

УДК 612.6.06:612.017.1:616.8-071

ТЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЦНС (сучасний стан проблеми)**Цимбалюк В.І., Маркова О.В., Главацький О.Я., Данчук С.В.***Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ*

РЕЗЮМЕ: різна частота виникнення у чоловіків та жінок захворювань ЦНС, патогенез яких пов'язаний з імунною відповіддю, пояснюється тендерними відмінностями імунореактивності. Дослідження, що проводяться в цьому напрямку, дозволяють краще зрозуміти причини та особливості перебігу багатьох захворювань, виявити сприятливі та несприятливі прогностичні фактори захворювань, розробити нові більш ефективні підходи до їх лікування.

Ключові слова: тендерні особливості, імунореактивність, ВІЛ-інфекція, пухлини головного мозку, розсіяний склероз, статеві гормони, імунна система.

Вже на нижчих щаблях еволюційного розвитку тварин мають місце тендерні особливості імунореактивності. У людини здатність до утворення антитіл з'являється на ранніх етапах внутрішньоутробного періоду. У лімфоїдній тканині 20-тижневого плоду людини вже синтезуються IgM та IgG. Синтез IgG до 3-5 років складає 60-70% середнього рівня дорослих. Рівень IgG коливається в широких межах, але залишається постійним у однієї й тієї ж людини протягом життя [4]. Кількість підкласів IgG також залежить від віку. У дитинстві частіше спостерігається IgG2 дефіцит, після пубертатного віку частіше спостерігається IgG3 дефіцит, але завжди мають місце відмінності кількісного вмісту у дівчат та у хлопчиків [1, 3, 4].

Особливо наглядно тендерні відмінності імунореактивності спостерігаються при імунопатології. У своїх поглядах на призначення імунної системи ми залишаємось на класичних позиціях Бернета, який розглядав імунну систему як інструмент збереження внутрішньої сталості організму, захисту організму від генетично чужорідної інформації (як чужорідні розглядаються генетично змінені, у тому числі онкотрансформовані клітини, вірусінфековані та клітини, що старіють). Спосіб захисту організму - розвиток антигенспецифічної відповіді і алергізації [2]. Серед типів алергічних реакцій ми розглядаємо і аутоімунні захворювання, в основі яких є алергічні реакції IV типу. Така позиція може здаватися дискусійною, але вона дозволяє нам розглянути у цьому огляді різні приклади імунопатології не виходячи за рамки обговорення тендерних особливостей імунореактивності.

Безперечно, найтипівішим прикладом імунопатології для медицини є ВІЛ-інфекція. ВІЛ-інфекція належить до найбільш поширених і небезпечних хвороб людини. У світі на теперішній час нараховується більш ніж 40 млн. ВІЛ-інфікованих, кількість померлих від цієї хвороби на початок 2002 року складала 22 млн., щоденно інфікується більш ніж 15 тисяч людей [11]. Доведено, що серед хворих на СНІД переважають чоловіки (за даними статистики Росії на 1 хвору жінку припадає 10-15 хворих чоловіків) і ця різниця малозрозуміла, оскільки за даними епідеміологіч-

них досліджень, у цьому регіоні суттєво переважає поширення ВІЛ-інфекції серед наркозалежних [1].

