



УДК 614.8:531.17+854(297)

ИНФОРМАТИВНОСТЬ И КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ НА МЕСТНОМ УРОВНЕ ПРИ ОСТРОМ САЛЬПИНГООФОРИТЕ

В.А. ИВАНОВ¹**Л.В. ШУЛЬГА²****А.П. ЯКОВЛЕВ²****А.В. ИВАНОВ³**¹⁾ *Курский государственный университет*²⁾ *Юго-Западный государственный университет, г. Курск*³⁾ *Курский государственный медицинский университет**e-mail: Nikiti4007@yandex.ru*

Изучена диагностическая информативность интерлейкинов во влагалищном секрете у 132 больных острым сальпингоофоритом и 117 здоровых женщин. Выявлена по комплексу математических критериев высокая диагностическая значимость интерлейкина-1 β , 2, 8, 4. Показано изменение корреляционных моделей взаимоотношений цитокинов на местном уровне под влиянием острого воспалительного процесса в придатках матки, сопровождающееся повышением внутрисистемной сопряженности. Выявленные с высокой диагностической информативностью интерлейкины рекомендуется использовать при диагностике острого сальпингоофорита.

Ключевые слова: острый сальпингоофорит, интерлейкины, интерлейкины в вагинально-цервикальной слизи, иммунитет, местный иммунитет.

В Российской Федерации за последние десять лет заболеваемость, обусловленная воспалительными процессами в придатках матки, увеличилась на 67%, особенно среди молодежи [8, 9]. Развитие острого сальпингоофорита обусловлено прежде всего нарушением интерлейкинового статуса на местном уровне [2, 11].

Изучение последнего, как правило, выполняется по среднеарифметическим показателям без использования других математических критериев, что не позволяет объективно отобрать наиболее важные в диагностическом отношении цитокины [1, 6, 12].

В данной работе представлены результаты многокритериального математического анализа содержания интерлейкинов у 132 пациентов с острым сальпингоофоритом (основная группа) и 117 здоровых женщин эквивалентного возраста (контрольная группа). Содержание цитокинов в вагинально-цервикальной слизи определяли с помощью набора реагентов (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Определение показателей сдвига и дезинтеграции производилось по методике А.В. Завьялова [5]. Информативность интерлейкинов вычислялась по Е.В. Гублеру [3].

На местном уровне в цитокиновом профиле произошли достоверные изменения у больных острым сальпингоофоритом (табл. 1). Общей закономерностью данных изменений является увеличение практически всех провоспалительных интерлейкинов в вагинально-цервикальной слизи, за исключением интерферона- γ , уровень которого репрезентативно понизился. Особенно значительно возросло содержание интерлейкина-2, интерлейкина-8 и интерлейкина-1 β . Менее существенным, но достоверным оказалось повышение фактора некроза опухоли – α и интерлейкина-6. Для противовоспалительных цитокинов свойственны неоднозначные изменения, заключающиеся в существенном снижении интерлейкина-4, интерлейкина-10 и увеличении уровня интерлейкина-18 в вагинальном содержимом.

При хроническом сальпингоофорите в вагинально-цервикальном секрете повышается уровень интерлейкина-1- α , интерлейкина-8, интерлейкина-10 [4]. У пациентов с острым сальпингоофоритом в вагинально-цервикальном секрете снижается концентрация интерлейкина-10, 18 и повышается уровень интерлейкина-1 β , интерлейкина-2, 6, 8 [7]. Использование кластерного анализа позволило выявить, что в остром периоде имеет место сгруппированность показателей иммунного статуса по 4 кластерам, а в условиях обострения хронического сальпингоофорита таких кластеров 7.



