и отсутствием заболеваний, но и гармоничным, соответствующим возрасту, развитием, нормальным уровнем основных функциональных показателей (Барсукова Н.К. и соавт., 1996).

Возрастные и региональные нормативы иммунного статуса детей при адекватном унифицированном подходе и индивидуальной оценке имеют большое научно-практическое значение и создают возможность для прогнозирования уровня иммунной системы популяции в целом.

Комплексное исследование показателей иммунного статуса у здоровых детей и подростков в различных климатогеографических условиях в Кыргызской Республике до настоящего времени не проводилось. По этой причине до сих пор отсутствуют нормативы иммунного статуса детей и подростков различных регионов республики.

Все вышеуказанное свидетельствует об очевидной актуальности исследований по установлению региональных и возрастных норм показателей иммунной системы.

Наша республика является горной страной – 94,2% территории лежит выше 1000м над уровнем моря, 56,9% находится на высоте 2500м и выше (Горы Кыргызстана, 2001).

В связи с этим, большой интерес вызывают исследования молекулярных и клеточных механизмов иммунных сдвигов в условиях гипоксической гипоксии. Экспериментальное изучение иммунного ответа в условиях барокамерной гипоксии с учетом дифференцированного анализа различных субпопуляций лимфоидных клеток, ответственных за иммунный гомеостаз, и разработка направленной коррекции нарушений иммунологической реактивности имеют большое практическое и фундаментальное значение.

Стремительный прогресс в изучении структуры и функции системы HLA, наблюдаемый в последнее десятилетие, пока еще мало касается эколого-физиологических аспектов проблемы гомеостаза человека. В связи с этим мы считали необходимым изучение HLA-типирования среди населения Кыргызстана для выявления особенностей популяционного распределения HLA-антигенов, которые могут быть обусловлены как расовой принадлежностью, так и географическими, климатическими и другими условиями. Исследование системы HLA у жителей Кыргызстана имеет значение для выявления ассоциативных взаимосвязей с различными заболеваниями, в трансплантационной иммунологии и для определения генетических особенностей иммунной системы у жителей различных климатогеографических регионов Кыргызстана.

Цель работы. На основе изучения возрастных и региональных особенностей иммунного статуса и популяционного отличия распределения антигенов гистосовместимости у детей и подростков, проживающих в различных климатогеографических регионах Кыргызстана, разработать нормативные показатели иммунного статуса, популяционные особенности HLA-антигенов у различных групп населения, а также выявить механизмы иммунных сдвигов при

действии гипоксической гипоксии с целью разработки направленной иммунокоррекции.

Задачи исследования:

1. Изучить функциональное состояние иммунного статуса у детей, проживающих в разных климатогеографических регионах Кыргызской Республики.
2. Выявить возрастные и региональные отличия показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета.
3. Определить возрастные границы физиологической нормы иммунологических параметров, соответствующие оптимальным адаптационным возможностям детского организма в разной среде обитания.
4. Изучить этапы иммунопоза при действии на организм различных вариантов гипоксической гипоксии.
5. Изучить нормальное распределение антигенов гистосовместимости лейкоцитов у детей и подростков в различных климатогеографических регионах Кыргызстана.
6. Изучить особенности HLA-фенотипа у жителей Кыргызской Республики разной национальности.
7. Изучить особенности антигенов гистосовместимости коренного населения, проживающего в низкогорье и высокогорье.

Научная новизна.

- Впервые в республике на основании комплексного исследования установлены нормативные показатели иммунного статуса у здоровых детей и подростков в различных климатогеографических условиях. При этом выявлены достоверно значимые возрастные и региональные различия показателей иммунной системы, характеризующие состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета и отдельных субклассов Т-лимфоцитов различной функциональной активности и разной степени дифференцированности.
- Показана тенденция к более низким параметрам иммунограммы у детей дошкольного возраста, по сравнению с детьми 7 – 14 лет, свидетельствующая о продолжающемся этапе формирования иммунной системы в возрастном аспекте.
- Установлено, что для детей высокогорной местности характерна низкая активность тимусзависимого звена, повышенный уровень недифференцированных Т- и В-лимфоцитов и высокий уровень иммуноглобулинов. Пониженное содержание малодифференцированных форм Т- и В-лимфоцитов характерно для детей сельской местности, независимо от высоты проживания, в отличие от условий развитого промышленного города.
- Установлено, что по сравнению с сельскими школьниками, иммунная система у детей городской популяции отличается напряжением функционирования отдельных субклассов иммунокомпетентных клеток, свидетельствующим об активации малодифференцированных форм лимфоцитов.
- Впервые представлены исследования, посвященные анализу иммунологической реактивности при действии гипоксической гипоксии,

которые основаны на экспериментальном изучении главных клеточных событий, обеспечивающих иммуногенез. Показано, что острая барокамерная гипоксия, как стрессовый фактор, предъявляющий повышенный запрос к системе кроветворения, вызывает реактивные изменения специфических защитных функций крови. Изменения иммунной системы первоначально проявляются в виде перераспределения и передифференцировки лимфоцитов с последующим уменьшением функциональной активности Т-лимфоцитов и снижением в более отдаленные сроки естественных факторов защиты организма. Наличие функциональной взаимосвязи между системами иммунитета и гемостаза, опосредованной иммунокомпетентными клетками, тромбоцитами и системой комплемента, определяет последовательность и взаимообусловленность физиологических защитных реакций системы крови и может иметь значение в поддержании гомеостаза при гипоксии.

- Впервые доказано, что подавление антителообразования при действии различных вариантов гипоксической гипоксии обусловлено, в первую очередь, нарушением кооперативного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, усилением специфических и неспецифических Т-супрессоров и нарушением естественной продукции миелопептидов. Показано, что через сутки в барокамере у подопытных животных происходит 2-3-кратное уменьшение выработки миелопептидов, а их экзогенное введение восстанавливает антителообразование.
- Впервые выявлены особенности распределения антигенов гистосовместимости лейкоцитов системы HLA в кыргызской и русской популяциях населения Кыргызской Республики, что является основой для клинической иммуногенетики, трансплантологии и иммунологии репродукции, а также может использоваться для прогноза иммунологической толерантности и эффективности вакцинации детей.

Практическая значимость работы.

- В номограммах иммунного статуса определены возрастные и региональные границы физиологической нормы параметров иммуногенеза, соответствующие оптимальным адаптационным возможностям детского организма в конкретной среде обитания. Эти данные могут быть использованы в качестве нормативных показателей, давая возможность проведения адекватных оценок иммунограмм, выявления страдающих в них звеньев, степени их поломки и потенциальных способностей к восстановлению.
- Представленные материалы могут служить основанием для разработки профилактических мероприятий в области охраны здоровья детей.
- Экспериментально доказано иммунокорректирующее действие миелопептидов при гипоксическом стрессе, что открывает перспективы широкого профилактического их использования при различных клинических формах вторичных иммунодефицитов.
- Выделены особенности популяционного различия HLA-фенотипов кыргызской и русской популяций жителей Кыргызстана, что является основой для клинической иммуногенетики, трансплантологии и иммунологии репродукции.

Положения, выносимые на защиту.

1. Выявленные возрастные и региональные отличия показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета затрагивают иммунокомпетентные клетки разной функциональной принадлежности и степени дифференцированности.
2. Городские дети отличаются более высокими показателями отдельных субклассов иммуногенеза по сравнению с сельскими. Детям высокогорной местности присущи низкая активность тимусзависимого звена, повышенный уровень недифференцированных Т- и В-лимфоцитов и высокий уровень иммуноглобулинов.
3. Выделение и моделирование отдельных этапов иммунопоэза дают возможность дифференцированно оценивать роль отдельных популяций иммунокомпетентных клеток и разработать схему иммуномодулирующих мероприятий.
4. Популяционные исследования системы HLA позволяют подойти к разработке проблемы "HLA и болезни", основная задача которой состоит в выявлении связи между антигенами комплекса гистосовместимости и заболеваниями, что способствует уточнению этиологии, патогенеза и диагностики многих болезней, а также дает возможность устанавливать степень риска возникновения патологии у каждого индивида.

Личный вклад соискателя.

Личное участие автора охватывает весь раздел лабораторных и экспериментальных исследований.

Апробация результатов диссертации. Основные результаты исследований обсуждены на международных, всесоюзных и республиканских научно-практических конференциях: «Иммунитет и аллергология в инфекционной патологии» (Фрунзе, 1980), XXVIII Международный конгресс физиологических наук» (Будапешт, 1980), «II съезд терапевтов Таджикистана» (Душанбе, 1980), «Система микроциркуляции и гемокоагуляции в экстремальных условиях» (Фрунзе, 1981), «Адаптация человека в различных климато-географических и производственных условиях» (Фрунзе, 1981), «VI Всесоюзная конференция по экологической физиологии: Адаптация организма к природным условиям» (Сыктывкар, 1982), «XIV съезд Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова» (Баку, 1983), «II Всесоюзная конференция: Физиология экстремального состояния и индивидуальной защиты человека» (Москва, 1986), «XV съезд Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова» (Кишинев, 1987), «Всесоюзная конференция: Экологические аспекты иммунопатологических состояний» (Москва-Алма-Ата, 1990), «II Международный симпозиум: «Реабилитация иммунной системы» (Сочи, 1990), «III Международная конференция по иммунореабилитации (Сочи, 1992), «Вопросы акушерства и педиатрии» (Бишкек, 1993), «Во имя будущего планеты» – Иссык-Кульская конференция (Бишкек, 1994), «Международный симпозиум по горной медицине» (Бишкек, 1994), «I конгресс диабетологов Центральной Азии» (Алма-Ата, 1994), «Вопросы акушерства и педиатрии» (Бишкек, 1995), «II Международный симпозиум» (Чолпон-Ата, 1995), «Всероссийская конференция и

иммунологический мониторинг патологических состояний и иммунореабилитация» (Москва, 1995), «Международная конференция-Высокогорные исследования: изменения и перспективы в XXI веке» (Бишкек, 1996), «IV Международный конгресс по иммунореабилитации» (Сочи, 1998), «I национальный конгресс: Клиническая иммунология, аллергология и иммунореабилитация» (Алматы, 1999), «V Международный конгресс: «Иммунореабилитация и реабилитация в медицине» (Тенерифе, Испания, Канарские острова, 1999), «VI Международный конгресс по иммунореабилитации и реабилитации в медицине» (Эйлат, Израиль, 2000), «III Съезд иммунологов и аллергологов СНГ» (Сочи-Дагомыс, Россия, 2000), «IV Съезд иммунологов и аллергологов, Европейский Конгресс по астме» (Москва, Россия, 2001), «XVII Международный конгресс по астме и V Юбилейный Съезд иммунологов и аллергологов СНГ» (Санкт-Петербург, 2003).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликованы 2 монографии, 28 тезисов, 20 научных статей, и получен 1 Роспатент на изобретение.

Структура и объем диссертации.

Работа изложена на _____ страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 327 источников, в том числе 114 иностранных. Диссертация иллюстрирована 62 таблицами и 9 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения иммунного статуса были обследованы дети разного возраста, проживающие в: г. Бишкек (760 м над уровнем моря, n=45), г. Каракол (1770 м над уровнем моря, n=101), урочище Кенес-Анархай (960 м над уровнем моря, n=78) и высокогорье Суусамыр (2200 м над уровнем моря, n=79).

Определение иммунного статуса у детей проводилось в соответствии с методическими рекомендациями, предложенными Лозовым В.П. и соавторами (1986). Эти методы, в силу своей доступности, широко применяются в клинико-лабораторных исследованиях и обладают достаточной информативностью, о чем свидетельствует высокая корреляция данных клеточного иммунитета, полученных методом розеткообразования и с помощью моноклональных антител. Методы розеткообразования основаны на взаимодействии мембранных рецепторов Т- и В-лимфоцитов с эритроцитами, что визуально определяется при микроскопировании в виде розеткообразований, состоящих из лимфоцитов, к поверхности которых присоединены 3 и более эритроцита. С помощью варьирования режимов розеткообразования идентифицируются Т-лимфоциты с определенными свойствами, отражающие дифференцированность и функциональную принадлежность Т- и В-клеток.