В нейрохірургії також є декілька класичних постулатів тендерних розбіжностей захворюваності, один з яких стверджує, що найбільш злоякісні пухлини гліального ряду (мультиформні гліобластоми) вірогідно частіше спостерігаються у хворих похилого віку та у хворих чоловічої статі [9, 10]. Те, що гліобластоми частіше зустрічаються у чоловіків (у 2,5 разу частіше), відповідає загальній тенденції статевих відмінностей в смертності від злоякісних пухлин за даними світової статистики, неодноразово доведено і не підлягає сумніву. Серед існуючих пояснень цих особливостей заслуговує на увагу припущення про те, що вікові зміни імунореактивності, а точніше – втрата активності діяльності тимусу після 45 років, призводять до збільшення випадків розвитку злоякісних пухлин ЦНС, але це припущення не пояснює статистичного переважання цієї патології у чоловіків. Іншим постулатом нейрохірургії є спостереження про те, що у чоловіків вірогідно частіше, ніж у жінок (у 4-5 разів) спостерігаються невриноми трійчастого нерву, а невриноми слухового нерву у передклімактеричному та клімактеричному віці навпаки вірогідно частіше (у 2,9 разу) спостерігаються у жінок [5]. Жіноча стать є фактором ризику при лікуванні хворих з тяжкою черепно-мозковою травмою [15], хоча апалічний синдром травматичного походження у 2,2 разу частіше спостерігається у чоловіків.

Іншим прикладом тендерних особливостей імунозалежної патології при неврологічних захворюваннях є група демієлінізуючих захворювань, зокрема розсіяний склероз (РС). РС зоглядається як мультифакторна запально-дегенеративна хвороба, етіопатогенез якої інтенсивно досліджується [6, 8, 14]. РС частіше зустрічається у молодих, середній вік хворих близько 30 років [20]. 70% від усієї популяції хворих на РС становлять жінки. РС розглядають як імунобумовлений процес у генетично чутливих пацієнтів, які піддалися впливу зовнішніх (можливо інфекційних) тригерних факторів [7, 12, 13]. У хворих на розсіяний склероз практично у всіх вікових групах переважають жін-

ки. Під час вагітності зменшується активність патологічного процесу як за клінічними показниками (загострення хвороби має місце лише у 3-10% пацієнток і характеризується більш м'яким, нетривалим перебігом і, як правило, з повним регресом неврологічної симптоматики), так і за результатами МРТ-досліджень (зменшення кількості вогнищ у T2-режимі). Це пояснюється тим, що вагітність справляє імуносупресивну дію.

У науковій літературі описані особливості імунного статусу і особливості імунної відповіді на антигени залежно від статі пацієнтів. K. Rubka et al. показали, що обумовлені статтю розбіжності мають місце не тільки у природному імунітеті, але і у окремих вікових групах. Автори дослідили кінетику реплікації вірусу везикулярного стоматиту у лейкоцитах, ізольованих у 127 волонтерів віком від 2 до 80 років. Розбіжності, обумовлені статтю, мали місце у волонтерів у групі персон похилого віку - природний імунітет більш ефективний у жінок, ніж у чоловіків [19]. Згідно зі спостереженнями, чоловіки у стані спокою мали менше CD4 - клітин, ніж жінки, а розумове навантаження збільшувало рівень секреторного Ig A тільки у чоловіків. У цьому автори вбачають наявність тендерних розбіжностей в умовах стресу. K.W.Beagley et al. стверджують, що у жінок більш сильніша гуморальна та клітина відповідь у разі інфекції або вакцинації, ніж у чоловіків. Випадки більшості аутоімунних захворювань також частіше виявляються у жінок, хоча під час вагітності більшість аутоімунних хвороб знаходяться у стадії ремісії і поновлюються після пологів [18]. Виявлена гендерзалежна різниця у чутливості до правця у групі хворих на діабет - титр антитіл до антигенів правця була вірогідно вищою у чоловіків порівняно з жінками.

Питання ролі статевих розбіжностей у патогенезі захворювань досить глибоко вивчено в експериментальних дослідженнях. T.A.Spitzer (1999) описав статеві розбіжності у нейтрофільних та макрофагальних функціях під дією ендотоксину. Автор стверджує, що і гуморальний, і клітинно-опосередкований імунітет більш активний у самиць щурів, ніж у самців, а стероїдні статеві гормони можуть грати важливу роль у регуляції цієї відповіді. Після обробки ендотоксином самиці щурів циркулюючі нейтрофіли та альвеолярні макрофаги більш стійкі до шкідливого ефекту операції та анестезії, ніж у самців. NO -продукція у щурів, на думку автора, також статевозалежна, що може впливати на стійкість до оксидативної травми печінки самок.

