**Горлов Олександр Олександрович. Iмуно-бiохiмiчнi аспекти ефективного використання ультрафiолету в клiнiчнiй практицi (експериментально-клiнiчне дослiдження) : Дис... д-ра наук: 14.01.33 – 2003**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Горлов Олександр Олександрович**  **Імуно-біохімічні аспекти ефективного використання ультрафіолету в клінічній практиці (експериментально-клінічне дослідження). –**Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Спеціальність 14.01.33 – курортологія і фізіотерапія. Кримський республіканський науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології ім.І.М.Сєченова, Ялта, 2002.  Дисертація присвячена імуно-біохімічному обґрунтуванню ефективного застосування ультрафіолетового випромінювання в клінічній практиці, яке базується на уявленні про існування типів УФ-фотогенного імунного реагування, генетично пов'язаних з конституціональними типами, а імунопатогенетично – з гуморальним та клітинним ланками імунітету. В експериментах на крові, її компонентах 278 волентерів та білих 94 лабораторних щурах досліджено явище УФ-фотогенної імуносупресії в зв'язку з процесами УФ-індукованої пероксидации, морфо-функциональних зрушень у стані клітинних мембран, рецепторного апарата клітки, апоптозу, фотогенної динаміки клітинних популяцій. Виявлена фотопротекторна дія низькодозового (1,12кДж/м2) превентивного УФ-опромінення, максимальна тривалість інкубаційної фази якого складає 48годин. Фотопротекторна дія по відношенню до наступних сеансів впливу УФ-радиации може розглядатися як діючий спосіб захисту від фотоушкоджуючої дії УФ-енергії. Досліджено феномени опосередкованого генезу антигеннеспецифічної (первинної) супресії за допомогою УФ-опроміненного супернатанту епітеліоцитів, та трансформація локальної УФ-імуносупресії у генералізовану. Встановлено, що контакт з антигеном в області індукції первинної супресії викликає антигенспецифічну імуносупресію, формування якої потребує інкубаційного пероду не менш 2 діб. У клінічному дослідженні вивчено динаміку імуно-біохімічних показників 434 здорових та хворих дітей, які проходили санаторно-курортне лікування (оздоровлення) на курорті Євпаторія з урахуванням типів конституції, сезону року, режимів інсоляції при геліотерапії. Поза залежністю від віку, статі у здорових (і нозології – у хворих) дітей, що надходять на санаторно-курортне лікування, виявляється два різних типи УФ-фотогенного імунного реагування (ТІР). 1-ий ТІР антропометрично відповідає І типу конституції (по Казначееву) і виявляється переважною стимуляцією клітинного імунітету, ІІ ТІР конституціонально збігається з ІІ типом конституції; імунотропний ефект інсоляції якого виявляється переважним розвитком гуморального імунітету. В умовах геліотерапії клінічно І ТІР виявляється відносною стабільністю рівня В-лімфоцитів і імуноглобулінів, активацією Т-клітинної (Th1 – залежної) ефекторної ланки імунітету, що виражається в стимуляції перфорин-гранзимового шляху кілінгу (екзогеного апоптозу) клітинних об'єктів. Найбільш доступним для клінічного спостереження ефектом такої активації є функціональна еритроцитопенія, зв'язана з посиленням імунозалежної елімінації старих червонокрівців, моноцитоз, відносне підвищення рівня Т- і натуральних кілеров. 2-ий ТІР характеризується несуттєвим ростом Т-супрессорів на тлі підвищення числа В-лімфоцитів і стимуляції антитілоутворення. У 2-го ТІР ультрафіолет активує гуморальні імунні реакції з переважною активністю Th2, що виявляється ростом титру антитіл, кількості В-лімфоцитів, еозинофілією, сполученних з вираженою резистентністю рівня еритроцитів. У дітей із зони радіонуклідного забруднення (аварії на ЧАЕС) картина імунного реагування виявляється розмитою внаслідок вираженої ab-супресоропенії. Однак форми імунного реагування зберігають описаний типаж 1-го та 2-го ТІР, підтримка яких може забезпечуватися інтраепітеліальними gd-лімфоцитами. Для цієї групи внаслідок вираженої імуночутливості до УФ-радіації доцільно різке обмеження інсоляцій або санаторно-курортне лікування в зимовий період. У літній період для дітей з І й ІІ ТІР, що мають супутню імунологічну патологію, патогенез якої зв'язаний із клітинним (для 1-го ТІР) і гуморальним (для 2-го ТІР) імунітетом (при відсутності інших протипоказань) рекомендується зниження доз геліотерапії у формі заміни сумарної радіації розсіяної. Раціональною структурою геліотерапії для дітей з відсутністю ознак імунологічного дисбалансу є проведення превентивного сеансу (у формі одиничної сонячної ванни) з наступним далі темновим періодом тривалістю не менш двох діб, слідом за яким далі рекомендується призначати курс геліотерапії до 1,0 біодози. | |
| |  | | --- | | 1. УФ-фотогенна пероксидація, яка розвивається пропорційно експозиційній дозі УФО, призводить до падіння проникності клітинних мембран, пригніченню їхніх транспортних систем і загального метаболізму клітин, що є факторами ризику розвитку прямої фотодеструкції, арешту клітинного циклу та запуску УФ-індукованого апоптозу. 