Для раскрытия общей картины иммуногенеза при действии гипоксии различной продолжительности, используя различные способы трансплантации

иммунокомпетентных клеток, были изучены показатели, характеризующие отдельные этапы иммунопоэза:

- количество стволовых клеток в центральных и периферических лимфоидных органах и показатели периферической крови;
- масса центральных и периферических лимфоидных органов и количество ядросодержащих клеток;
- функциональная активность перитонеальных макрофагов;
- количественная характеристика иммунного ответа селезеночных клеток на тимусзависимый антиген (эритроциты барана);
- кооперативное взаимодействие Т- и В-лимфоцитов в иммунном ответе на тимусзависимый антиген;
- функциональная активность Т-хелперов, взаимодействующих с В-клетками при индукции иммунного ответа;
- функциональная активность Т-киллеров, инактивирующих эндогенные стволовые клетки сублетально облученных реципиентов (СВАхС57ВL)F₁;
- функциональная активность антигенспецифических и антиген-неспецифических Т-супрессоров;
- иммуномодулирующее действие миелопептидов при гипоксической гипоксии.

Исследования антигенов комплекса гистосовместимости-НLA являются фундаментальным направлением современной клинической и теоретической иммуногенетики. Полиморфизм системы НLA позволяет использовать ее как уникальный инструмент популяционных исследований, что дает возможность выявить сходства и различия между отдельными популяциями земного шара.

Изучение НLA-антигенов дает возможность осветить эволюционные взаимоотношения между популяциями, влияние естественного отбора на систему НLA, а также генетическую детерминированность к различным заболеваниям.

Используя микроцитотоксический тест Террасаки, нами обследованы дети Суусамыра, Кенес-Анархия, русские и кыргызские жители г. Бишкек.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью стандартных и специальных программ с использованием компьютера класса "Pentium III".

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В городе Бишкек, в осенний период исследован иммунный статус в двух возрастных группах детей: 7 лет (школьники 1-го класса, n=17) и 14 лет (школьники 7-го класса, n=28) (рис. 1).

Изучение комплексной иммунограммы показало, что у здоровых детей школьного возраста, жителей города Бишкек, функциональные показатели иммунной системы находятся в пределах физиологических норм, установленных для аналогичных возрастных групп детей, проживающих в различных регионах СНГ. Однако, у них отмечаются более низкие относительные значения общей популяции Т-клеток на фоне более высоких уровней малодифференцированных

форм Т-лимфоцитов, их посттимических предшественников и концентраций иммуноглобулинов М и G.

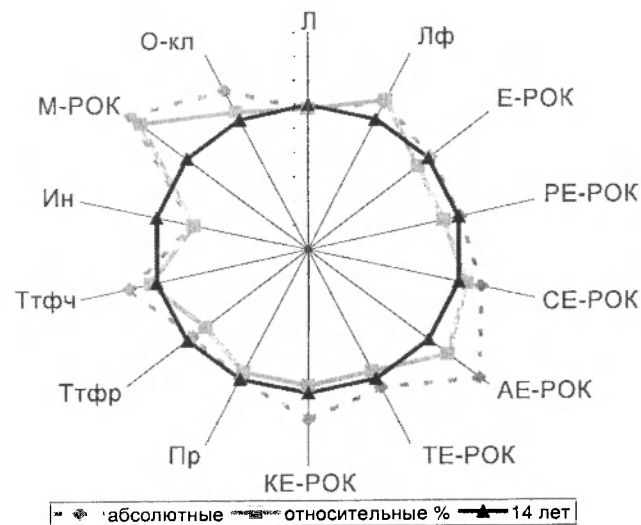


Рис. 1. Показатели клеточного иммунитета у детей 7 и 14 лет, проживающих в г. Бишкек.

Сопоставляя полученные данные иммунограммы в возрастном аспекте у детей 7 и 14 лет, установлено, что с возрастом происходит увеличение общей популяции зрелых тимусзависимых лимфоцитов, но не изменяется количество малодифференцированных форм Т-клеток и их предшественников, а также гетерогенной популяции нулевых клеток, не имеющей ни Т-, ни В-маркеров. У подростков, по сравнению с младшими школьниками, ниже число малодифференцированных В-лимфоцитов.

Для оценки функционального состояния иммунной системы у детей из сельской местности исследовали комплексную иммунограмму трех групп здоровых детей школьного возраста: 7-10 лет (n=34), 12-14 лет (n=30) и 15-16 лет (n=14), проживающих в животноводческом поселке урочища Кенес-Анархия (960 м над уровнем моря) (рис. 2).

Анализируя возрастные изменения иммунограммы у детей школьного возраста, проживающих в сельской местности предгорной зоны Кенес-Анархия, можно сделать заключение, что с возрастом происходит небольшое увеличение общей популяции тимусзависимых клеток, в основном за счет Т-клеток с высокоаффинными Е-рецепторами.

Содержание малодифференцированных форм Т-лимфоцитов, состоящих из тимоцитов и некоторой части периферических Т-клеток, у детей в возрастном диапазоне 7-16 лет не изменяется. Не претерпевает значимых изменений

содержание теофиллинрезистентных и теофиллинчувствительных Т-клеток, а также соотношение регуляторных субпопуляций. В то же время удельный вес нулевых лимфоцитов в общей популяции иммунокомпетентных клеток с возрастом уменьшается. Гуморальные факторы иммунитета у младших и старших школьников различаются по концентрации иммуноглобулинов А и G.

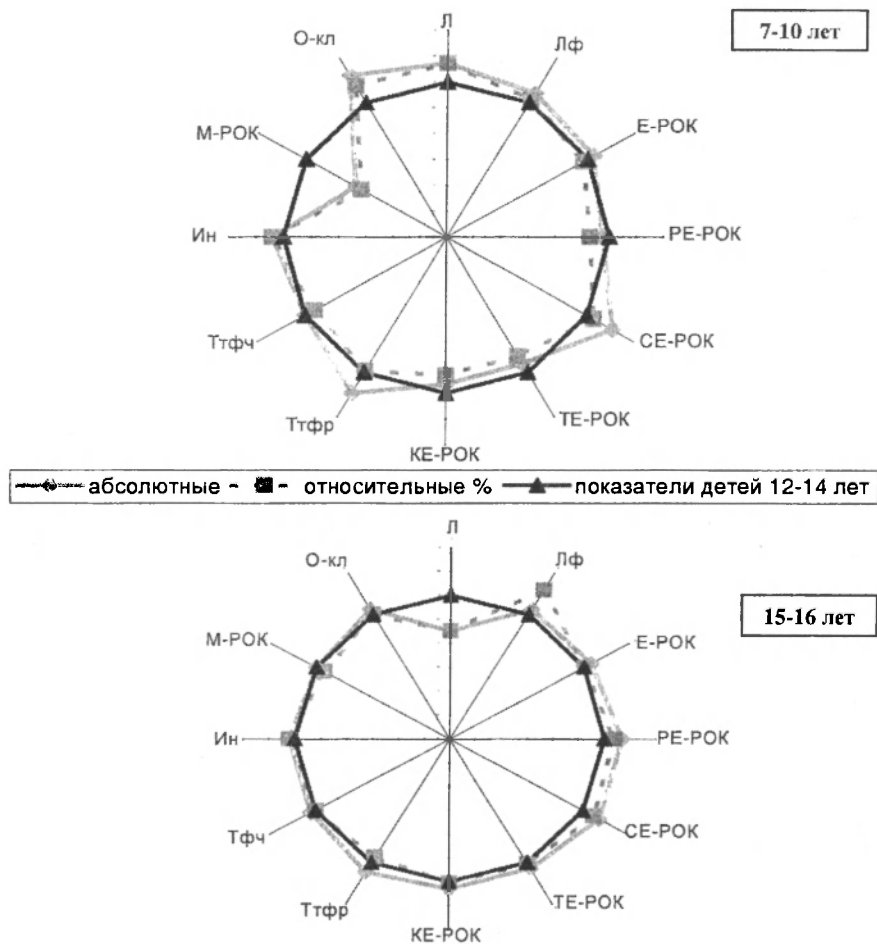


Рис. 2. Показатели клеточного иммунитета у детей Кенес-Анархия в различные периоды полового созревания.

Сопоставляя данные комплексной иммунограммы у детей в сельской местности Кенес-Анархия с аналогичными показателями тех же возрастных групп детей, проживающих в г. Бишкек, обнаружена следующая тенденция (рис. 3):

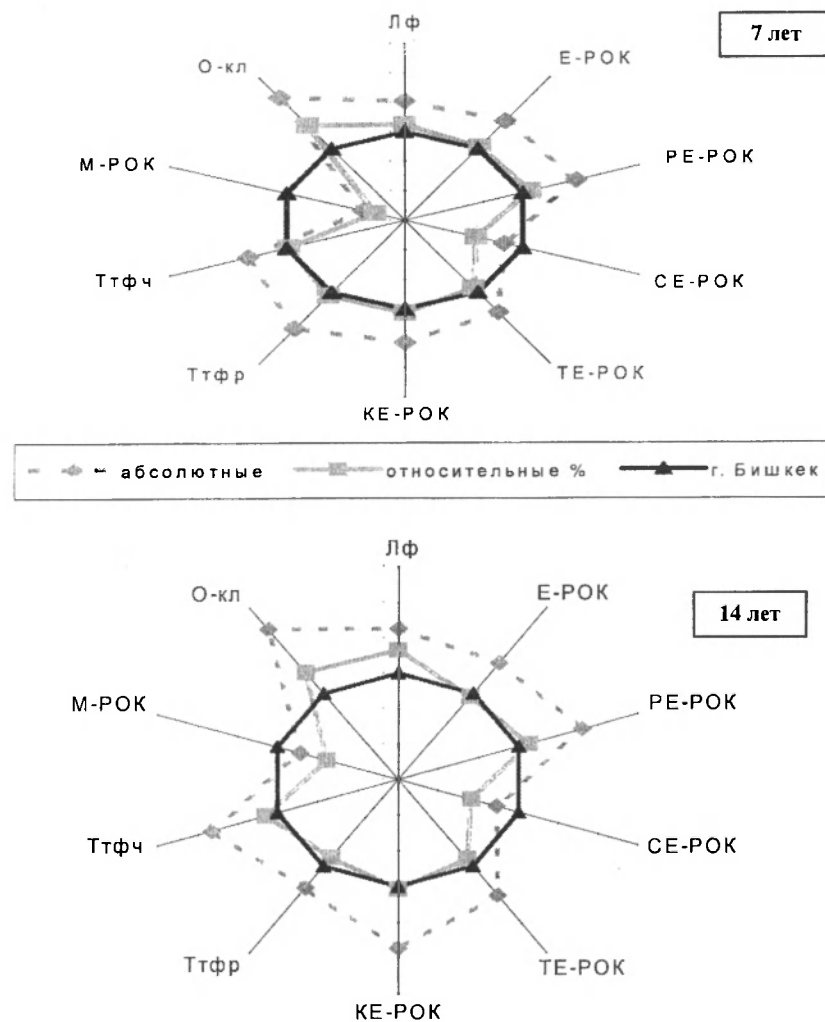


Рис. 3. Показатели клеточного иммунитета у детей младшего школьного и среднего школьного возрастов Кенес-Анархия и г.Бишкек.

у детей-жителей сельской местности иммунный статус отличается более высокими абсолютными значениями тимусзависимых клеток, в том числе и регуляторных субклассов Т-хелперов, Т-супрессоров и Т-клеток с высокоаффинными Е-рецепторами, по сравнению с иммунограммой городской популяции детей (рис. 1). Исключение составляют малодифференцированные формы Т-лимфоцитов с низкой подвижностью Е-рецепторов, содержание которых у детей в сельской местности снижено.

