

Набиева Нозима Абдурахимовна

Бухарского государственного медицинского института

✓ **Резюме**

Введение. Детский церебральный паралич (ДЦП) является одной из основных причин детской инвалидности. Присоединение симптоматической эпилепсии (СЭ) усугубляет процесс. Больные ДЦП представляют собой группу с сочетанным поражением нервной и иммунной систем. Продукты активизированной иммунной системы могут генерировать обратный сигнал, способный угнетать, усиливать или регулировать активность нейронов.

Материалы и методы. Мы исследовали уровень провоспалительных (TNF α , IFN γ) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в сыворотке периферической крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) трех групп (по 30 чел. в каждой): с ДЦП, с СЭ на фоне ДЦП и контроль (норма). Исследования выполняли в лаборатории иммуноморфологии Института иммунологии АН РУз. Концентрацию цитокинов - интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона γ (ИФН γ) и фактора некроза опухоли (ФНО α) - определяли методом иммуноферментного анализа с помощью реактивов ООО «Цитокин» Санкт - Петербургского НИИ особо чистых биопрепаратов.

Результаты и их обсуждение. Содержание TNF α в сыворотке периферической крови у детей с ДЦП в 3 раза повышал контрольные значения. С присоединением эпилепсии содержание цитокина увеличивается и достоверно повышает контроль в 4,1 раза, а показатель только ДЦП - в 1,3 раза. В СМЖ уровень IFN- γ был ещё более превышал контроль: в 3,5 и 4,4 раза, соответственно с СЭ и без неё. Определение содержания IL-10 в СМЖ показало его значительное превышение от контрольного - в 2,5 и 3,3 раза, соответственно.

Заключение. Высокий уровень IL-10 усиливает эпилептическую активность головного мозга. Наличие напряженности иммунного ответа в условиях массивной антигенной стимуляции уже в раннем детстве, что определяется повышением уровня цитокинов провоспалительной направленности у больных детей.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, эпилепсия, иммунитет, цитокины, плазма крови, спинномозговая жидкость

NEUROIMMUNE INTERACTIONS AND CYTOKINE LEVELS IN CHILDREN WITH
CEREBRAL PALSY*Nabiyeva Nozima Abdurakhimovna*

Bukhara State Medical Institute

✓ **Resume**

Introduction. Cerebral palsy (CP) is one of the main causes of childhood disability. The addition of symptomatic epilepsy (SE) aggravates the process. Patients with cerebral palsy are a group with combined damage to the nervous and immune systems. Products from an activated immune system can generate a feedback signal that can inhibit, enhance, or regulate neuronal activity.

Materials and methods. We investigated the level of pro-inflammatory (TNF α , IFN γ) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in the serum of peripheral blood and cerebrospinal fluid (CSF) of three groups (30 persons in each): with cerebral palsy, with SE associated with cerebral palsy and control (norm). The studies were carried out in the laboratory of immunomorphology of the Institute of Immunology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. The concentration of cytokines - interleukin-10 (IL-10), interferon γ (IFN γ) and tumor necrosis factor (TNF α) - was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using reagents of LLC "Cytokine" of St.Petersburg Research Institute of Highly Pure Biological Products.

Results and its discussion. The content of TNF α in the serum of peripheral blood in children with cerebral palsy increased the control values by 3 times. With the addition of epilepsy, the cytokine content increases and significantly increases the control by 4.1 times, and the indicator of cerebral palsy alone - 1.3 times. In CSF, the level of IFN- γ was even more higher than the control: 3.5 and 4.4 times, respectively, with and without SE. Determination of the content of IL-10 in CSF showed its significant excess over the control - 2.5 and 3.3 times, respectively.

Conclusion. High levels of IL-10 enhances the epileptic activity of the brain. The presence of an immune response tension in conditions of massive antigenic stimulation already in early childhood is determined by an increase in the level of pro-inflammatory cytokines in sick children.

