

УДК 616.211-002:616-056:616-097

© Зяблицев С.В., Бондаренко Н.Н., 2011

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ СТРЕС-РЕАКТИВНОСТИ ПРИ РИНОСИНУСИТАХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Зяблицев С.В., Бондаренко Н.Н.

Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького

Зяблицев С.В., Бондаренко Н.Н. Молекулярные механизмы индивидуальной стресс-реактивности при риносинуситах различного генеза // Украинський морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С.120-122.

Изучены содержание цитокинов в плазме крови, чувствительность адрено- и глюкокортикоидных рецепторов у пациентов с острым, хроническим гнойным и вазомоторным риносинуситом. Выявили рецептор-зависимые различия продукции ИЛ-4 и ИФН у пациентов с хроническим риносинуситом и в условиях острого воспалительного процесса и аллергии.

Ключевые слова: чувствительность адрено- и глюкокортикоидных рецепторов, цитокины, стресс-реактивность, риносинусит.

Зяблицев С.В., Бондаренко М.М. Молекулярні механізми індивідуальної стрес-реактивності при риносинуситах різного генезу // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 120-122.

Вивчені вміст цитокінів у плазмі крові, чутливість адрено- і глюкокортикоїдних рецепторів у пацієнтів з гострим, хронічним гнійним та вазомоторним риносинуситом. Виявили рецептор-залежні відмінності продукції ІЛ-4 та ІФН у пацієнтів з хронічним риносинуситом і активацію за умов гострого запального процесу та алергії.

Ключові слова: чутливість адрено- і глюкокортикоїдних рецепторів, цитокіни, стрес-реактивність, риносинусит.

Zyablitsev S.V., Bondarenko N.N. Molecular mechanisms of individual stress-reactivity at different genesis rhinosinusitis // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 120-122.

Cytokine content in blood plasma, adrenergic and glucocorticoid receptors sensitivity studied in patients with acute, chronic purulent and vasomotor rhinosinusitis. Receptor-dependent inhibition of IL-4 production in patients with chronic and vasomotor rhinosinusitis, and activation of IL-4 secretion in the acute inflammatory process identified.

Key words: adrenergic and glucocorticoid receptors sensitivity, cytokines, stress-reactivity, rhinosinusitis.

Введение. В настоящее время, несмотря на совершенствование способов диагностики и лечения риносинуситов, распространенность рецидивирующих и хронических форм заболевания возрастает [2]. Это объясняет повышенный интерес ученых к расшифровке патогенетических механизмов, реализующих формирование патологического процесса в назальной слизистой оболочке [14]. Так, среди механизмов патогенеза аллергических заболеваний особую значимость имеет дисбаланс в системе цитокинов, что приводит к преимущественной генерации в сенсibilизированном организме Т-хелперных лимфоцитов различных типов [3, 11]. Учитывая роль факторов неспецифической резистентности и иммунной защиты [1], а также индивидуальный характер патологического процесса у каждого пациента, закономерным можно считать перенос акцентов на изучение роли состояния реактивности организма.

На настоящий момент изучение реактивности и ее механизмов позволило раскрыть немало клеточных и молекулярных механизмов, определяющих острый и хронический варианты развития органопатологии, а, по сути, стрессорной реакции [13]. Определен спектр стресс-активирующих (катехоламины, глюкокортикоиды, ангиотензин II, тироксин и трийодтиронин, вазопрессин, пролактин, инсулин и др.) и лимитирующих медиаторов (гистамин, эндорфины, энкефалины, ацетилхолин, адениннуклеотиды, антиоксиданты, простагландины группы E, I₂) [4, 7, 10]. Известно немало генетических особенностей, определяющих уровень реактивности при стрессе и чувствительность к действию стрессорных факторов [13]. При этом в качестве триггеров, модулирующих конечные эффекты стрессовых факторов на клетки-мишени, выступают цитокины (интерлейкины, факторы роста и др.)

Участие в научных программах, планах и

темах университета: исследование выполнено в соответствии с планом научных исследования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького в рамках научно-исследовательской работы кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии «Реактивность тканей различных гистогенетических типов: морфогенез, адаптация, компенсация, молекулярная регуляция» (номер государственной регистрации 0106U010840).

Цель исследования. Изучение особенностей цитокиновой сети при измененной чувствительности адрено- и глюкокортикоидных рецепторов тромбоцитов и моноцитов у пациентов с риносинуситами различного генеза (острое воспаление, хроническое гнойное воспаление, вазомоторный ринит).