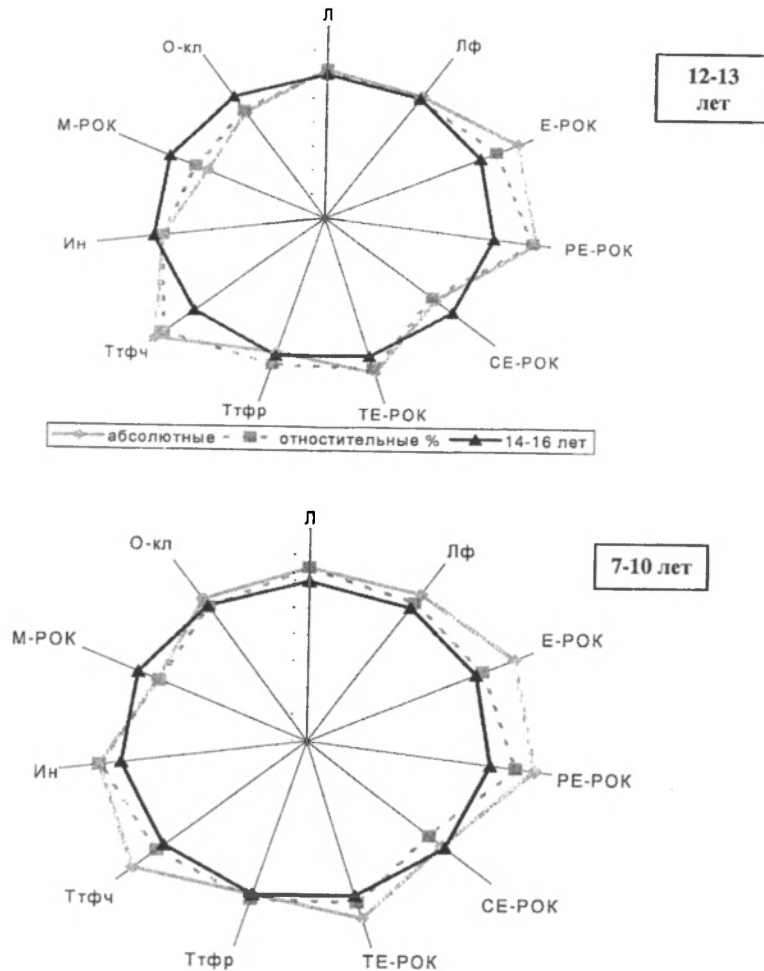


Рис. 4. Показатели клеточного иммунитета у детей разного возраста – жителей высокогорья.

У школьников, проживающих в Кенес-Анархае, отмечено также более низкое содержание В-лимфоцитов (ЕАС-РОК). В то же время гетерогенная популяция иммунокомпетентных клеток, не имеющая фенотипа ни Т-, ни В-лимфоцитов, в сельской местности была значительно выше, чем у городских жителей. Отличия иммунного статуса у детей-жителей развитого промышленного города и жителей сельской местности животноводческого региона более заметны у детей младшего школьного возраста.

Для оценки функционального состояния иммунной системы у детей, жителей сельской местности высокогорного региона Кыргызской Республики, исследовали комплексную иммунограмму в трех группах здоровых детей школьного возраста: от 7 до 10 лет ($n=27$), от 12 до 13 лет ($n=37$) и от 14 до 16 лет ($n=15$), проживающих в животноводческом поселке Суусамыр на высоте 2200 м над уровнем моря.

При сопоставлении полученных данных в возрастном аспекте выявлено (рис. 4), что с возрастом у детей в условиях высокогорья происходит снижение параметров тимусзависимого звена иммунитета, но увеличивается популяция клеток, не имеющих специфических маркеров. Характерные для высокогорных условий свойства иммунограммы, а именно, снижение Т-клеточного звена иммунитета, ярче проявляются в старшей возрастной группе детей.

Установлены особенности иммунного статуса у детей-жителей высокогорья Кыргызстана по сравнению с данными для соответствующих возрастных групп низкогогорья республики (табл. 1).

В частности, отмечено снижение параметров, характеризующих активность тимусзависимого звена иммунитета. Содержание Т-лимфоцитов у детей в горах снижено, особенно у старших школьников, среди которых значения Т-лимфоцитов меньше 50% наблюдали у каждого четвертого лица. Снижена общая популяция Т-клеток с разными лигандными свойствами. Уменьшен субкласс малодифференцированных Т-лимфоцитов и Т-клеток с высокоаффинными Е-рецепторами, но значительно выше количество нулевых клеток, не имеющих специфических маркеров Т-и В-лимфоцитов.

Соотношение регуляторных субпопуляций у детей в высокогорье отличается некоторым преобладанием Т-супрессоров. Гуморальное звено иммунитета у детей в высокогорье характеризовалось очень низкими цифрами малодифференцированных В-лимфоцитов и высоким уровнем всех классов иммуноглобулинов.

Таблица 1
Показатели иммунограммы у детей городской и сельской популяций из различных климатогеографических регионов Кыргызстана

Показатели	Ед.	Бишкек-Суусамыр, (12-14 лет)	Бишкек-Кенес-Анархай (12-14 лет)	Кенес-Анархай Суусамыр (14-16 лет)
		$\pm \Delta P$	$\pm \Delta P$	$\pm \Delta P$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	абс.	-0,48 > 0,05	-0,94 > 0,05	-0,46 > 0,05
Лимфоциты	%	-5,44 < 0,01	-6,77 < 0,001	-1,33 > 0,05
	абс.	-0,48 < 0,05	-0,82 < 0,001	-0,34 > 0,05
Т-РОК	%	+8,84 < 0,001	+2,34 < 0,05	-6,5 < 0,01
	абс.	+0,01 > 0,05	-0,43 < 0,001	-0,44 > 0,05
РЕ-РОК	%	+13,25 < 0,001	-4,48 < 0,05	-17,73 < 0,001
	абс.	+0,06 > 0,05	-0,52 < 0,001	-0,58 < 0,001
СЕ-РОК	%	+7,29 < 0,001	+11,9 < 0,001	+4,7 < 0,01
	абс.	+0,04 > 0,05	+0,11 > 0,05	+0,04 > 0,05
ТЕ-РОК	%	+9,73 < 0,001	+5,19 < 0,001	-4,54 < 0,01
	абс.	-0,12 > 0,05	-0,45 < 0,001	-0,33 > 0,05
КЕ-РОК	%	не определяли	-1,7 > 0,05	не определяли
	абс.		-0,7 < 0,001	
Тфр-РОК	%	+6,75 < 0,01	+4,29 < 0,05	-2,46 > 0,05
	абс.	-0,15 > 0,05	-0,21 < 0,05	-0,06 > 0,05
Тфч-РОК	%	+1,99 > 0,05	-1,92 > 0,05	-3,91 < 0,01
	абс.	-0,33 > 0,05	-0,22 < 0,001	-0,19 < 0,001
Индекс, Тфр/Тфч	отн.	-0,12 > 0,05	-0,16 > 0,05	-0,04 > 0,05
ЕАС-РОК	%	не определяли	Не определяли	-1,27 > 0,05
	абс.			-0,08 > 0,05
М-РОК	%	+3,74 < 0,01	+4,33 < 0,001	+0,59 > 0,05
	абс.	+0,04 > 0,05	+0,04 > 0,05	+0,1 > 0,05
Нулевые клетки	%	-12,57 < 0,001	-6,66 < 0,001	+5,91 < 0,01
	абс.	-0,47 < 0,001	-0,40 < 0,001	-0,07 > 0,05
Иммуноглобулины	г/л			
	A	-0,7 > 0,05	-0,13 > 0,05	-0,57 > 0,05
	M	-0,92 < 0,01	-0,16 > 0,05	-0,76 < 0,05
G	-11,48 < 0,001	-1,7 < 0,05	+9,78 < 0,001	

По сравнению с сельскими школьниками, иммунная система у детей городской популяции отличается более высоким уровнем отдельных субклассов иммунокомпетентных клеток, свидетельствующим об активации малодифференцированных форм лимфоцитов (рис. 5).

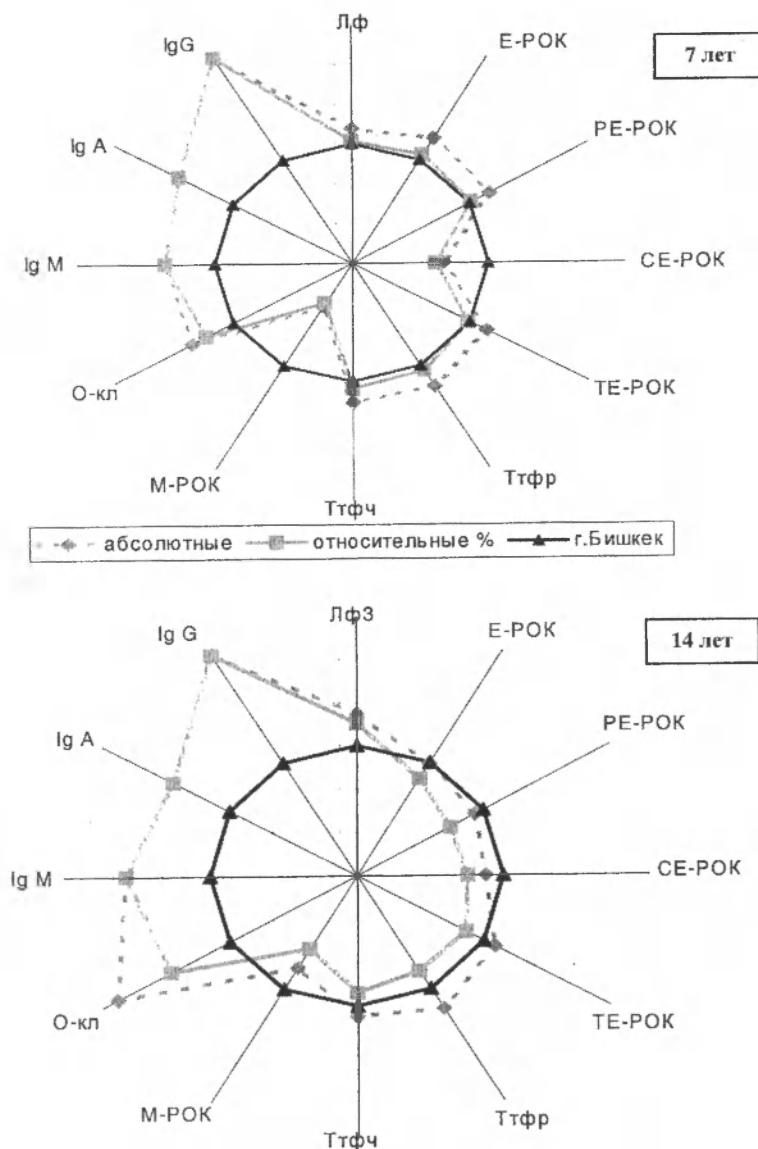


Рис. 5. Показатели клеточного иммунитета, уровня иммуноглобулинов у детей-жителей высокогорья Суусамыр и г. Бишкек.

Изучены комплексные иммунограммы в городской популяции здоровых детей 3-х (n=33), 6-ти (n=34) и 12-ти (n=34) лет, проживающих в условиях умеренного среднегорно-морского климата Иссык-Кульского региона (1770м над уровнем моря, в г. Каракол).

Показатели комплексной иммунограммы городской популяции детей дошкольного возраста из среднегорного Прииссыкулья дают основание констатировать, что они не выходят за пределы физиологических норм, списанных для аналогичных возрастных групп детей, применительно к европейско-азиатскому региону бывшего СССР (рис. 6).