Таблица 1

Уровень интерлейкинов в вагинальном содержимом при остром сальпингоофорите и в контроле (в пг/мл)

Интерлейкин	Пациентки с острым сальпингоофоритом	Контроль	Достоверность различий
ИЛ – 1β	17,3 ±1,21	2,2 ±0,26	P<0,001
ИЛ – 2	19,6 ±0,89	0,08 ±0,001	P<0,001
ИЛ – 6	17,2 ±1,14	10,7 ±1,23	P<0,001
ИЛ – 8	29,3 ±2,06	0,4 ±0,07	P<0,001
TNF- α	3,9 ±0,22	2,4 ±0,19	P<0,001
Интерферон – α	64,8 ±4,09	28,7 ±2,15	P<0,001
Интерферон – γ	5,8 ±0,35	7,2 ±0,44	P<0,05
ИЛ – 4	2,4 ±0,11	13,1 ±0,37	P<0,001
ИЛ–10	10,7 ±1,34	38,5 ±2,21	P<0,001
ИЛ–18	58,6 ±3,23	27,5 ±1,54	P<0,001

P приведено по отношению к контролю.

Изучение местного иммунитета у пациенток с острым сальпингоофоритом показало нарушение его функционирования за счет увеличения почти в 2,5 раза IgG (до 1765 мкг/мл), а также IgM (до 22,5 мкг/мл), уменьшение или отсутствие sIgA, увеличение лизоцима (до 11,3±6,6 ЕД/мл) [10].

Математические методы численной оценки возникших изменений у больных с острым сальпингоофоритом свидетельствуют об огромном сдвиге для интерлейкина-2, интерлейкина-8 в вагинальном содержимом (табл. 2). Указанным сдвигам соответствуют высокие параметры дезинтеграции интерлейкинов на локальном уровне. Значительная величина сдвига выявлена и для содержания провоспалительного интерлейкина-1β. Итоговая сумма сдвигов интерлейкинов в вагинально-цервикальной слизи высокая и обусловлена в основном величиной сдвига провоспалительного интерлейкина-2. Сдвиги противовоспалительных цитокинов незначительны с ранее приведенными. Следовательно, изменения в цитокиновом уровне вагинального содержимого определяются провоспалительными интерлейкинами. Величина дезинтеграции среди цитокинов на местном уровне также зависит от провоспалительных интерлейкинов, поскольку показатели дезинтеграции противовоспалительных цитокинов незначительны.

Таблица 2

Количественная оценка сдвига и дезинтеграции интерлейкинов в вагинально-цервикальной слизи в основной группе

Название интерлейкина	Сдвиг, %	Дезинтеграция
ИЛ – 1β	+686,4	20,4
ИЛ – 2	+24 400,0	87,3
ИЛ – 6	+60,7	1,5
ИЛ – 8	+7 225,0	56,8
TNF- α	+62,5	4,9
Интерферон – α	+125,8	3,2
Интерферон – γ	- 19,4	0,8
ИЛ – 4	- 81,7	1,2
ИЛ–10	- 72,2	2,1
ИЛ–18	113,1	3,4
Сумма	32 846,8	181,6

Моделирование выявленных нарушений в содержании интерлейкинов на локальном уровне показывает отчетливо выход многих провоспалительных цитокинов за пределы окружности, образованной значениями контрольной группы (рис. 1). Прежде всего, обращает внимание максимальное превышение референтного уровня интерлейкином-2 и интерлейкином-8. Со стороны других провоспалительных цитокинов наблюдается также существенное превышение параметров цитокинового профиля здоровых женщин в вагинально-цервикальной слизи. Острый сальпингоофорит вызы-



вает выраженный сдвиг уровня интерлейкина-1 β , интерферона- α . И, наоборот, острый воспалительный процесс в придатках матки сопровождается значительным угнетением синтеза противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-4, интерлейкина-10. Вместе с тем продукция интерлейкина-18 существенно выше, чем в контроле.

