

РЕЦЕПТОРНАЯ И ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI* И ГРИБАМИ РОДА *CANDIDA*

Агафонова Е. В., Велижинская Т. А.

Казанский государственный медицинский университет ФБУН КНИИЭМ
Роспотребнадзора, Казань, Россия

У детей с хроническими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с *Helicobacter pylori*, а также при ассоциации с *Helicobacter pylori* и грибами рода *Candida*. Исследовали рецепторный аппарат (адгезии, к компонентам комплемента -CR3, Fc фрагменту Ig G, активации) и фагоцитарную активность нейтрофилов. Выявлены дифференцированные особенности фагоцитарной активности и иммунофенотипа нейтрофилов при хеликобактерной инфекции и ассоциации с грибами рода *Candida*. Циркулирующий маннанопротеиновый антиген *Candida albicans* влияет на иммунофенотип нейтрофилов, усиливая экспрессию проапоптотического и уменьшая экспрессию рецепторов адгезии и цитолиза.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, рецепторы нейтрофилов

В настоящее время заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта хеликобактерной этиологии (НР) занимают одно из ведущих мест в структуре патологии у детей. На фоне проведения повторных курсов антихеликобактерной терапии и снижения иммунологической реактивности детского населения при хронической патологии желудочно-кишечного тракта происходит активации грибов рода *Candida* с формированием кандидозного поражения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки (СО) [1]. В современной концепции патогенеза хронических заболеваний, ассоциированных с кандидозной инфекцией большое внимание уделяется состоянию местного и системного иммунитета, определяющего, в значительной мере, фунгицидную резистентность организма [1,2]. Нейтрофильный гранулоцит (НГ) является важнейшей составляющей противогрибкового иммунитета [2,3]. Функциональная активность НГ, в частности, фагоцитарная и антифунгицидная функции находятся в непосредственной зависимости от фенотипа клетки-экспрессии на поверхности важнейших рецепторов. Дисфункции НГ, маркируемые через изменение рецепции клет-

ки, препятствуют элиминации возбудителей и поддерживают их персистенцию [3]. Роль НГ в патогенезе заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей является практически не изученной.

Исходя из вышеизложенного, **цель исследования** – установить особенности рецепторной и функциональной активности НГ у детей с хроническими гастродуоденитами (ХГД), ассоциированным с НР и грибами рода *Candida*.

Материалы и методы. Обследованы 32 ребенка (возраст 7-15 лет) с ХГД, ассоциированными с НР (группа 1 – сравнения). Основную группу составили 48 детей с ХГД ассоциированными с НР и грибами рода *Candida* при рецидивирующем течении заболевания и резистентности к стандартной антихеликобактерной терапии. На фоне основного заболевания дети имели сопутствующую патологию представленную заболеваниями ЛОР органов (32,2-58,3 %, соответственно в группах), кожи (8,06-12,0 %), частыми ОРВИ (12,9-20,8 %), рецидивирующими бактериальными инфекциями дыхательных путей (16,6-20,8 %) изолированно или в сочетаниях. Формирование кандидоза подтверждалось культуральными

микологическими исследованиями биоптатов СОЖ и определением в сыворотке крови циркулирующего кандидозного антигена методом иммуноферментного сенсора (МА) [1]. В контроле обследована группа условно – здоровых детей (N = 26), сопоставимых по возрасту. Рецепторы на НГ оценивались методом проточной цитофлуориметрии (“Becton Dickinson”, США). Клетки метили анти-CD45 антителами для наложения оптимального окна дискриминации для НГ. Исследовали экспрессию молекул адгезии (CD11b, CD62L), цитолиза (CD16⁺), апоптоза (CD95⁺), гистосовместимости II класса (HLA-DR). Фагоцитарную активность НГ оценивали по способности поглощать и разрушать суточную культуру *Staphylococcus aureus*. Рассчитывали процент активных нейтрофилов (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ), абсолютный фагоцитарный показатель (АФП), % переваривания [3]. Генерацию активных форм кислорода в нейтрофилах измеряли в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) [3]. Статистическая обработка была проведена при помощи пакета программ Microsoft Office Excel (Microsoft, 2007). Достоверность различий определялась посредством U-критерия Манна–Уитни и критерия Пирсона (χ^2). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При ХГД с колонизацией СО ГРС в 100 % случаев в сыворотке крови определялся МА, что указывает на переход от кандидозной колонизации к инвазии гриба с развитием осложненного течения заболевания кандидозной инфекцией или висцеральным кандидозом [1]. В основной группе выявлено достоверное снижение абсолютного содержания НГ ($1,82 \times 10^9$ /л против $2,6 \times 10^9$ /л в контроле; $p < 0,05$). Выявлено увеличение экспрессии CD62L (L-селектин) в группе сравнения (49,6; $p < 0,05$) и снижение в основной группе (20,8 %; $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля). Селектин CD62L (L-селектин) обеспечивает начальные этапы миграции нейтрофилов (прокатка) [4]. Известно, что молекулы CD62L определяют взаимодействие клеток с эндотелиоцитами, регулируя процессы выхода клеток из сосудистого русла в ткань. Показано увеличение экспрессии 11b на НГ в группе сравнения (37,3; $p < 0,05$) и снижение в основной группе детей (19,2 %; $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$ по сравнению с группой 1). CD11b рецепторы при-