Keywords: children cerebral palsy, epilepsy, immunity, cytokines, plasma, cerebro-spinal fluid

MIYA FALAJIGA CHALINGAN BOLALARDA NEYROIMMUN O'ZARO TA'SIRLAR VA SITOKIN DARAJASI

Nabieva Nozima Abdurahimovna

Buxoro davlat tibbiyot instituti

✓ Rezyume

Kirish. Miya falaji (MF) bolalikdagi nogironlikning asosiy sabablaridan biridir. Bunga simptomatik epilepsiya (SE) qo'shilishi jarayonni yanada og'irlashtiradi. Miya falajiga chalingan bemorlar - bu asab va immun tizimlarining birgalikda zarar ko'rgan guruhidir. Faol immunitet tizimidan olingan mahsulotlar neyronlarning faoliyatini susaytirishi, kuchaytirishi yoki boshqarishi mumkin bo'lgan qayta aloqa signalini tiklashi mumkin.

Materiallar va metodlar. Uch guruh (har biri 30 kishilik) ning periferik qon va orqa miya suyuqligi (OMS) zardobidagi yallig'lanishga sabab bo'luvchi (TNF α , IFN γ) va yallig'lanishga qarshi (IL-10) sitokinlar darajasini o'rganib chiqdik: bolalar miya falaji bilan, miya falaji fonidagi SE bilan va nazorat (me'yor). Tadqiqotlar O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi Immunologiya institutining immunomorfologiya laboratoriyasida o'tkazildi. Sitokinlar konsentratsiyasi - interleykin-10 (IL-10), interferon γ (IFN γ) va o'simta nekrozi faktori (TNF α) - immunoferment tahlil metodi orqali Sankt-Peterburgning MITI o'ta toza biologik mahsulotlar MCHJ "Sitokin" reaktivlari yordamida aniqlandi.

Natijalar va ularning muhokamasi. Miya falajiga chalingan bolalarda periferik qon zardobidagi TNF α tarkibi nazorat qiymatlarini 3 baravar oshirdi. Epilepsiya qo'shilishi bilan sitokin miqdori oshib boradi va nazoratni sezilarli darajada 4,1 martaga, faqat miya yarim falajining ko'rsatkichi 1,3 martaga oshiradi. OMS da IFN- γ darajasi nazoratdagidan ham yuqori edi: mos ravishda SE bilan va usiz 3,5 va 4,4 marta. OMS da IL-10 tarkibini aniqlash uning nazoratdan sezilarli darajada oshib ketganligini ko'rsatdi - mos ravishda 2,5 va 3,3 marta.

Xulosa. IL-10 ning yuqori darajasi miyaning epileptik faolligini kuchaytiradi. Erta bolalik davridayoq massiv antigen stimulyatsiya sharoitida immun reaksiyasi kuchlanishining mavjudligi kasal bolalardagi yallig'lanishga yo'nalgan sitokinlar darajasining oshishi bilan belgilanadi.

Kalit so'zlar: bolalar serebral paralichi, epilepsiya (tutqanoq), immunitet, sitokinlar, qon zardobi, orqa miya suyuqligi

Актуальность

Детский церебральный паралич (ДЦП) является одной из основных причин детской инвалидности и в вопросах патогенеза, диагностики и лечения осложненных форм патологии существуют многочисленные проблемы. Присоединение симптоматической эпилепсией (СЭ) усугубляет процесс [2,4,6,7,10].

Между нервной и иммунной системами существуют множественные связи, которые обеспечивают физиологическую иммунорегуляцию [1]. Больные ДЦП

представляют собой группу с сочетанным поражением нервной и иммунной систем [3,5]. Среди маркеров нейродеструктивных и репаративных механизмов у больных с поражениями ЦНС, особое внимание уделяется цитокинам. Установлено, что их главная роль - осуществление бидиректоральной связи между нервной и иммунной системами организма. Баланс цитокинов регулирует процесс регенерации дефектных или поврежденных нейронов [4]. Нервная система не может вмешиваться в

специфический иммунный ответ, но она способна влиять на его интенсивность, кинетику и локализацию. С другой стороны, продукты активизированной иммунной системы могут генерировать обратный сигнал, способный угнетать, усиливать или регулировать активность нейронов [3]. Особое внимание уделяется исследованию роли отдельных цитокинов, в частности, TNF α , IFN γ и IL-10.

Цель исследования: Изучение нейроиммунные взаимодействия и уровень цитокинов у детей церебральным параличом

Материал и методы

Мы исследовали уровень провоспалительных (TNF α , IFN γ) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в сыворотке периферической крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) трех групп

(по 30 чел. в каждой): с ДЦП, с СЭ на фоне ДЦП и контроль (норма) (табл.1). Исследования выполняли в лаборатории иммуноморфологии Института иммунологии АН РУз. Концентрацию цитокинов - интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона γ (ИФН γ) и фактора некроза опухоли (ФНО α) - определяли методом иммуноферментного анализа с помощью реактивов ООО «Цитокин» Санкт - Петербургского НИИ особо чистых биопрепаратов.