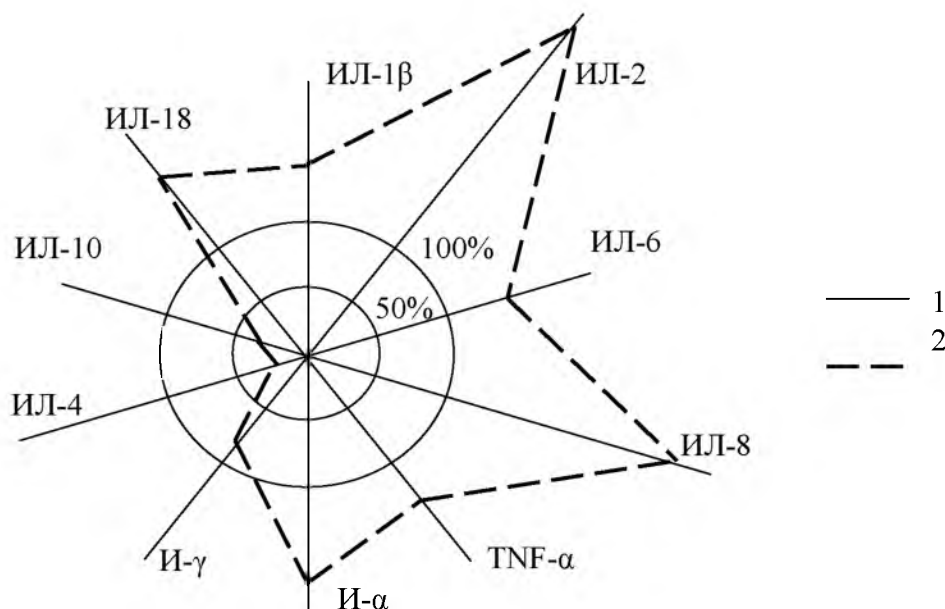


Рис. 1. Графическая модель системных сдвигов содержания цитокинов в вагинальной слизи в основной группе (2) и в контроле (1), %

Исследование корреляционных моделей цитокинов в вагинальном содержимом для больных острым сальпингофоритом и в контроле установило, что они существенно отличаются (рис. 2). Это видно как по числу, так и по направлению репрезентативных зависимостей. Среди противовоспалительных интерлейкинов особо выделяется интерлейкин-4, имеющий четыре достоверные обратные связи. Из них три корреляционные связи выявлены с провоспалительными цитокинами (интерлейкин-1 β , интерлейкин-2 и интерлейкин-8). Указанные выше провоспалительные цитокины имеют между собой прямые корреляционные связи. Аналогичное соотношение характерно и для интерферона- α , и для интерферона- γ . У здоровых женщин выявлено всего четыре корреляционные связи. Они представлены в основном достоверными соотношениями интерлейкина-2 с интерлейкином-1 β , интерлейкином-8 и с интерлейкином-10. Обратная репрезентативная зависимость установлена между уровнем интерферона- α и интерферона- γ .

При корреляционном анализе межсистемных связей между уровнем цитокинов в вагинальном содержимом и периферической крови обнаружено четыре корреляционные связи у больных острым сальпингофоритом. Прямая достоверная связь отмечена между интерфероном- α в крови и интерфероном- α в вагинальном секрете, между интерлейкином-2 крови и интерлейкином-8 в вагинальном секрете, между интерлейкином-1 β в крови и интерлейкином-2 в вагинальной слизи. Обратное соотношение установлено для интерлейкина-18 в крови и интерлейкина-18 вагинальной слизи.

При развитии острого сальпингофорита на локальном уровне часто встречается изменение интерлейкина-2 более 0,1 пг/мл (табл. 3). Высокая распространенность свойственна и интерлейкину-8, и интерлейкину-1 β . Более чем у трети пациентов с рассматриваемой патологией наблюдается отклонение интерферона- α выше 30,0 пг/мл. Другие провоспалительные интерлейкины встречаются редко. Среди противовоспалительных цитокинов наибольшую распространенность имеет интерлейкин-4 с уровнем ниже 10,0 пг/мл в вагинально-цервикальной слизи.