нимают участие в хемотаксисе и фагоцитозе, индукции респираторного взрыва, адгезии НГ к сосудистой стенке. Субпопуляция НГ, экспрессирующая рецептор для CR3 (CD16⁺) достоверно снижалась, как в группе сравнения (6,9; $p < 0,05$), так и в основной группе (3,61 %; $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля). CD16 является субъединицей низкоаффинного Fc рецептора НГ, в работах последних лет показано, что МА *Candida albicans* затрудняет адгезию грибов к фагоцитам, которая обеспечивается через рецепторы к Fc фрагменту антител и рецепторам к комплементу [2,4]. Выявлены корреляции МА – CD16⁺ ($r = -0,67$; $p < 0,05$) и МА-CD11b⁺ и таким образом, наши данные свидетельствуют как о лимитировании миграции и адгезии НГ под влиянием метаболитов ГПК, так и о нарушении фагоцитарных потенциалов через изменение экспрессии рецепторов для комплемента и Fc фрагментов IgG. Активация НГ сопровождается развитием респираторного взрыва – в обеих группах детей имело место нарастание НСТ сп. – в группе 1 в 1,3, в группе 2 в 1,9 раза. Увеличение интенсивности метаболических процессов и респираторный взрыв в НГ свидетельствует о персистирующей активности очага воспаления в СОЖ у детей с рецидивирующим течением ХГД [1]. В группе сравнения выявлено повышение CD95⁺ НГ (49,5 %; $p < 0,001$). Экспрессия CD95 может быть обусловлена повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6, IFN- γ и др.), которые индуцируются под влиянием антигенов и метаболитов грибов рода *Candida* [5]. Выявлена корреляция между CD95⁺N и уровнем МА ($r = -0,56$; $p < 0,05$), по-видимому, усиление экспрессии проапоптотического рецептора определяется нарастанием антигенной нагрузки за счет циркуляции МА *Candida albicans*. На фоне высокой активности оксидантных микробицидных систем имело место угнетение поглотительной функции клетки в обеих группах детей (ФИ – 55,7-40,2; $p < 0,05$, $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля), снижение объема захваченного патогена (ФЧ – 5,1; 4,36 – $p < 0,05$; $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля) и киллинговой активности (% П 53,9; 26,3 соответственно, $p < 0,05$; $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля). Таким образом, выявлены различия в рецепторной и функциональной активности НГ при ХГД, ассоциированных с НР и ГРС. Рецидивирующее воспаление в СОЖ харак-

теризуется усилением экспрессии рецепторов адгезии и ранней прокатки НГ (селективный маркер), индукцией респираторного взрыва на фоне снижения экспрессии маркера АЗКЦ и фагоцитарной активности НГ. Дальнейшее праймирование НГ метаболитами гриба, и в частности МА *Candida albicans* приводит к нарастанию респираторного взрыва, повышению экспрессии рецепторов апоптоза и истощению популяции НГ[2, 5].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маланичева Т. Г., Зиатдинова Н. В., Файзуллина Р. А., Нарыков Р. Х. Иммунологические нарушения у детей с хронической гастродуоденальной патологией. Практическая медицина 2011, 5,16-19.
2. Moraes-Vasconcelos D., Orii N. M., Romano C. C. et al. Characterization of the cellular immune function of patients with chronic mucocutaneous candidiasis. Clin. Exp. Immunol. 2008. 2(suppl.), 247-253.
3. Нестерова И. В., Швыдченко И. Н., Роменская В. А. и др. Нейтрофильные гранулоциты – ключевые клетки иммунной системы. Аллергология и иммунология 2008, 4, 432-435.
4. Wormley F. L., Chaiban].R., Fidel P. L. Cell adhesion molecule and lymphocyte activation marker expression during experimental vaginal candidiasis. Infect. Immun. 2001, 8(suppl.), 5072-5079.
5. Han Y., Ulrich M. A., Cutler].E. *Candida albicans* mannan extract-protein conjugates induce immune response against experimental candidiasis. J. Infect. Dis. 2009, 6(suppl.), 1477-1484.

RECEPTOR AND PHAGOCYtic ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN CHRONIC DISEASES OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN, ASSOCIATED WITH *HELICOBACTER PYLORI*, AND FUNGI OF THE GENUS *CANDIDA*

Agafonova E. V., Velinsky T. A.

Kazan state medical University FBUN KNIIM Central research
Institute of Rospotrebnadzor Kazan, Russia

In children with chronic diseases of the upper gastrointestinal tract associated with *Helicobacter pylori*, and *Helicobacter pylori* association with fungi of the genus *Candida*, study of the receptor apparatus (adhesion, to the components of complement-CR3, Fc fragment of Ig G and activation markers) and phagocytic activity of neutrophils. The identified differentiated characteristics of the phagocytic activity and immunophenotype in *Helicobacter pylori* infection and association with fungi of the genus *Candida*. Mannoproteins circulating antigen of *Candida albicans* affects the immunophenotype of neutrophils, inducing the expression of proapoptotic and reducing the expression of adhesion receptors and cytolysis.

Key words: children, chronic gastrroduodenitis, receptors of neutrophilous