Результат и обсуждение

Мы установили, что содержание TNF α в сыворотке периферической крови у детей с ДЦП в 3 раза повышал контрольные значения. С присоединением эпилепсии содержание цитокина увеличивается и достоверно повышает контроль в 4,1 раза, а показатель только ДЦП - в 1,3 раза.

Таблица 1.

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов в биологических жидкостях у обследованных детей ($M \pm m$), пг/мл

Показатель	В сыворотке крови			В СМЖ	
	Контроль	ДЦП	ДЦП с СЭ	ДЦП	ДЦП с СЭ
TNF α	23,5 $\pm$ 1,9	72,2 $\pm$ 3,1***	96,4 $\pm$ 3,0***	89,2 $\pm$ 3,6***	134,5 $\pm$ 4,1***
IFN γ	28,3 $\pm$ 2,3	68,7 $\pm$ 3,8***	75,4 $\pm$ 2,8***	98,6 $\pm$ 3,2***	125,1 $\pm$ 4,7***
IL-10	22,5 $\pm$ 2,0	52,3 $\pm$ 2,9***	72,6 $\pm$ 2,4**	58,5 $\pm$ 2,8***	75,3 $\pm$ 3,5***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (*** $P < 0,001$)

Как известно, TNF- α – это плеiotропный провоспалительный цитокин, выполняющий регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. Установлено, что TNF- α ответствен за прогрессирующее повреждение нейронов и является важным пусковым фактором в нейропротективной интервенции после острого периода повреждения мозга [3,5]. Он TNF- α участвует в повреждении миелина и олигодендроцитов, может вызвать артериальную гипотензию, ишемические повреждения вещества мозга [3,9]. Вместе с тем, высокая концентрация этого цитокина может играть регулируемую роль. Возможно, повышенный уровень TNF- α у детей с ДЦП, осложненным СЭ, связан с влиянием перенесенной гипоксии.

Анализ наших результатов показал, что развитие эпилепсии у детей с ДЦП способствует повышению уровня TNF- α – в 1,5 раза выше, чем при монозаболевании.

Можно предположить, что деструктивные процессы запускают формирование неспецифического воспалительного процесса, а избыток TNF α поддерживает этот процесс, обуславливая его хронизацию. Как следствие этого, развивается иммунопатологические процессы, которые вызывают патологические изменения как в нервной (в перивентрикулярной области) и иммунокомпетентных системах [5]. Доказано, что на фоне тяжелой гипоксии, в результате повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера, иммунокомпетентные клетки проникают в мозговую ткань и активизируют микроглию. Вследствие этого, в ЦНС значительно увеличивается содержание цитокинов, в том числе TNF- α , которые в ЦНС, что провоцируют повреждение мозговой ткани. TNF- α может повреждать миелиновую оболочку и индуцировать апоптоз

олигодендроцитов, т.е. взаимодействие между TNF- α и рецептором к нему играет эффекторную роль в патогенезе ДЦП. Основными продуцентами TNF являются активизированные макрофаги, астроциты, микроглия и в меньшей степени - активизированные Т-лимфоциты [3].

Как известно, IFN- γ продуцируется активизированными Th1-клетками и NK-клетками. Мы выявили в сыворотке крови

повышенный уровень IFN- γ у детей с СЭ и без неё по сравнению с контролем: в 2,4 и 2,7 раза, соответственно (рис.1). Молекулы цитокинов экспрессируются в ЦНС и играют важную роль в жизни и смерти нервных клеток. Установлено, что их нейротоксический эффект, участвует в нейродегенеративных процессах при не асептических воспалительных заболеваниях ЦНС.