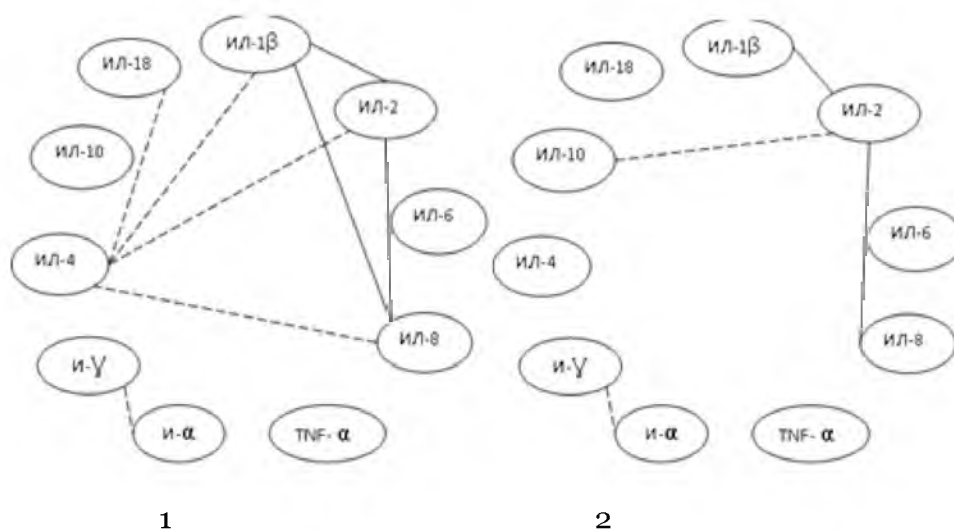


Рис. 2. Корреляционные модели связей цитокинов у пациенток с острым сальпингофоритом (1) и здоровых (2) женщин на локальном уровне:
 ————— прямая значимая связь,
 - - - - - обратная достоверная корреляция

Информативность содержания отдельных цитокинов на локальном уровне различна и максимальна для интерлейкина-2 с концентрацией более 0,1 пг/мл. Показатель информативности Кульбака значительно высок и для интерлейкина-8 выше 0,8 пг/мл, и интерлейкина-4 с уровнем ниже 10,0 пг/мл. Другие цитокины имеют несколько ниже информативность, но вместе с тем она остается высокой.

Таблица 3

Показатели распространенности и информативности изменений интерлейкинов на локальном уровне

Интерлейкин	Распространенность, %		Информативность
	основная группа	контрольная группа	
ИЛ – 1β выше 5,0 пг/мл	74,6 ±3,79	0,2 ±0,41	956,7
ИЛ – 2 более 0,1 пг/мл	97,8 ±1,28	0,01 ±0,09	1951,1
ИЛ – 6 более 12,0 пг/мл	24,5 ±3,74	0,3 ±0,51	231,4
ИЛ – 8 выше 0,8 пг/мл	86,3 ±2,99	0,2 ±0,41	1134,4
TNF – α более 3,0 пг/мл	18,5 ±3,38	0,1 ±0,29	208,6
Интерферон – α выше 30,0 пг/мл	35,6 ±4,17	0,3 ±0,51	366,1
Интерферон – γ ниже 7,0 пг/мл	12,7 ±2,89	0,2 ±0,41	112,7
ИЛ – 4 ниже 10,0 пг/мл	59,4 ±4,27	0,1 ±0,29	822,4
ИЛ – 10 менее 25,0 пг/мл	37,2 ±4,21	0,2 ±0,41	419,9
ИЛ – 18 более 35,0 пг/мл	26,7 ±3,85	0,3 ±0,51	257,3

Следовательно, многокритериальный математический анализ уровня интерлейкинов в вагинально-цервикальном секрете у больных острым сальпингофоритом позволил выделить ведущие цитокины – интерлейкин-1β, 2, 8, 4, позволяющие с высокой надежностью диагностировать данное заболевание. Вместо первоначально определяемых 10 цитокинов на местном уровне достаточно определять 4 указанных выше интерлейкина, имеющих высокую диагностическую информативность. Это имеет



практическое значение, так как существенно снижает финансовые расходы на изучение интерлейкинового статуса на локальном уровне при остром сальпингоофорите.