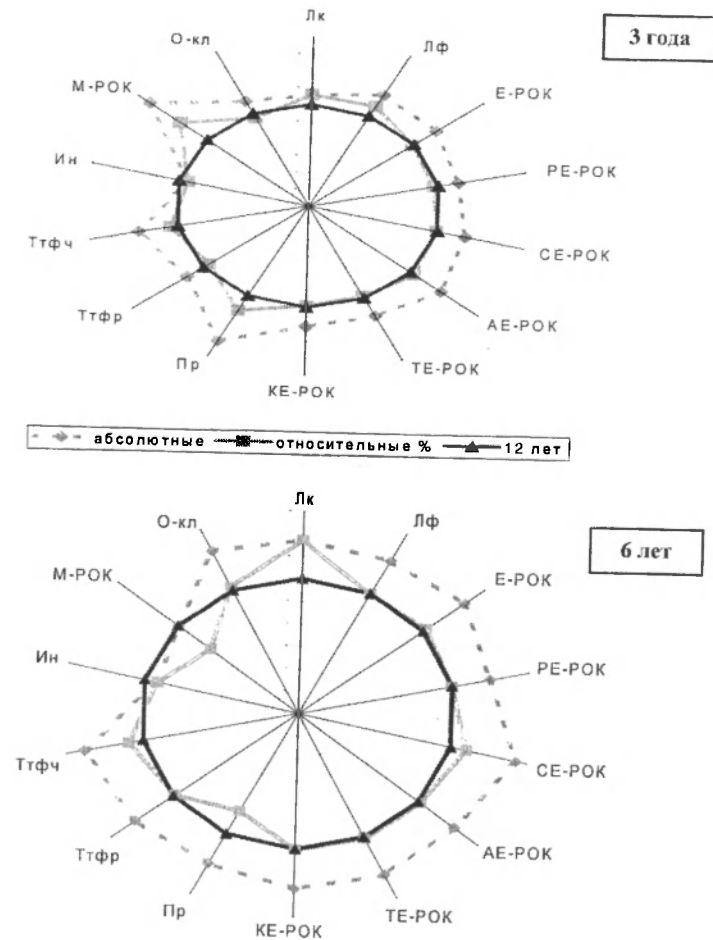


Рис. 6. Показатели клеточного иммунитета у детей разного возраста-жителей г. Каракол.

Однако, по сравнению с данными литературы по этому вопросу, у детей г. Каракол выявлена общая тенденция к более низким параметрам иммунограммы в дошкольном возрасте, а также установлены достоверные различия отдельных субклассов популяций Т- и В-звеньев иммунитета в возрастном аспекте.

Сравняя функциональное состояние иммунного статуса у здоровых детей трех возрастных групп, проживающих в среднегорье Кыргызстана, следует отметить, что показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета существенно не различаются, за исключением общего количества лейкоцитов, которое у детей 6 лет статистически достоверно выше, чем у 3-летних детей. Количество тимических клеток с низкой подвижностью Е-рецепторов также значительно выше у детей 6 лет по сравнению с трехлетними детьми, а абсолютное содержание этих клеток статистически достоверно выше, чем у двенадцатилетних детей.

При сравнительном изучении малодифференцированных форм В-лимфоцитов установлено, что у детей 3-х лет, когда происходит становление иммунной системы, этот показатель значительно выше, чем у 6-летних детей.

При изучении гуморальных факторов иммунитета обнаружено, что уровень иммуноглобулина А с возрастом значительно увеличивается, содержание иммуноглобулина М во всех трех возрастных группах находится на одном уровне, а различие в количестве иммуноглобулина G статистически недостоверно.

Нами в условиях барокамерного эксперимента было проведено комплексное изучение иммунологического и коагуляционного гомеостаза у человека при кратковременном действии гипоксии под контролем кислотно-щелочного состояния крови. Теоретической предпосылкой такого исследования явились работы о функциональной взаимозависимости и единстве защитных систем крови (иммуногенеза, гемостаза, фибринолиза) в поддержании гомеостаза и их связи с метаболическими изменениями. В экспериментах участвовали 10 практически здоровых испытуемых-добровольцев (средние показатели: возраст $33,4 \pm 1,6$ года, масса тела $65,9 \pm 3,2$ кг, рост $172,9 \pm 10,2$ см.), прошедших предварительное медицинское обследование. Барометрическое давление, соответствующее высоте 5100 м над уровнем моря, создавали со скоростью 15 м/сек в барокамере БКК-270. Испытуемые в течение всего эксперимента находились в состоянии относительного покоя при комфортных (температура, относительная влажность, $PiCO_2$) условиях внешней среды. Дышали атмосферным воздухом без дополнительного кислородного обеспечения. Продолжительность воздействия острой гипоксической гипоксии максимально составляла 300 минут. Всего было проведено три серии исследований: I – контрольная, II – в течение первых 30 мин после гипоксического воздействия, III – на 7-е сутки после барокамерного эксперимента.

Общая картина периферической крови у испытуемых, после 5-часовой экспозиции в барокамере и в период последыствия, представлена в табл. 2, из которой видно, что количество эритроцитов после гипоксического воздействия практически не изменялось, тогда как концентрация гемоглобина возрастала весьма существенно – на 8г/л. Значительно увеличивалось после гипоксии

количество лейкоцитов – на $3,1 \times 10^9/\text{л}$, преимущественно за счет сегментоядерных форм, которые составили 66,9%. Количество тромбоцитов у большинства испытуемых после гипоксии умеренно повышалось и только у двух лиц снижалось. Следует отметить, что показатели периферической крови полностью нормализовались на 7-е сутки последствия.

Острая барокамерная гипоксия вызывала определенные сдвиги клеточного и гуморального звеньев специфического иммунитета, а также естественных факторов резистентности.

Таблица 2

Изменение показателей периферической крови у человека после острой барокамерной гипоксии и в период последствия ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Гипоксия	Последствие
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,5±0,1	4,6±0,1	4,3±0,5
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	210,3±14,3	240,2±6,7	235,8±4,9
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,9±0,6	9,0±0,9**	5,6±0,4
Концентрация гемоглобина, г/л	141,0±2,0	149,0±3,1*	139,0±2,2
Скорость оседания эритроцитов, (СОЭ) мм/ч	4,6±0,7	3,9±0,4*	3,4±0,6
Цветной показатель	0,99±0,02	1,0±0,01	0,99±0,02
Ретикулоциты, ‰	7,5±1,2	6,3±2,0	9,0±1,9
Содержание белка в плазме, г/л	80,7±1,7	91,0±1,5*	80,4±1,8
Лейкоцитарная формула			
Палочкоядерные	1,4±0,3	1,7±0,5	1,5±0,4
Сегментоядерные	56,5±2,8	66,9±3,8*	56,0±2,5
Моноциты	8,2±0,7	7,2±1,2	7,8±0,7
Базофилы	0,8±0,2	0,4±0,2	0,4±0,33
Эозинофилы	4,3±1,2	2,2±0,8	4,2±1,1
Лимфоциты	27,9±2,2	21,5±2,5*	30,0±2,5

Примечание: достоверность различий по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Количественная характеристика популяций иммунокомпетентных клеток, представленная с помощью спонтанного и комплементзависимого розеткообразования, свидетельствовала о транзитном увеличении числа Т-лимфоцитов и прогрессирующем возрастании числа В-лимфоцитов в ответ на гипоксию (табл. 3). Спонтанная стимуляция лимфоцитов на 7-е сутки после кратковременного гипоксического воздействия значительно повышалась и, вероятно, вследствие этого индекс пролиферации Т-клеток с неспецифическим стимулятором ФГА снижался на 58,8%.

В гуморальном звене иммунитета уровень антител к широко распространенным микробам (стафилококкам, стрептококкам) при гипоксии существенно не изменился, хотя общее содержание белка в плазме увеличилось на 10,8 г/л.

Таблица 3

Количества Т- и В-лимфоцитов после острой барокамерной гипоксии ($M \pm m$)

Этап эксперимента	Число Е-РОК в крови												
	Общее количество Т-лимфоцитов		Малорецепторные		5-рецепторные		многорецепторные		Число ЕАС-РОК в крови		Число ЕАС-РОК в крови		
	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	
Контроль	64,7±2,3	1085,5±150,2	20,0±1,8	345,5±65,5	9,5±1,3	163,5±34,9	35,1±2,7	586,2±84,9	<0,05	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001
Гипоксия	74,4±2,9	1314,0±106,7	26,8±2,5	492,1±69,5	11,9±1,4	202,9±32,3	35,7±3,3	608,6±47,4	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
Р	<0,05	>0,5	<0,05	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Последствие	59,2±1,2	1001±107,7	29,2±2,5	558,3±87,6	9,1±0,4	169,9±18,8	21,2±2,6	374,8±42,6	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
Р	<0,05	>0,5	<0,01	<0,01	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Контроль	19,6±2,4	300,5±72,2	12,4±2,1	208,5±53,2	4,3±1,6	41,0±3,75	2,9±0,6	51,0±13,3	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
Гипоксия	26,9±3,9	460,2±98,0	16,8±2,6	268,8±52,7	3,6±0,5	67,2±4,8	6,5±0,99	124,2±25,2	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
Р	<0,05	<0,01	>0,5	>0,5	>0,5	>0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Последствие	30,4±2,1	592,4±86,9	19,6±1,4	380,7±59,3	4,0±0,5	79,1±4,3	6,8±0,6	132,6±18,9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Р	<0,001	<0,01	<0,01	<0,05	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5

Примечание: 1 – относительное число, %; 2 – абсолютное, в 1 мл.

Гипоксия способствовала также изменению естественных факторов защиты организма. Фагоцитарная активность лейкоцитов после гипоксии значительно уменьшалась; при этом фагоцитарный индекс снижался сразу после гипоксического воздействия (на 17%), а фагоцитарное число – несколько позднее – на 7-е сутки периода последействия. Комплементарная активность сыворотки в отдаленные сроки после действия гипоксии также значительно снижалась – на 16,8 ед.

На основании проведенного исследования можно заключить, что под действием кратковременной гипоксии в иммунной системе происходят уменьшение функциональной активности Т-лимфоцитов и снижение естественных факторов резистентности. Эти изменения наиболее четко выявляются в отдаленные сроки после разового гипоксического воздействия (в данном случае, на 7-е сутки последнего) и свидетельствуют о снижении иммунологической реактивности в этот период.

При исследовании гемостаза было установлено, что основные изменения показателей, отражающих разные функциональные звенья системы коагуляции, происходили непосредственно после гипоксического воздействия и, как правило, нормализовались к 7-м суткам последействия. Эти изменения затрагивали основные показатели плазменного механизма коагуляции и свидетельствовали об усилении свертываемости крови под действием кратковременного гипоксического стимула.

Гипоксия, как стрессовый фактор, предъявляющий повышенный запрос к системе кроветворения, вызывает реактивные изменения специфических защитных функций крови: иммунной, гемостаза, фибринолиза. В системе гемостаза эти изменения проявляются очень быстро и свидетельствуют о гиперкоагуляции и внутрисосудистой активации свертывания крови с компенсаторным усилением фибринолиза. Изменения иммунной системы первоначально проявляются в виде перераспределения и передифференцировки лимфоцитов с последующим уменьшением функциональной активности Т-лимфоцитов и снижением в более отдаленные сроки естественных факторов защиты организма.

Наличие функциональной взаимосвязи между системами иммунитета и гемостаза, опосредованной иммунокомпетентными клетками, тромбоцитами и системой комплемента, определяет последовательность и взаимообусловленность физиологических защитных реакций системы крови и может иметь значение в поддержании гомеостаза при гипоксии.

Используя различные способы трансплантации иммунокомпетентных клеток, мы изучали показатели, характеризующие отдельные этапы иммунопоза, и состояние лимфоидных органов иммунной системы, при гипоксической гипоксии различной продолжительности.

Стволовые клетки костного мозга являются своего рода «семенным материалом» для всех лимфоидных тканей.

В этом смысле костный мозг, бесспорно, является одним из центральных органов иммунной системы. Функционирование кроветворной ткани, как физиологически единой системы, осуществляется в значительной степени благодаря способности стволовых клеток к рециркуляции. Между отдельными лимфоидными органами осуществляется активный обмен стволовыми клетками, которые обладают способностью к самоподдержанию и дифференцировке в более зрелые элементы.

Изучение количества стволовых клеток в костном мозге показало, что непосредственно после острой гипоксии количество стволовых клеток у мышей повышалось на 89,5% по сравнению с контрольными животными. В период последействия количество стволовых клеток костного мозга у «гипоксических» мышей оставалось повышенным как на 6-е, так и на 12-е сутки, соответственно на 57,9 и 24,3%. Следовательно, гипоксическое воздействие вызывало увеличение количества стволовых клеток костного мозга не только непосредственно под влиянием острой гипоксии, но и в период ее последействия.