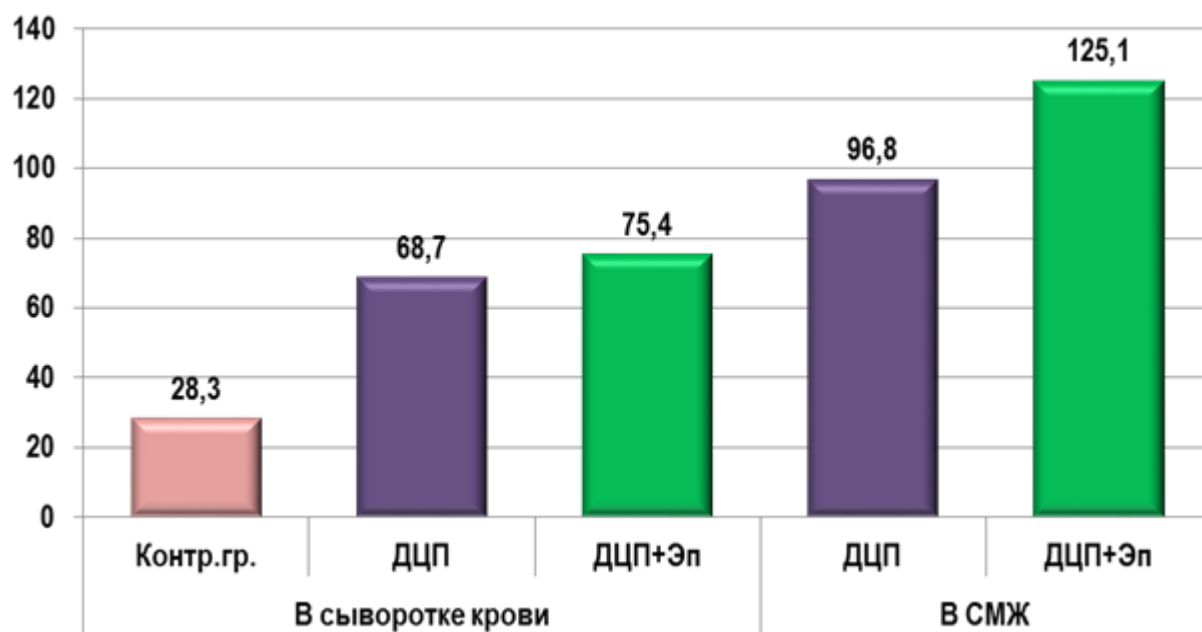


Рис.1. Уровень IFN- γ у обследованных детей, пг/мл

В СМЖ уровень IFN- γ был ещё более превышал контроль: в 3,5 и 4,4 раза, соответственно с СЭ и без неё.

В ЦНС IL-10 синтезируется микроглией и астроцитами. Экспрессия рецепторов к IL-10 в клетках мозга способствует выживанию нейронов и нейроглии. IL-10 препятствует развитию постгипоксической гипервозбудимости нейронов на этапе

реоксигенации, ингибируя спонтанный синхронный Ca²⁺-спайк, и защищает ГАМК-ергические нейроны от гибели, восстанавливая в них эффект preconditionирования [5].

В наших исследованиях уровень IL-10 в сыворотке крови также превышал контроль, особенно при наличии СЭ: в 2,3 и 3,4 раза соответственно без СЭ и с ней (рис.2).

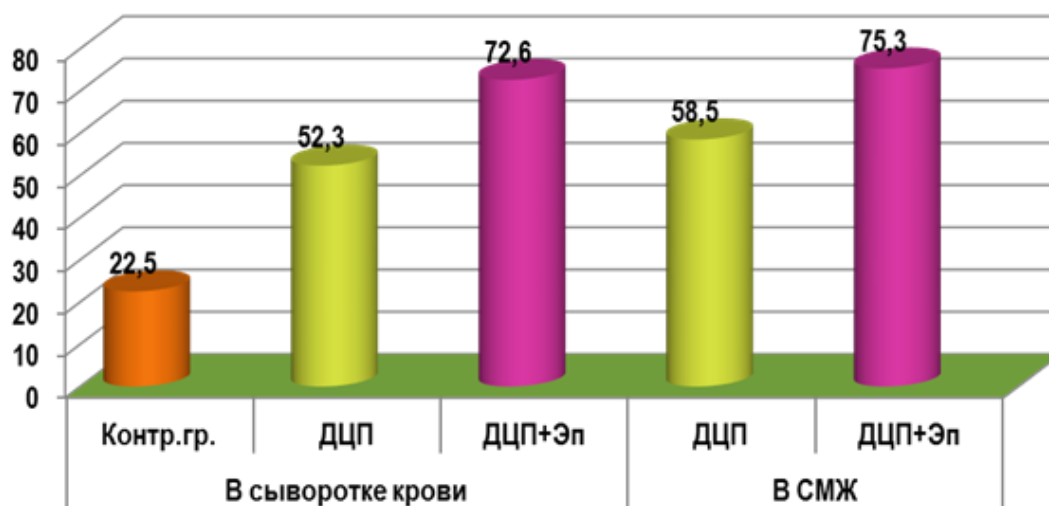


Рис.2. Уровень IL-10 в биологических жидкостях у обследованных групп детей, пг/мл.