2. УФ-опромінення підвищує рівень апоптотичної здатності клітин-мішеней, викликаючи гіперекспресію марекра CD95, знижуючи рівень експресії HLA-I та інтенсивність autoself-антигенного представлення. При цьому УФР підвищує кілерний потенціал ефекторних клітин, опосредковуючих екзогенну індукцію апоптозу на тлі гіпоекспресії HLA-II та пригнічення презентації чужорідних антигенних етіотопів. 3. Превентивне УФ-опромінення з малими дозами (1,12кДж/м2) має фотопротекторний ефект у відношення наступних сеансів впливу УФ-радіації при інтегральних дозах до 10,12кДж/м2, у зв'язку з чим поряд з біохімічними методами протирадіаційного захисту (антиоксиданти) може розглядатися як спосіб захисту від фотоушкоджуючої дії УФО. Для реалізації фотопротекторного ефекту необхідна темнова фаза, максимальна тривалість якої дорівнює 48 годин. 4. При УФО шкіри (5,6кДж/м2) формується специфічний стан місцевого імунітету, який характеризується на першій фазі локальною неспецифічною імуносупресією, що далі перетерплює генералізацію і трансформується в системну. Супресія може бути індукована як прямою дією УФО, так і опосередковано за допомогою супернатанта УФ-опроміненої суспензії аутоепітеліоцитів. 5. Неспецифічна імуносупресія опосредковуєтья фотомодифікаційними процесами в епітеліальній тканині з формуванням супресивного і протизапального цитокінового профілю. 6. Контакт з антигеном в області первинної індукції локальної супресії викликає антигенспецифічний толерогенез, для реалізації якого необхідний інкубаційний період не менш 2 діб. Антигенспецифічна супресія реалізується супресорними клітинами, у ролі яких можуть виступати інтраепітеліальні gd-Т-лімфоцити. 7. Імуносупресія при УФО патогенетично сполучена з УФ-фотогенною пероксидацією і може піддаватися інгібуючій корекції шляхом модифікації фотоіндукованих пероксідаційних процесів як за допомогою вітамінних (С, Е) антиоксидантних препаратів (з найбільш вираженою дією при дозах 5,6кДж/м2), так і шляхом зміни режиму УФ-опромінення у формі превентивного низькодозового УФО. 8. Поза залежністю від віку, статі у здорових (і нозології – у хворих) дітей, що надходять на санаторно-курортне лікування, виявляється два різних типи УФ-фотогенного імунного реагування (ТІР). 1-ий ТІР антропометрично відповідає І типу конституції і проявляється стимуляцією клітинного імунітету, 2-ий ТІР конституціонально збігається з ІІ типом конституції; імунотропний ефект інсоляції в цієї групи виявляється в переважному розвитку гуморального імунітету. 9. В умовах геліотерапії клінічно 1-ий ТІР проявляється відносною стабільністю рівня В-лімфоцитів і імуноглобулінів, активацією Т-клітинної ефекторної ланки імунітету, що виражається в стимуляції перфорін-гранзимового шляху кілінгу (екзогенного апоптозу) клітинних об'єктів. Найбільш доступним для клінічного спостереження ефектом такої активації є функціональна еритроцитопенія, зв'язана з посиленням імунозалежної елімінації старих еритроцитів, моноцитоз, відносне підвищення рівня Т- і натуральних кілерів. 10. 2-ий ТІР характеризується несуттєвим ростом Т-супресорів на тлі підвищення числа В-лімфоцитів і стимуляції антитілоутворення. У 2-го ТІР ультрафіолет активує гуморальні імунні реакції з переважною активністю хелперів 2-го типу, що виявляється ростом титру антитіл, кількості В-лімфоцитів, еозінофилією, сполучених з вираженою резистентністю рівня еритроцитів. 11. У дітей із зони радіонуклідного забруднення (зони забруднення після аварії ЧАЕС) картина імунного реагування виявляється розмитою внаслідок вираженої ab-хелперопенії, однак форми імунного реагування зберігають описаний типаж 1-го і 2-го ТІР. Найбільш ймовірним претендентом на роль клітин, що забезпечують підтримку форм ТІР, є інтраепітеліальні gd-лімфоцити. | |