Подсчет количества стволовых клеток в селезенке показал, что сразу после острой гипоксии этот показатель уменьшался на 22,6%. Падение сохранялось и на 6-е сутки последействия, и лишь к 12-м суткам количество стволовых клеток превысило контрольные значения на 10%. Количество стволовых клеток в периферической крови резко возросло непосредственно после острой гипоксии (в 6,5 раз) и сохранялось на очень высоком уровне на 6-е сутки после ее действия. Через 2 недели после гипоксического воздействия количество стволовых клеток в периферической крови нормализовалось до 5 КОЕ на селезенку.

Резюмируя результаты этих исследований, можно заключить, что при гипоксии происходит перераспределение стволовых кроветворных клеток, для которого характерно увеличение количества стволовых клеток в костном мозге и периферической крови, но снижение их в селезенке. По-видимому, такая реакция является ответом организма на создавшуюся под влиянием острой гипоксии стрессовую ситуацию.

Под влиянием острой гипоксии наблюдали резкое снижение ядродержащих клеток в селезенке и тимусе. Так, количество спленоцитов уменьшилось на 74%, а количество тимоцитов – на 54% по сравнению с контролем. В последующем, на 3-и сутки последействия, количество спленоцитов увеличилось до $12,5 \times 10^3$ в мкл, хотя и не достигло исходного уровня; количество тимоцитов снизилось еще в большей степени – на 58%. Через 8 суток появилась тенденция к нормализации клеточного состава иммунокомпетентных органов.

Изменение процентного содержания различных форм лейкоцитов в крови у мышей непосредственно после гипоксии и в различные сроки в период последействия представлено на рис. 7.

Как видно, количество палочкоядерных нейтрофилов непосредственно после острой гипоксии повышалось на 102% и нормализовалось на 3-и и 8-е сутки. Количество сегментоядерных нейтрофилов при гипоксии и в период последействия существенно не изменялось.

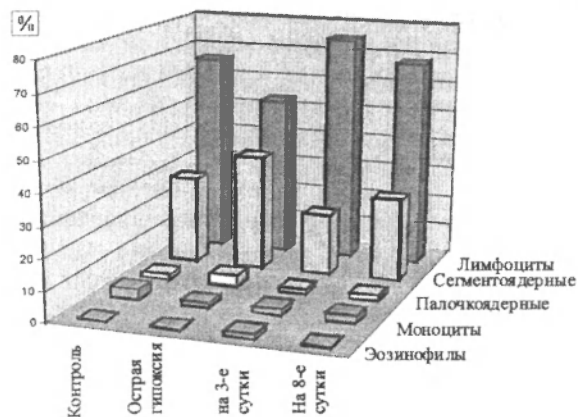


Рис. 7. Процентное содержание различных форм лейкоцитов в крови у мышей линии СВА при действии острой гипоксии (7000 м, 18 часов) и в период последействия на 3-и и 8-е сутки.

Исследования антителигенеза показали, что при иммунизации эритроцитами барана в селезенке мышей линии СВА, высокореагирующих на вышеназванный антиген, непосредственно после острой гипоксии формируется в 5,5 раза меньше АОК по сравнению с числом АОК у интактных мышей.

У линейных мышей С57BL, при том же режиме гипоксического воздействия, также уменьшалось количество АОК, но супрессия иммунного ответа в этом случае была менее выражена – всего в 2,5 раза. Как видно, межлинейные генетические различия иммунного ответа, показанные группой исследователей, по нашим данным сохраняли эту специфику и в условиях острой гипоксии.

Супрессия иммунного ответа на эритроциты барана, обнаруженная в проведенных экспериментах при действии острой гипоксии, может быть связана с нарушением функциональной активности Т-В-клеток или их предшественников, либо с уменьшением их числа. Для проверки этого предположения была исследована способность клеток костного мозга и тимуса вступать в «кооперативное» взаимодействие при индукции иммунного ответа эритроцитами барана.

Взаимодействие антигена и иммунокомпетентных клеток, в котором участвуют Т- и В-лимфоциты и макрофаги, является основным процессом, обеспечивающим иммунный ответ на большинство антигенов.

В качестве антигена использовали эритроциты барана, которые добавляли к вводимой суспензии в дозе 4×10^8 . Число антителиобразующих клеток (АОК), накапливающихся в селезенке реципиентов, определяли на 8-й день после трансплантации клеток.

При введении клеток костного мозга, как источника В-лимфоцитов, с Т-клетками лимфатических узлов от «гипоксических» мышей, в селезенке летально облученных сингенных реципиентов накапливалось значительно меньше АОК, чем при переносе смеси Т- и В-клеток контрольных доноров. Это указывает на нарушение антителигенеза при действии острой гипоксии.

По всей видимости, отмеченное нами подавление антителиобразования в условиях гипоксии связано, с одной стороны, с угнетением функций В-клеток при кооперативном взаимодействии с Т-лимфоцитами, а с другой – с усилением активности Т-супрессоров.

Среди Т-лимфоцитов выявлена популяция клеток, блокирующих действие Т-хелперов, тормозящих пролиферацию иммунокомпетентных клеток и обеспечивающих становление толерантности.

Изучение антигеннеспецифических Т-супрессоров показало, что их функциональная активность после гипоксии повышалась почти в 10 раз, тогда как у «контрольных» мышей – всего в 3 раза (по сравнению с чистой иммунизацией только эритроцитами барана).

Таким образом, под действием гипоксии происходит увеличение популяции как антигенспецифических, так и антигеннеспецифических Т-супрессоров.

Результаты исследований активности Т-клеток-киллеров, взятых от мышей после гипоксического воздействия, показали, что при введении клеток лимфатических узлов в дозе 1×10^6 наблюдались различия в киллерной активности Т-клеток у контрольных и «гипоксических» мышей, соответственно 0,5 и 5,5 КОЕ на селезенку (табл. 4).

Таблица 4

Киллерная активность клеток лимфатических узлов у мышей линии СВА после действия острой гипоксии (7000 м, 18 час.)

Серии Эксперимента	n	Количество клеток	КОЕ на селезенку	P	Инактивация Эндогенных Колоний, %
ЛУ, СВА к	18	1×10^6	$0,5 \pm 0,02$		98,1
ЛУ, СВА г	16	1×10^6	$5,5 \pm 0,5$	<0,001	79,6
ЛУ, СВА к	16	1×10^7	$0,3 \pm 0,001$		98,9
ЛУ, СВА г	18	1×10^7	$1,1 \pm 0,3$	<0,02	96,0
Облучение (контроль)	18		$2,7 \pm 1,1$		

Примечание: к – контроль, г – гипоксия.

Индекс инактивации эндогенного колониеобразования у контрольных мышей был равен 98,1%, тогда как у «гипоксических» мышей – значительно ниже, лишь 79,6%. Следовательно, после острой гипоксии происходило значительное подавление активности Т-клеток-киллеров. При введении клеток лимфатических узлов в дозе 1×10^7 различий в киллерной активности Т-клеток контрольных и «гипоксических» мышей не обнаружено. Таким образом,

увеличение дозы клеток лимфатических узлов родительского генотипа СВА, вводимых аллогенным реципиентам, ведет к стиранию различий активности Т-клеток-киллеров между контрольными и «гипоксическими» мышами.

Угнетая иммунный ответ, гипоксия увеличивает склонность организма к определенным заболеваниям, особенно к тем, возникновение которых тесно связано с нарушением иммунологических механизмов защиты: инфекциям, злокачественным опухолям, аутоиммунным заболеваниям.

В связи с этим, мы изучили влияние гипоксического стресса на естественную продукцию миелопептидов с целью определения их иммунокорректирующего эффекта при данном виде стрессового воздействия.

Уровень продукции миелопептидов клетками костного мозга оценивали после 24, 48 и 72 часов пребывания животных в барокамере. Результаты исследований представлены на рис. 8.

Как видно, через сутки в барокамере у подопытных животных происходит 2-3 кратное уменьшение выработки миелопептидов. Дефицит продукции миелопептидов сохраняется на 2-3-и сутки действия гипоксического стресса.

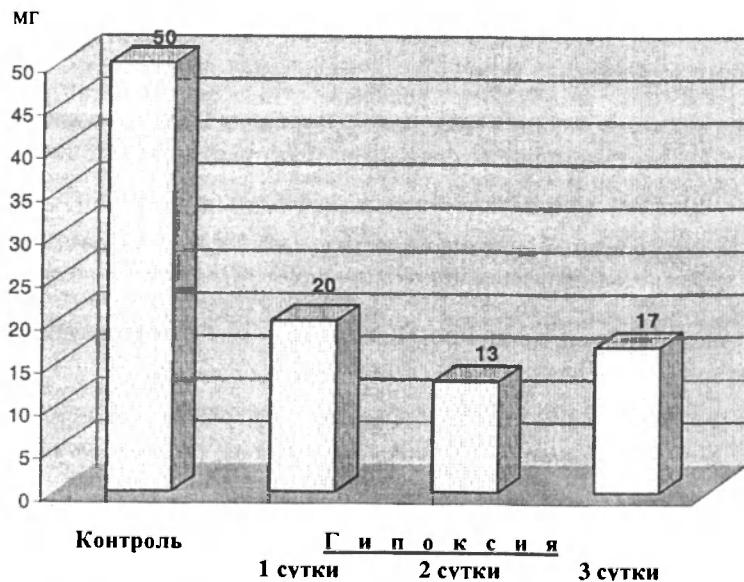


Рис. 8. Влияние гипоксического стресса на уровень продукции миелопептидов в костном мозге у животных после 1-2-3 суточной гипоксии.

Результаты сравнительной оценки эффекта стимуляции антителообразования под действием миелопептидов у мышей, находящихся в нормоксических условиях и подвергнутых гипоксическому стрессу, представлены в табл. 5. Пребывание животных в течение 3 суток в барокамере приводит к снижению иммунного ответа в среднем на 47%. Иммуностимулирующее действие

миелопептидов проявляется как в норме, так и в гипоксических условиях. При этом коэффициент стимуляции в первом случае равен 1,7, а во втором – 3,4. Таким образом, внутривенное введение миелопептидов полностью восстанавливает сниженный под влиянием гипоксического стресса иммунный ответ на эритроциты барана.

Таблица 5

Влияние миелопептидов на иммунный ответ у мышей линии СВА, находящихся в нормоксических условиях и подвергнутых гипоксическому стрессу

Группа животных	n	Количество АОК на 10^6 клеток ($M \pm m$)	Кэф-фициент	P
Контрольные мыши	15	177±15		
Контрольные мыши +миелопептид	15	293±28,2	1,7	<0,05
Мыши «гипоксические»	15	96±10		
Мыши «гипоксические» +миелопептид	15	326±39,7	3,4	<0,05

Результаты проведенных исследований подтверждают гипотезу о стресс-протективной функции миелопептидов. Можно предположить, что одной из причин снижения иммунного ответа при гипоксической гипоксии является угнетение естественной продукции миелопептидов. Искусственное восстановление их уровня в организме путем экзогенного введения предотвращает развитие вызванного гипоксией иммунодефицитного состояния.

Гипоксии принадлежит важная роль в патогенезе большинства стрессовых и патологических состояний. Поэтому экспериментальное доказательство иммунокорректирующего действия миелопептидов при гипоксическом стрессе открывает перспективу широкого терапевтического и профилактического их использования при различных клинических формах вторичных иммунодефицитов.

Общая резистентность организма в значительной мере определяется состоянием системы мононуклеарных фагоцитов, которые осуществляют в организме подготовку антигенов, их переработку в иммуногенную форму, участвуют в межклеточных кооперативных взаимодействиях в иммуногенезе и становлении естественной иммунологической резистентности.

Для изучения функциональной активности перитонеальных макрофагов использовали следующие методы: оценку неиммунного фагоцитоза с латексом и кандидой (*C. Albicans*) и тест-восстановления нитросинего-тетразолия.

Исследования показали, что после тренировки мышей к гипоксии выход пула макрофагов возрастает в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Повидимому, такая реакция является ответом на стрессовую ситуацию, созданную гипоксическим воздействием. При оценке неиммунного фагоцитоза перитонеальных макрофагов с латексом у белых мышей процент

фагоцитирующих клеток после гипоксического воздействия значительно не меняется.