Традиційно вважається, що жінки мають більш активну імунну відповідь, ніж чоловіки. Раніше була визнана думка про те, що статеві гормони діють через тимус [17, 19]. Пізніше з'ясувалось, що на клітинах імунної системи (T - і B - лімфоцитах, фагоцитах, мононуклеарах) є рецептори для жіночих статевих гормонів. T.C.Chao також вважає, що розбіжності в імунній відповіді жінок та чоловіків

існують і обумовлені різницею у типі й концентрації статевих гормонів у чоловіків і жінок. Гормон росту, пролактин також по-різному секретуються у чоловіків і жінок, вони також частково відповідають за статеву різницю в імунній відповіді [16, 22]. Статеві гормони мають прямі ефекти на імунну систему, але їх ефекти можуть опосередковуватися через їх вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь. Андрогени та естрогени модулюють чутливість до аутоімунних захворювань та їх прогресію. На думку цих та інших дослідників, андрогени у визначених концентраціях супресують клітинний та гуморальний імунітет, у той же час у фізіологічних концентраціях естрогени потенціюють гуморальний імунітет. Статеві гормони впливають на частоту і важкість імуноопосередкованих патологічних умов за рахунок модуляції функцій лімфоцитів на усіх стадіях життя. Але механізм дії статевих гормонів не повністю зрозумілий. Суттєвим для розуміння механізму дії статевих гормонів є урахування можливості їх впливу на імунну систему через неklasичні мішеневі місця - нетимічні лімфоїдні органи, центральну імунну систему, макрофагально-макроцитарну та скелетну системи. Серед лімфоїдних клітин найбільш чутливі до дії статевих гормонів є імунорегуляторні T-клітин [17].

Андрогени мають супресивний вплив на гуморальну та клітинну відповідь і розглядаються як природні протизапальні гормони. На відміну від них, естрогени мають активізуючу дію на імунну систему. Вважають, що баланс статевих гормонів є критичним фактором у регуляції імунних та запальних відповідей, а терапевтична модуляція цього балансу є біологічним видом лікування деяких аутоімунних захворювань.

Аналізуючи хірургічну роботу нейроонкологічних клінік ШХ за період з 1992 по 2004 роки, встановлено, що з загальної кількості оперованих хворих - 2641, інфекційно-запальні ускладнення спостерігались у 204 хворих (7,72 %). У структурі післяопераційної летальності хворих з гліомами супратенторіальної локалізації, інфекційно-запальні ускладнення спостерігались у 111 хворих (екстрацеребральні інфекційні ускладнення у 93 хворих, інтрацеребральні та змішані ускладнення у 18 хворих). В цій групі ускладнення спостерігались у 72 хворих чоловічої статі і лише у 39 - жіночої. У хворих, які вижили інфекційно-запальні ускладнення спостерігались у 93 випадках (екстракраніальні - 67 хворих, інтракраніальні - 24 хворих, змішані - у 2 хворих). І в цій групі ускладнення переважно спостерігались у хворих чоловічої статі (54 проти 39 жіночої статі). Ці дані дають нам підставу стверджувати, що у хворих з гліомами великих півкуль головного мозку теж спостерігаються тендерні відмінності у імуннореактивності.

Все вищесказане пояснює інтерес до тендерних особливостей імунореактивності при патології