Определение содержания IL-10 в СМЖ показало его значительное превышение от контрольного – в 2,5 и 3,3 раза, соответственно. Следовательно, высокий уровень IL-10 усиливает эпилептической активности головного мозга. По-видимому, избыток противовоспалительного цитокина (IL-10) в СМЖ в сочетании с неврологической симптоматикой, указывает на грубое поражение ЦНС и на возможный неблагоприятный прогноз психомоторного развития в первый год жизни.

Высокий уровень IL-10 в СМЖ, который ассоциируется с отсутствием повреждения гематоэнцефалического барьера, может быть проявлением его защитной роли. Резкое снижение IL-10 в СМЖ и его увеличение в периферической крови перед активизацией провоспалительного процесса расценивается рядом исследователей как процесс, СМЖ - ассоциированный с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Заключение

Результаты наших исследований показали наличие напряженности иммунного ответа в условиях массивной антигенной стимуляции уже в раннем детстве определяется повышением уровня цитокинов провоспалительной направленности у больных детей.

Таким образом, нейроиммунные взаимодействия связаны с выполнением одной общей функции – поддержание гомеостаза в организме, что предполагает наличие тесных взаимодействий. Исходя из вышеизложенного, больные ДЦП с осложнением и без неё, представляют особую группу с сочетанным поражением нервной и иммунной систем. Пока ещё этиология заболевания остается неизученной, и нет ясности в вопросе, какие патогенные факторы и при каких условиях вызывают развитие эпилепсии при ДЦП. Этот результат подтверждает целесообразность дальнейшего изучения особенностей интеграции нервной системы и иммунного ответа, что позволит разработать новые стратегии иммунореабилитации у указанного контингента больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации. ГУ «НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН» // Мед. акад. журн. - 2011. - Т.11, №1. - С.12-29.
2. Артыкова М.А. Особенности цитологических изменений в спинномозговой жидкости у больных ДЦП с симптоматической эпилепсией // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2018. - №3. - С.81-84.
3. Каладзе М.М., Пономаренко Ю.М., Мошкова С.Д. Особенности иммунных реакций у детей с детским церебральным параличом на санаторно-курортном этапе реабилитации // Клин. Педиатрия. - 2014. - № 4 (55). - С. 33-38.
4. Нянковський С.Л., Пишник А.І., Куксенко О.В. Особливості соматичної патології в дітей із дитячим церебральним паралічем (огляд літератури) // Здоровье ребенка. - 2017. - Т. 12, №1. - С.54-57.
5. Текебаева Л.А. Иммунологические аспекты формирования ДЦП // Вестн. АГИУВ. 2011.-№2.- С.46-48.
6. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Есипова Е.С. Детский церебральный паралич и эпилепсия // Вопр. практич. педиатрии. – 2016.-Т.11, №4. – С.66-72.
7. Artykova M.A., Nabieva N.A. Radiated semiotics of perfusion brain disorders in epilepsy in children cerebral paralysis // World Journal of Pharmaceutical Research Vol.9, Issue 5, 2020 -P 1556-1564.
8. Artykova M.A., Nabieva N.A. Possibilities of Magnetic Resonant Spectroscopy in the Diagnostics of Epilepsy in Patients with Cerebral Palsy // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2020, 10(6): 388-392.
9. Artykova M.A., Nabiyeva N. A., Rakhmatov R. B., Zoyirov S. R. Features of magnetic resonance spectroscopy in children with epilepsy and cerebral palsy // Journal of Critical Reviews Vol 7, Issue 7, 2020 -p. 366-370.
10. Das S., Aggarwal A., Roy S., Kumar P. Quality of Life in Indian Children with Cerebral Palsy Using Cerebral Palsy-quality of Life Questionnaire // J. Pediatr. Neurosci. – 2017. – Vol. 12, 3. – P.251-254.

Поступила 09.09.2021