Однако, поглотительная способность этих клеток (ФЧ) и интегральный фагоцитарный индекс (ИФИ), отражающий общий фагоцитарный суммарный индекс с латексом, на фоне гипоксии достоверно снижаются.

Результаты, полученные при изучении фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов у белых мышей с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия, рассматривали по степени и индексу активации макрофагов в пересчете на 1 макрофаг.

После воздействия гипоксии при 0-степени активации увеличивалось количество макрофагов, не образующих диформаза. Что касается остальных степеней активации (I, II, III), то процент диформазаобразующих клеток достоверно снижался. Индекс активации перитонеальных макрофагов на фоне гипоксии был в 2 раза ниже, чем у контрольных животных.

Таким образом, после воздействия ступенчатой экспресс-тренировки к гипоксии, у животных повышался пул перитонеальных макрофагов как ответ на гипоксический стресс. В то же время, снижалось число активно фагоцитирующих клеток, общий суммарный эффект фагоцитоза и процент диформазаобразующих клеток. Угнетение функциональной активности перитонеальных макрофагов после действия гипоксии, по-видимому, связано с нарушением индукции кислородзависимых процессов, опосредующих микробоцидный эффект фагоцитов, а также ослабление метаболических процессов, обеспечивающих нормальную переваривающую способность макрофагов.

Исследование полиморфизма HLA-системы в популяциях людей, населяющих разные страны, представляет значительный интерес для целого ряда отраслей фундаментальной и прикладной науки. Интерес к данному вопросу обусловлен тем, что его разработка создает основу для решения проблемы "HLA и болезни", обеспечивает развитие трансплантологии, помогает осуществлять генетический контроль за иммунной функцией организма в целом.

Полиморфизм HLA-антигенов позволяет использовать данную генетическую систему как уникальный инструмент популяционных исследований, дифференцирующих сходство и различие отдельных популяций жителей Земного шара, степень их смешения и изоляции.

Наши исследования были сосредоточены на изучении антигенов гистосовместимости лейкоцитов в кыргызской и русской популяциях разных регионов Кыргызстана, малоизученных по иммуногенетическим показателям. Теоретически такие исследования представляют самостоятельный интерес, поскольку имеют отношение к иммунологической характеристике наследственности, в практическом плане они имеют важное значение для понимания механизмов генетического контроля иммунного ответа, через которые реализуется предрасположенность к тем или иным заболеваниям.

На основании данных HLA-типирования было установлено, что в исследуемых популяциях жителей Кыргызстана с разной частотой выявлены все тестируемые антигены, за исключением HLA-A29 и Cw5, которые отсутствовали

у кыргызов, и HLA-B37, не обнаруженного у лиц русской национальности. Данные о частоте распределения HLA-антигенов в кыргызской и русской популяциях представлены в табл. 6.

Таблица 6
Распределение антигенов гистосовместимости лейкоцитов и соответствующих генов локуса А и В в кыргызской и русской популяциях Кыргызстана

HLA	Кыргызская популяция (n=110)		Русская популяция (n=130)	
	Частота антигена, %	Частота гена	Частота антигена, %	Частота гена
A1	24,5	0,1314	26,9	0,1451
A2	53,6	0,3191	63,1	0,3924
A3	10,9	0,0561*	23,1	0,1229
A9	49,1	0,2865**	25,4	0,1362
A10	13,6	0,0707	20,0	0,1056
A11	11,8	0,0609	8,5	0,0432
A19	2,7	0,0137	3,1	0,0155
A25	0,9	0,0046	0,8	0,0039
A28	2,7	0,0137	1,5	0,0077
A29	0	0	1,5	0,0077
A30/31	10,0	0,0513	5,4	0,0273
A32	0,9	0,0046	1,5	0,0077
Blank	19,1	0,1005	19,2	0,1013
B5	20,9	0,1107	13,1	0,0677
B7	16,4	0,0855	23,1	0,1229
B8	11,8	0,0609	11,5	0,0595
B12	9,1	0,0465	16,9	0,0885
B13	11,8	0,0609	13,1	0,0677
B14	1,8	0,0091	3,8	0,0194
B15	7,3	0,0370	9,2	0,0473
B16	4,5	0,0230	7,7	0,0392
B17	9,1	0,0465	10,0	0,0513
B18	3,6	0,0184*	13,1	0,0677
B21	14,5	0,0756	7,7	0,0392
B22	0,9	0,0046	2,3	0,0116
B27	7,3	0,0370	7,7	0,0392
B35	17,3	0,0905	18,5	0,0970
B37	0,9	0,0046	0	0
B38	0,9	0,0046	2,3	0,0116
B40	29,1	0,1579	20,8	0,1099
B41	5,5	0,0277	1,5	0,0077
B53	6,4	0,0323	6,2	0,0313
Blank	20,9	0,1107*	11,5	0,0595

Обнаружены существенные различия в распределении отдельных HLA-антигенов в кыргызской и русской популяциях. Так, антигены A9, B40, Cw3 у кыргызов встречались в 2 раза чаще, чем у русских, а HLA-антиген A3, напротив, у кыргызов отмечался в 2 раза реже. В кыргызской популяции также редко выявлялся антиген B18, частота которого была в 4 раза ниже, чем в русской. Необходимо подчеркнуть, что у кыргызов намного выше частота встречаемости недифференцированных антигенов В-локуса, что говорит о повышенной степени гомозиготности в кыргызской популяции по сравнению с русской популяцией.

Особенностью обследованной кыргызской популяции является более высокая, чем общепринято у ориентов, частота HLA-антигенов A1-24,5% и B21-14,5%.

HLA-фенотипу обследованной русской популяции, были свойственны более высокие цифры встречаемости доминирующих антигенов, а также иное распределение антигенов A9, B40, Cw2, частота которых у жителей Кыргызстана повышена.

Наиболее распространенные в популяциях HLA-антигены чаще представлены и в гаплотипах. Так, в кыргызской популяции большинство распространенных гаплотипов включает антиген A9, а в русской популяции – антиген A2; в той и другой популяциях на первом месте по частоте встречаемости стоит гаплотип A2-B40, достигающий, соответственно, 6,5% и 7,7%.

В то же время гаплотип A9-B40 (6,2%) – второй по частоте встречаемости в кыргызской популяции, крайне редко встречается у русских ($p < 0,01$).

Установлены существенные различия частоты гаплотипов в кыргызской и русской популяциях жителей Кыргызстана. Так, гаплотип A2-B7 у кыргызов встречается в 8 раз реже ($p < 0,02$), а гаплотип A2-B12 – в 4,5 раза реже ($p < 0,05$), чем у русских. Гаплотип A9-B40 является самым распространенным среди обследованного кыргызского населения и достоверно превышает частоту встречаемости у русских – в 11 раз, даже с учетом скорректированной вероятности ($p < 0,001$), причем сила неравновесного сцепления этих антигенов у кыргызов значительно выше (0,01792), чем у русских (-0,00233). У кыргызов частота встречаемости гаплотипа A2-B35 в 35 раз выше по сравнению с русской популяцией. Достоверно отличается популяционное распределение гаплотипа A3-Cw4, который встречается у кыргызов в 5,2 раза реже ($p < 0,02$), но имеет силу неравновесного сцепления в 10 раз выше, чем у русских.

HLA-гаплотип B12-Cw4 обнаружен у кыргызов в два раза реже, а гаплотип A9-Cw3 в два раза чаще, чем у русских ($p < 0,05$).

Таким образом, нами установлено нормальное распределение антигенов гистосовместимости лейкоцитов системы HLA в кыргызской и русской популяциях населения Кыргызской Республики, которое является основой для клинической иммуногенетики, трансплантологии и иммунологии репродукции, а также может использоваться для прогноза иммунологической толерантности и эффективности вакцинации у детей.

Особенности распределения HLA-антигенов могут быть обусловлены как расовой принадлежностью, так и климатогеографическими, историческими и

другими условиями. При медико-генетическом прогнозировании состояния здоровья населения важное значение имеет изучение структуры и генетических особенностей системы HLA, определяющей состояние иммунного гомеостаза организма. Поэтому, широкое изучение распределения генов системы HLA и ассоциативных взаимосвязей с некоторыми заболеваниями среди жителей, населяющих разные экологогеографические регионы, является важным условием успешного медико-профилактического мониторинга.

Исследовали антигены гистосовместимости лейкоцитов у лиц кыргызской национальности, проживающих в высокогорном урочище Суусамыр и сопоставили их с распределением HLA-антигенов в кыргызской популяции у жителей Чуйской долины (760 м над уровнем моря).

Поскольку суусамырская популяция весьма малочисленна, в выборке присутствовали сибсы – родные братья и сестры, со схожими HLA-фенотипами. Поэтому, мы провели специальный анализ встречаемости антигенов гистосовместимости лейкоцитов в этой группе лиц, входящих в общую обследованную популяцию.

При внутрипопуляционном сопоставлении лиц, состоящих в родстве, и неродственных индивидов не обнаружены существенные различия в процентном соотношении.

Результаты проведенных исследований показали, что высокогорная популяция кыргызов характеризуется более низким уровнем полиморфизма HLA-системы. Если в чуйской популяции кыргызов обнаружены все исследуемые антигены, за исключением HLA-A29 и HLA-Cw5, то в высокогорной суусамырской популяции в обследуемой группе лиц не выявлено восемь антигенов: A19, A25, A28 и A29, B37 и B38, Cw5 и Cw6. Кроме того, очень низкая встречаемость антигенов B14, B16, B18, B22, B41 и B53 (1%) и высокое содержание антигена Blank среди аллелей В-локуса также значительно увеличивают гомозиготность популяции.

На основе популяционного анализа установлены особенности обследованной популяции кыргызов из высокогорного региона Суусамыр по сравнению с низкогорной чуйской популяцией. У кыргызов-горцев ниже популяционный полиморфизм системы HLA, достоверно выше частота встречаемости антигенов A30/31, B40 и Cw3, но ниже – концентрация антигенов A9 и B8. Частота встречаемости гаплотипов у горцев достоверно отличается по 15 аллельным сочетаниям А-В-локусов, особенно по концентрации гаплотипов A2-B21, A30/31-B40.

Распределение антигенов HLA-комплекса в обеих популяциях представлено в табл. 7.

Перспективно направление современной иммунологии-иммунология репродукции, которое охватывает широкий круг вопросов, непосредственно относящихся к иммунологии беременности, родов, перинатального и лактационного периодов.

Таблица 7
Распределение HLA-антигенов и генов в популяции кыргызов,
проживающих в среднегорье Суусамыра и Чуйской долине

HLA	Суусамырская популяция (n=79)		Чуйская популяция (n=110)	
	Частота антигена, %	Частота гена	Частота антигена, %	Частота гена
A1	36,7	0,2046	24,5	0,1314
A2	64,3	0,4024	53,6	0,3191
A3	6,1	0,0311	10,9	0,0561
A9	29,6*	0,1609	49,1	0,2865
A10	9,2	0,0470	13,6	0,0707
A11	7,1	0,0364	11,8	0,0609
A19	0	0	2,7	0,0137
A25	0	0	0,9	0,0046
A28	0	0	2,7	0,0137
A30/31	21,4	0,1136	10,0	0,0513
A32	1,0	0,0051	0,9	0,0046
Blank	24,5	0,1310	19,1	0,1005
B5	22,4	0,1194	20,9	0,1107
B7	8,2*	0,0417	16,4	0,0855
B8	3,1*	0,0154	11,8	0,0609
B12	4,1	0,0206	9,1	0,0465
B13	13,3	0,0687	11,8	0,0609
B14	1,0	0,0051	1,8	0,0091
B15	9,2	0,0470	7,8	0,0370
B16	1,0	0,0051	4,5	0,0230
B17	10,2	0,0524	9,1	0,0465
B18	1,0	0,0051	3,6	0,0184
B21	16,3	0,0853	14,5	0,0756
B22	1,0	0,0051	0,9	0,0046
B27	9,2	0,0470	7,3	0,0370
B35	21,4	0,1136	17,3	0,0905
B37	0	0	0,9	0,0046
B38	0	0	0,9	0,0046
B40	41,8	0,2374	29,1	0,1579
B41	2,0	0,0103	5,5	0,0277
B53	1,0	0,0051	6,4	0,0323
Blank	32,7	0,1793	20,9	0,1107
Cw1	4,0	0,0206	4,5	0,0230
Cw2	23,5	0,1252	20,9	0,1107
Cw3	33,7*	0,1856	25,5	0,1366
Cw4	21,4	0,1136	20,9	0,1107
Cw6	0	0	6,4	0,0323
Blank	117,3	1,000	121,8	1,000

Среди причин невынашивания беременности, по данным ВОЗ, около 7% составляют нарушения иммунологических взаимоотношений в системе «мать-плод». Проведенные исследования показали, что HLA-фенотип женщин при невынашивании беременности характеризуется более низким полиморфизмом системы гистосовместимости. Распределение HLA-антигенов А-локуса не отличается от нормального, за исключением антигена А2, частота которого у женщин при повторяющихся спонтанных выкидышах очень высокая. У женщин с невынашиванием беременности повышена частота встречаемости антигенов В-локуса-В7 и В13. У мужчин (мужей) из супружеских пар с невынашиванием беременности в распределении HLA-антигенов повышен процент «сильных» трансплантационных антигенов В7, В27, В12, обладающих высокой аллоиммунизирующей способностью.