Литература

1. Будник, И.В. Математическая оценка влияния заболеваний, передающихся половым путем, на частоту сальпингоофорита / И.В. Будник, А.В. Новиков, В.А. Иванов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10, №4. – С. 756-758.
2. Будник, И.В. Дисперсионный анализ и математические модели в классификации больных острым сальпингоофоритом и здоровых женщин по информативным гематологическим и иммунологическим параметрам / И.В. Будник, С.Н. Гонтарев, В.Н. Мишустин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 356-361.
3. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л. : Наука, 1978. – С. 117-120.
4. Демиденко, В.А. Фармакологическая коррекция иммунных нарушений при хирургическом лечении гнойных осложнений хронического сальпингоофорита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Демиденко. – Курск, 2008. – 22 с.
5. Завьялов, А.В. Перестройка интермодальных взаимоотношений физиологических функций при беременности / А.В. Завьялов, М.Г. Газазян, Ю.П. Афанасьев // Физиология человека. – 1998. – Т. 14, № 1. – С. 18-21.
6. Иванов, В.А. Математическое прогнозирование распространенности патологии придатков матки / В.А. Иванов // Известия Юго-Западного государственного университета. – 2012. – №2, ч. 2. – С. 200-204.
7. Кеня, А.А. Нарушение иммунного гомеостаза у больных с острым и обострением хронического сальпингоофорита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Кеня. – Курск, 2010. – 21 с.
8. Московенко, Н.В. Физические методы в комплексной терапии воспалительных заболеваний придатков матки и мочевого пузыря / Н.В. Московенко, Г.Б. Безнощенко, А.В. Чаунин и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, №1. – С. 46-48.
9. Орлова, В.С. Эпидемиология нарушений менструальной функции девушек-подростков на популяционном уровне на примере Белгородской области / В.С. Орлова, И.В. Калашникова, О.В. Мощная // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, вып.3. – С. 67-74.
10. Растегаева, И.Н. Клинико-патогенетическое обоснование применения системной энзимтерапии и комбинации естественных цитокинов в комплексном лечении хронических сальпингоофоритов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Н. Растегаева. – М., 2001. – 21 с.
11. Шульга, Л.В. Математическое обоснование базовой медикаментозной терапии у больных острым сальпингоофоритом матки / Л.В. Шульга, И.В. Будник, В.Н. Снопков // Известия Юго-Западного государственного университета. – 2012. – № 2(41), ч. 1 – С. 35-40.
12. Яковлев, А.П. Дискриминантный метод в выявлении больных острым сальпингоофоритом матки / А.П. Яковлев // Известия Юго-Западного государственного университета. – 2012. – № 2, ч. 2. – С. 209-215.

INFORMATIVE AND CORRELATION OF INTERLEUKINS AT THE LOCAL LEVEL IN ACUTE SALPINGO

V.A. IVANOV¹
L.V. SHULGA²
A.P. YAKOVLEV²
A.V. IVANOV¹

¹⁾ *Kursk State Medical University*

²⁾ *South-West State University,
Kursk*

e-mail: Nikiti4007@yandex.ru

The exploration of removed teeth in patients with thyroid diseases was carried out with use of electron and atomic force scanning microscopy. The present method allows getting the widespread morphometric characteristics. The features of structure of solid tissues of intact teeth and teeth with caries in patients with thyroid diseases were observed. The superficial and internal changes of enamel, dentin and tooth cement were detected and reflected. The microelemental structure of teeth was researched. The level of resistance of tooth tissue at thyroid pathology depends from regularity of enamel and dentin structure.

Key words: enamel, dentin, tooth cement, thyroid gland, atomic force scanning microscopy