ЦНС. Дослідження, що проводяться в цьому напрямку, дозволяють краще зрозуміти причини та особливості перебігу багатьох захворювань, виявити сприятливі та несприятливі прогностичні фактори захворювань, розробити нові більш ефективні підходи до їх лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Митин Ю.А. Болезни иммунной системы. - Элиста: Джангар.-2005.-276 с.
2. Бережная Н.М., Бобкова Л.Г., Петровская И.Я., Ялкуп С.И. Аллергология: Словарь-справочник. -К.: Наукова думка, 1986.- 445 с.
3. Бронз Б.Д. Лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании.- М.: Наука, 1987.- 471 с.
4. Вершигора А.В. Основы иммунологии.- К.: Вища школа, 1980.- 504 с.
5. Винницкий А.Р., Винницкая Н.А. Особенности невриномы слухового нерва в группе шванном различной локализации //Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 1991.- № 6.- С.77-81.
6. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз.- М., 1997.- 463 с.
7. Завалишин И.А., Захарова М.Н., Переседова А.В. и др. Рассеянный склероз и беременность/ Материалы Юбилейной 10-й конф. Северо-Западной ассоциации рассеянного склероза.- СПб.- С.35-36.
8. Завалишин И.А., Головкин И.А. Рассеянный склероз: Избранные вопросы теории и практики.- М., 2000.- 356 с.
9. Земская А.Г. Мультиформные глиобластомы головного мозга.- Л.: Медицина, 1976.- 192 с.
10. Земская А.Г., Лещинский Б.И. Опухоли головного мозга астроцитарного ряда.-Л.: Медицина, 1985.- 214 с.
11. Леенман Е.Е., Цинзерлинг В.А., Пожариский К.М. Морфологические и иммуногистологические особенности первичных лимфом головного мозга у больных СПИДом // Архив патологии.-2002.- №31.- С.25-29.
12. Лисяный Н.И. Иммунология и иммунотерапия рассеянного склероза.- К., 2003.-251с.
13. Лисяный Н.И., Маркова О.В. Коррекция аутоиммунного демиелинизирующего процесса у крыс клетками аллогенного головного мозга новорожденных животных // Иммунология. - 2003.- №1. - С.15-19.
14. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания: Руководство для врачей под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко.- М.: Миклош, 2004.- 540 с.
15. Сутковой Д.А., Смалюх Ю.В. Коррекция нарушения перекисного окисления липидов у пострадавших в остром периоде после черепно-мозговой травмы // Клини. хирургия.- 1992.- №12.- С.19-21.
16. Цымбалюк В.И., Маркова О.В., Пичкур Л.Д., Вербовская С.А. Влияние возраста и пола на результаты лечения воспалительно-дегенеративных заболеваний ЦНС операцией эндолумбального введения суспензии нейроклеток эмбриона.- Москва, 2006. - 160 с.
17. Ansar A.S., Penhale W.T., Talal N. Sex hormone, Immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action // Am.J. Pathol.- 1985. - Vol.121, №3. - P.531-551.
18. Beagley K.W. Gockel C.H. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex, hormones oestradiol and progesterone // FEMS Immunol. Med. Microbiol.- 2003.- Vol.38, №1.- P.13-22.
19. Chao T.C. Female sex hormones and immune system II Changgeng Yi Xue Za Zhi.-1996.-Vol.19, №1.- P.95-106.
20. Coyle P.K. The neuroimmunology of Multiple sclerosis. II Advances in // Neuroimmunology.- 1996.- Vol.6.- P.143-154.
21. Fox H.S. Sex steroids and the immune system. // Ciba Found Symp. - 1995. - №191. - P.203-211.
22. Spitzer T.A. Gender differences in some host defense mechanisms II Lupus. - 1999. - Vol.8, №5. - P.380-383.

SUMMARY

GENDER PECULIARITIES OF IMMUNOREACTIVITY AND THEIR ROLE IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES

Tsybalyuk V.I., Markova O.V., Glavatskiy O.Ya., Danchuk S.K.

Different prevalence of central nervous diseases in men and women, pathogenesis which is connected with immune response are explained by gender differences of immunoreactivity. Studies held in this direction considerably help in better understanding of causes and peculiarities in clinical course of many diseases, in detecting of favourable and unfavourable prognostic disease factors, in working out of new more effective approaches to their treatment.

Key words: gender peculiarity, immunoreactivity, HIV-infection, brain tumors, multiple sclerosis, sex hormones, immune system