Установлена высокая совместимость по HLA-антигенам женщин и мужчин из супружеских пар с повторяющимися спонтанными выкидышами. Гомозиготность по двум антигенам обнаружена у 54,5% обследованных пар с невынашиванием беременности, совпадение по трем антигенам – у 4,6%, совпадение по четырем HLA-антигенам – у 9,1%. В целом, гомозиготность супружеских пар при невынашивании беременности составила 68,2%, в отличие от фертильных пар, у которых совместимость встречается только в 20%.

Это свидетельствует о значении тканевых антигенов системы HLA и их гомозиготности в патологии невынашивания беременности.

Данные исследования являются весьма перспективными, так как позволяют на основании HLA-типирования супружеских пар выделить группу риска акушерских осложнений, связанных с недостаточностью иммунологического распознавания лимфоцитами матери антигенов плода вследствие гомозиготности. Результаты исследований позволяют прогнозировать на основе HLA-типирования супругов вероятность повторяющихся спонтанных выкидышей, а также использовать методы иммунокоррекции этой патологии, в частности, дополнительную антигенную стимуляцию беременной с угрозой выкидыша лимфоцитами мужа или мужчины-донора.

Таким образом, впервые в Республике на основании комплексного исследования установлены нормативные показатели иммунного статуса у здоровых детей и подростков в различных климатогеографических условиях.

Впервые представлены исследования, посвященные анализу различных этапов иммунопоза при действии гипоксической гипоксии, которые выявили основные механизмы нарушения иммуногенеза и дали возможность подойти к вопросам коррекции иммунодефицитного состояния.

Впервые выявлены особенности распределения антигенов гистосовместимости лейкоцитов системы HLA в кыргызской и русской популяциях, а также их различия у детей-жителей высокогорья и низкогорья, что является основой для клинической иммуногенетики, трансплантологии и иммунологии репродукции.

ВЫВОДЫ

1. Иммунная система городской популяции детей отличается напряжением отдельных субклассов иммунокомпетентных клеток, проявляющимся в активации малодифференцированных форм лимфоцитов по сравнению с детьми аналогичного возраста, проживающими в сельской местности. Отличия иммунного статуса у детей-жителей развитого промышленного города и жителей сельской местности животноводческого региона более существенны у детей младшего школьного возраста.
2. У детей школьного возраста, проживающих в сельской местности предгорной зоны Кенес-Анархая, по мере взросления происходит увеличение общей популяции тимусзависимых клеток за счет субклассов Т-клеток с высокоаффинными E-рецепторами, а удельный вес нулевых лимфоцитов с возрастом уменьшается.
3. В условиях высокогорья у детей отмечаются снижение активности тимусзависимого звена иммунитета, изменение соотношения субпопуляций регуляторных Т-клеток в сторону увеличения супрессоров, высокое содержание лимфоцитов, не экспрессирующих ни Т-, ни В-рецепторы, высокий уровень гуморальных факторов иммунитета. Формирование иммунного статуса в возрастном аспекте у детей происходит медленнее, чем в равнинных условиях.
4. Иммунный статус городских детей в условиях среднегорного-морского климата имеет тенденцию к более низким параметрам в дошкольном возрасте. Установлены также достоверные различия отдельных популяций Т- и В-звеньев иммунитета в возрастном аспекте и значительное увеличение с возрастом уровня иммуноглобулинов А.
5. Дифференцированное изучение различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток при гипоксической гипоксии позволило выявить основные механизмы нарушения иммунопоэза и подойти к вопросам коррекции иммунодефицитного состояния.
6. В кыргызской и русской популяциях населения Кыргызской Республики выявлены особенности распределения антигенов гистосовместимости лейкоцитов системы HLA, что является основой клинической иммуногенетики, а также может использоваться для прогноза иммунологической толерантности.
7. Установлены различия HLA-фенотипов кыргызской и русской популяции Кыргызстана. У кыргызов HLA-антигены A9, B40 и Cw3 встречаются в два раза чаще, антигены A3 и B18—значительно реже, чем у русских. У кыргызов намного выше частота встречаемости антигенов B1а, что говорит о повышенной степени гомозиготности; значительно выше частота гаплотипа A9-B40 и достоверно ниже частота встречаемости гаплотипов A2-B7, A2-B12. Сила неравновесного сцепления между аллелями самого распространенного в обеих популяциях гаплотипа A2-B40 у кыргызов значительно ниже, а гапетная ассоциация A10-B16 и A30/31-B13 выше, чем в русской популяции.

- Характер распределения антигенов гистосовместимости лейкоцитов в кыргызской популяции по ряду признаков, касающихся распределения антигенов A9, A3, B40, B5, B7, B12, B18, обнаруживает черты, свойственные ориентам, но отличается более высокой частотой встречаемости антигенов A1 и B21.
 - Распределение антигенов гистосовместимости в русской популяции Кыргызской Республики согласуется с HLA – характеристиками русского населения из других регионов, а также с данными популяционного распределения HLA-антигенов у европеоидов, но отличается более высоким процентом доминирующих антигенов A2, A1, A3 и повышенной частотой встречаемости антигенов A9, B40, Cw2.
8. У кыргызов-горцев, по сравнению с низкогорной популяцией, ниже популяционный полиморфизм системы HLA; достоверно выше частота встречаемости антигенов A30/31, B40 и Cw3, но ниже-концентрация антигенов A9 и B8. Частота встречаемости гаплотипов также достоверно отличается по 15 аллельным сочетаниям A-B локусов, особенно по концентрации гаплотипов A2-B21, A30/31-B40.
 9. 68,2% супружеских пар с повторяющимися спонтанными выкидышами имеют высокую совместимость по HLA-антигенам, в то время как у фертильных пар гомозиготность встречается только в 20% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Нормативы возрастных и региональных параметров иммунного статуса следует использовать при оценке иммунограмм у детей при различной патологии в целях оптимизации диагностического процесса и контроля за эффективностью лечения.
2. При гипоксических состояниях в профилактических целях и в качестве иммунокорректирующих средств показано использование миелопептидов, курс лечения, дозы и вид препарата которых выбираются индивидуально в каждом конкретном случае.
3. Для выделения групп риска акушерских осложнений вследствие их гомозиготности и предотвращения данной патологии необходимо применять HLA-типирование супружеских пар с последующей иммунокоррекцией.
4. Теоретические разработки по состоянию иммунной системы и распределению антигенов гистосовместимости HLA лейкоцитов человека следует использовать при экспериментальных и клинических исследованиях в области иммунологии, иммуногенетики и трансплантологии.
5. Сведения об иммунном статусе и популяционных особенностях антигенов гистосовместимости жителей различных климатогеографических регионов Кыргызстана следует включать в программы обучения студентов медицинских ВУЗ-ов, врачей факультетов постдипломного обучения и повышения квалификации.

СПИСОК

основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Иммунологические аспекты адаптации человека к высокогорью /М.М. Миррахимов, Б.Т. Тулебеков, М.И. Китаев и др. //Физиология человека. – 1979. – №2. – С. 300–305.
2. Тулебеков Б.Т., Норимов А.Ш. Влияние острой гипоксии на антителогенез, взаимодействие Т- и В-клеток и функциональную активность Т-клеток-супрессоров // Иммунология. – 1980. – № 1. – С. 61–63.
3. Тулебеков Б.Т., Норимов А.Ш. Стволовые клетки, Т- и В-лимфоциты при острой гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 1980. – № 8. – С. 215–217.
4. Тулебеков Б.Т. Лимфоциты как иммунокомпетентные клетки в различных природных условиях // Экологическая физиология животных: (Руководство по физиологии). – Л., 1981. – Ч. 2. – С. 50–59.
5. Тулебеков Б.Т. Особенности генерации Т-супрессоров и природы супрессирующего фактора у гипериммунизированных мышей // Иммунология. – 1982. – № 3. – С. 56–59.
6. Китаев М.И., Тулебеков Б.Т., Собуров К.А. Иммунологические аспекты высокогорной постадаптации //Высокогорная адаптация и деадаптация. – Фрунзе, 1984. – С. 35–41.
7. Б.Т.Тулебеков. Особенности лимфоцитарного контроля иммунного ответа при гипоксии //Иммунный гомеостаз в экстремальных природных условиях. – Фрунзе, 1985. – С. 228–242.
8. Влияние острой гипоксической гипоксии на иммунную систему, гемостаз и кислотно-щелочное состояние крови / Б.Т. Тулебеков, Т.А. Пономарева, Г.Ф. Воробьев, Л.Р. Исеев, В.И. Чадов // Физиология человека. – 1988. – Т. 14, № 1. – С. 115–122.
9. Иммуномодулирующее действие миелопептидов при гипоксической гипоксии у животных / Д.В. Сарыбаева, Л.А. Захарова, А.М. Василенко, А.А. Михайлова, Б.Т. Тулебеков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1988. – Т. 41, № 12. – С. 691–692.
10. Китаев М.И., Тулебеков Б.Т., Собуров К.А. Неспецифическая резистентность организма при адаптации к высокогорью и деадаптации. – Фрунзе, 1990. – 118 с.
11. Курманакунова Б.А., Тулебеков Б.Т., Собуров К.А. Функциональная активность перитонеальных макрофагов после воздействия гипоксии //Здравоохранение Киргизии. – 1990. – №2. – С. 26–28.
12. Тулебеков Б.Т., Гейн А.К., Пономарева Т.А. Антигены гистосовместимости системы HLA и их роль в процессах репродукции //Здравоохранение Кыргызстана. – 1991. – №3. – С. 55–58.
13. Тулебеков Б.Т., Пономарева Т.А., Исаева Д.Д. Иммунная система у детей животноводов Суусамыра //Здравоохранение Кыргызстана. – 1993. – №4. – С. 23–24.

14. Тулебеков Б.Т., Пономарева Т.А., Османов В.Я. Иммунный статус здоровых детей дошкольного возраста в условиях среднегорного Прииссыкуля //Сб. научных трудов. Вопросы акушерства и педиатрии. – Бишкек, 1995. – С. 99–101.
15. Средство, обладающее иммуномодулирующим действием / Ткаченко В.И., Зурдинов А.З., Нанаева М.Т. и др. // Ростпатент на изобретение. (Патент № 2038089). – 1995. – 10 с.
16. Состояние клеточного иммунитета часто болеющих детей под влиянием на организм различных типов погоды и климата /Алымкулов Р.Д., Кудаяров Д.К., Касымов О.Т., Тулебеков Б.Т., Кудайбергенова К.А. //Современные аспекты адаптации организма к экстремальным условиям. – Бишкек, 1998. – С. 58–66.
17. Состояние гуморального иммунитета у новорожденных детей в зависимости от этиологии и различных форм гнойно-воспалительных заболеваний / Боконбаева С.Дж., Какеева А.А., Тулебеков Б.Т. и др. //Сб. науч. тр. КГМА, посвящен. 75-летию проф. Покровской Т.А. Актуальные вопросы педиатрии, акушерства и гинекологии. – Бишкек, 1998. – вып. 1. – С. 60–67.
18. Тулебеков Б.Т. Иммуногенетический профиль кыргызской и русской популяции населения Кыргызстана //Азиатский вестник акушеров и гинекологов. – 1998. – №4. – С. 64–67.
19. Тулебеков Б.Т. Особенности иммуногенетических параметров системы HLA в кыргызской популяции жителей Суусамыра // Азиатский вестник акушеров и гинекологов. – 1999. – Т. 6, № 3–4. – С. 34–37.
20. Тулебеков Б.Т., Ляшенко В.В. Итоги и перспективы научно-производственной деятельности лаборатории иммунологии //Социальные и медицинские проблемы здоровья матери и ребенка на рубеже тысячелетия: Сб. международной научно-практической конференции. – Бишкек, 2001. – Т. 1. – С. 50–52.
21. Мамырбаева Т.Т., Тулебеков Б.Т. Иммунный статус детей с нарушениями питания //Сб. международной научно-профилактической конференции. – Бишкек, 2001. – Т. 2. – С. 148–150.
22. Тулебеков Б.Т., Ляшенко В.В. Популяционные исследования HLA-антигенов у различных групп населения //Азиатский вестник акушеров и гинекологов. – 2001. – Т. 9. – С. 70–77.
23. Тулебеков Б.Т. Иммунологические и иммуногенетические основы здоровья населения Кыргызстана. – Бишкек, 2003, – 178 с.

РЕЗЮМЕ

Диссертации Тулебекова Бейсенбая Тулебековича на тему «Иммунологические и иммуногенетические аспекты здоровья детей и подростков Кыргызстана» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.00.09 – «Педиатрия» и 14.00.36 – «Аллергология и иммунология».

Ключевые слова: иммунный статус, антигены гистосовместимости лейкоцитов (HLA), трансплантация, линейные мыши, гомеостаз, иммунодефициты, иммунокоррекция, невынашивания, гомозиготность.

Цель исследования: на основе изучения возрастных и региональных особенностей иммунного ответа и популяционного отличия распределения HLA-антигенов у детей и подростков, проживающих различных климатогеографических регионах Кыргызстана, разработать номограммы иммунного статуса, популяционные особенности HLA-антигенов и изучения механизмов иммунных сдвигов при действиях гипоксии с целью разработки направленной иммунокоррекции.

Объект исследования: дети 3 до 16 лет, взрослые люди и линейные мыши.

Методы исследования: иммунологические, иммуногенетические, экспериментальные и статистические.

В диссертации на основе многолетних исследований представлены особенности иммунного статуса детского населения различных климатогеографических регионов республики.

Выявлены достоверно значимые возрастные и региональные показатели иммунной системы, характеризующие состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Показана тенденция к более низким параметрам иммунограммы у детей младшего школьного возраста, свидетельствующая о продолжающемся этапе формирования иммунной системы.

Установлено, что для детей высокогорной местности характерна низкая активность тимусзависимого звена, повышенный уровень недифференцированных Т- и В-лимфоцитов и высокий уровень иммуноглобулинов.

Впервые представлены исследования, посвященные анализу иммунопоэза при действии гипоксической гипоксии, которые строятся на основе экспериментального изучения основных клеточных событий, обеспечивающих иммуногенез.

Впервые доказано, что подавление антителообразования при гипоксической гипоксии обусловлено нарушением кооперативного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Усилением специфических и неспецифических Т-супрессоров и подавлением естественной продукции миелопептидов.

Впервые выявлены особенности распределения антигенов гистосовместимости лейкоцитов системы HLA в кыргызской и русской

популяциях населения нашей Республики, что является основой для клинической иммуногенетики, трансплантологии и иммунологии репродукции.

Антигены A9, B40, Cw3 у кыргызов встречались в 2 раза чаще. Чем у русских, а HLA-антигены A3 и B18 у кыргызов встречались в 2-4 раза реже, чем в русской.

У кыргызов-горцев достоверно выше частота встречаемости антигенов A30/31, B40 и Cw3, но ниже концентрация антигенов A9 и B8.

Установлена высокая совместимость по HLA-антигенам женщин и мужчин из супружеских пар с повторяющимися спонтанными выкидышами. В целом гомозиготность супружеских пар при невынашивании беременности составила 68,2% в отличие от фертильных пар, у которых совместимость встречается только в 20%.

Это свидетельствует о значении тканевых антигенов системы HLA и их гомозиготности в патологии невынашивания беременности.

Тулебеков Бейсенбай Тулебековичтин «Кыргызстандагы балдар менен өспүрүмдөрдүн иммунологиялык жана иммуногенетикалык ден-соолук аспектилерин», медицина илимдеринин докторлугуна илимий даража издеген, кесиптери боюнча 14.06.09 - педиатрия жана 14.00.36 – аллергология жана иммунология диссертациясына

КОРУТУНДУ

Өзөктүү сөздөр: иммундук туруму, лейкоциттердин гистотөпкелишүүлөрүнүн антигендери (ЛГА), жасалма алмаштыруу, тажрыйба чычкандары, гомеостаз, иммундук жетишсиздик, иммундук дарылоолор, бойдон түшүп калуу, гомозиготтук түйүлдүк.

Изилдөөнүн максаты: жашы менен аймактык өзгөчөлүктөрү боюнча иммундук жооптун жана улуту боюнча HLA – антигендердин Кыргызстандын ар кыл географиялык шарттарында жашашкан балдар менен өспүрүмдөрдөгү таралыш айырмаларынын иммундук көрсөткүчтөрүнүн номограммаларын, HLA антигендердин өзгөчөлүгүн жана иммундук өзгөрүүлөрдүн механизмдерин гипоксиянын таасири астында багытталган өзгөрүүлөрүн калыбына келтирүүнү иштеп чыгуу максатында изилдөө.

Изилдөөнүн ченемдери: 3-16 жаштагы балдар, бой жеткен адамдар жана тажрыйба чычкандары.

Изилдөөнүн ыкмалары: иммунологиялык, иммуногенетикалык, эксперименталдык жана статистикалык.

Диссертацияда көп жылдык изилдөөлөрдүн негизинде, балдар тургундарынын республиканын аймактарындагы географиялык ар кыл шарттарындагы иммундук көрсөткүчтөрүнүн өзгөчөлүктөрү сунуш кылынган.

Тууралыгы так жана чөлкөмдүк иммундук системаларынын клеткалык жана гуморалдык иммунитеттин тарамдарынын тура өлчөмдөрү көрсөтүлгөн.

Кичи мектеп жаштарындагы балдарда иммунограммалардын жаш чектеринен өтө эле төмөндүгү көрсөтүлгөн, ал иммундук системанын калыптанышынын улануу этаптары экендигин күбөлөндүргөн.

Бийик тоо жергесинде жашашкан балдарда тимус көзкаранды тобунун жигердүүлүгүнүн төмөндүүлүгү, калыбына келе элек Т – жана В – лимфоциттердин деңгээлинин жогорулашы менен иммуноглобулиндердин бийик өлчөмдөрү аныкталган.

Гипоксикалык гипоксиянын таасири астында иммунопоэзди текшерүүгө арналган изилдөөнүн негизинде клеткалык, иммуногенезди камсыз кылуучу тарамдардын эксперимент өткөрүүнүн негизинде өзгөрүүлөрү биринчи жолу көрсөтүлгөн.

Антитело жаралуунун азайышы гипоксикалык гипоксиянын шартында Т-жана В- лимфоциттердин биримдик иш аракеттеринин бузууларын шартташы биринчи ирет далилденген, алар спецификалык жана спецификасыз Т-супрессорлордун күчтөнүүлөрү менен табыгый иштелип чыгууларынын төмөндөөлөрүнө шартталган.

Лейкоциттердин HLA системаларынын гистотөпкөлүүлөрүнүн таралыш өзгөчөлүктөрү республикада жашашкан кыргыз жана орус улуттарында биринчи жолу аныкталган, ал клиникалык иммуногенетиканын мүчөлөрдү алмаштыруу жана кайрадан пайда болуу иммунологиясынын негизин түзгөн.

A9, B40, CW3 антигендери орустарга салыштырганда кыргыздарда 2 эсе көп, ал эми а HLA – антигендери A3 и B8 орус улутуна салыштырмалуу 2-4 эсе аз кездешкен.

Тоолук кыргыздарда A30/31, B40 жана CW3 антигендеринин кездешүүлөрү жогору, ал эми A9 менен B8 антигендеринин топтомдорунун төмөн экендиги көрсөтүлгөн.

HLA – антигендери боюнча никеде турган аялдар менен эркектерде эрте мөөнөттө бойдон түшүп калуу арбындарында төп келүүлөрдүн жогорулугу аныкталган.

Жалпысынан алганда, никеде турган жубайларда, гомозиготтуулук эрте бойдон түшүп калган кош бойлууларда 68,2%, ал эми боюна бүтпөгөн жубайлардыкында төп келишүүчүлүк 20% гана ченемде кездешкен.

Бул ткандардагы HLA антиген тармактарынын жана алардагы гомозиготтуулуктун кош бойлуулукту сактоодогу ооруларында мааниси чоң экендигин күбөлөндүргөн.

ANNOTATION

The thesis by **Tulebekov Beysenbay Tulebekovich** on the theme “**Immunologic and immunogenetic aspects of children’s and teenagers’ health in Kyrgyzstan**” for a Doctor’s degree in Medical Science in the majors of “Pediatrics” – 14.00.09 and “Allergology and immunology” – 14.00.36

Key words: immune status, antigens of leukocytes histocompatibility (HLA), transplantation, line mice, homeostasis, immunodeficiency, immunocorrection, prematurity and homozygosis.

Research goals: on the basis of study of age and regional peculiarities of immune response and population differences in distribution of HLA-antigens at children and teenagers, residing in different climate-geographic regions of Kyrgyzstan to develop nomograms of immune status, population peculiarities of HLA-antigens and to determine the mechanisms of immune shifts at impact of hypoxia for the purpose of developing the directional immunocorrection.

Object of research: children from 3 to 16 years old, adults and line mice.

Research methodologies: immunologic, immunogenetic, experimental and statistical.

The dissertation presents the peculiarities of immune status of children’s population of different climate –geographic regions of Republic on the basis of long-term researches. The age and regional specific features of immune system, characterizing the condition of cellular and humoral units of immunity, have been revealed.

The tendency to the lower parameters of immunogram at children of junior school age has been shown that is the evidence of the continuing stage of immune system formation.

It is established that the low activity of timus-dependent group, the increased level of undifferentiated T- and B-lymphocytes and high level of immunoglobulins are typical for the children of Alpine regions.

For the first time the work has presented the researches, devoted to the analysis of immunopoesis under the effect of pressure chamber hypoxia that are being built on the basis of experimental study of the main cellular events, providing the immunogenesis.

It is proved for the first time, that the suppression of antibody formation at pressure chamber hypoxia is conditioned on the breakage of cooperative interactions T- and B-lymphocytes, strengthening of specific and non-specific T-suppressors and suppression of natural myelopeptide products.

For the first time the peculiarities of leukocytes histocompatibility antigens distribution of HLA system at Kyrgyz and Russian groups of population in our Republic have been revealed, that is the base for clinical immunogenetics, transplantology and immunology of reproduction.

Antigens A9, B40, Cw3 have been found at Kyrgyz people in 2 times more often than at Russian people, and the HLA-antigens A3 and B18 have been found at Kyrgyz people 2-4 times more rarely than at Russian people.

The Kyrgyz mountaineers, for certain, have higher occurrence of antigens A30/31, B40 and Cw3, but the lower concentration of antigens A9 and B8.

The high compatibility on HLA-antigens at women and men from married couple with repeated spontaneous miscarriage is established. On the whole, homozygosis of married couples with child non-bearing amounted to 68,2% unlike fertile couples that have compatibility of 20%.

This certifies the significance of tissue antigens of HLA systems and their homozygosis in the pathology of a child non-bearing.