Материал и методы. До лечения у 33 пациентов с риносинуситами в тестах *in vitro* исследовали хемосенсиitivность β₂-адренорецепторов тромбоцитов и глюкокортикоидных рецепторов (ГК-Р) моноцитов крови. В пробы с суспензией тромбоцитов вводили АДФ (5 мкМ) (фирма "Reanal", Венгрия) и изадрин (изопропилнорадреналин) в конечной концентрации 10-100 мкМ. Пробы инкубировали при 37 °С в течении 8-9 мин и перемешивании со скоростью 1000 об/мин, после чего определяли степень дезагрегации тромбоцитов в каждой пробе путем измерения оптической плотности светового потока на спектрофотометре СФ-46 [36]. Результат инкубации суспензии моноцитов с дексаметазоном (25 нМ; Sigma", США) оценивали при цитологическом исследовании мазков по изменению фагоцитарного числа (ФЧ). Содержание цитокинов в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов «ProCon» (Россия) и количественно оценивали на ридере PR2100 Sanofi Diagnostic Pasteur (Франция). Контрольную группу составили 15 добровольцев без патологии ЛОР-органов. Форму за-

болевания оценивали по клинической картине и данным анамнеза, на основании чего в 1-й группе вошли 21 пациент с острым катаральным риносинуситом, во 2-ю – 18 пациентов с хроническим гнойным синуситом, в 3-ю – 25 пациентов с вазомоторным ринитом.

Результаты исследования и их обсуждение.

У больных 1-й группы до лечения выявили снижение чувствительности β_2 -адренорецепторов тромбоцитов, что проявлялось увеличением значений IC_{50} изадрина на $22,4 \pm 0,9\%$ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), что составило $64,4 \pm 2,7$ мкМ. Оценка фагоцитарного числа (ФЧ) моноцитов крови у пациентов данной группы продемонстрировала высокую чувствительность глюкокортикоидных рецепторов (ГК-Р) – при инкубации со стандартной дозой преднизолона (25 мкМ) значения показателя ФЧ составили $6,5 \pm 0,8$, что было на $19,8\%$ меньше контрольного ($p < 0,05$). В контроле – ФИ составил $8,1 \pm 0,6$ (до инкубации $7,3 \pm 0,4$). После лечения острого риносинусита значения ФЧ моноцитов возросли на $29,2\%$ ($p > 0,05$) по сравнению с исходными, достигли контрольных и составили $8,4 \pm 1,3$.

Во 2-й группе пациентов до лечения чувствительность β_2 -адренорецепторов была повышенной, при этом значения IC_{50} изадрина оказались ниже контрольных на $15,9 \pm 0,7\%$ и составили $44,2 \pm 1,8$ мкМ. Моноциты крови пациентов данной группы отличались низкими значениями ФЧ, которое составило $6,2 \pm 0,7$, что было на $23,5\%$ меньше контрольного ($p < 0,05$). После проведенного лечения значения ФЧ существенно не изменились, возросли на $14,5\%$ ($p < 0,05$), составив $7,1 \pm 1,1$.

В 3-й группе пациентов значения IC_{50} изадрина были выше на $34,6 \pm 1,5\%$ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), что составило $70,8 \pm 2,3$ мкМ. Инкубация моноцитов с преднизолоном до лечения продемонстрировала самые низкие значения ФЧ – $5,3 \pm 0,7$ (на $34,6\%$ ниже такового в контрольной группе, $p < 0,01$), причем даже после лечения данный показатель не достигал контрольного, составив $5,9 \pm 0,5$.

Было установлено, что у больных 1-й группы до лечения отмечалось низкое содержание ИЛ-4 $9,85 \pm 0,37$ пг/мл и высокое ИФН- γ – $34,47 \pm 4,56$ пг/мл, в сравнении с контрольной группой (ИЛ-4 – $13,24 \pm 0,73$ пг/мл, ИФН- γ – $21,83 \pm 1,41$ пг/мл). Тем не менее, в динамике лечения изменения уровней цитокинов имели тенденцию к восстановлению до контрольных.

Пациенты 2-й группы отличались повышенным уровнем ИЛ-4 до лечения (на $64,42\%$ по сравнению с контрольной группой, $p < 0,01$) и низким уровнем ИФН ($20,97 \pm 1,06$ пг/мл). После лечения содержание ИЛ-4 снижалось, но оставалось на $15,42\%$ выше контрольного, а продукция ИФН не претерпевала существенных изменений.

Пациенты 3-й группы, как и в 1-й группе, характеризовались снижением уровня ИЛ-4 $8,12 \pm 0,26$ пг/мл (на $38,67\%$, $p < 0,01$) и поддержанием контрольного уровня ИФН- γ – $23,90 \pm 2,13$ пг/мл. Анализ продукции цитокинов после лечения у пациентов данной группы позволил выявить относительную ее резистентность, уровень ИЛ-4 сохранялся на $30,06\%$ ниже контрольного ($p < 0,05$), а содержание ИФН превышало контрольный на $29,71\%$ ($p < 0,05$).

Изучение изменений чувствительности адрено- и глюкокортикоидных рецепторов показало разнонаправленное изменение показателей у пациентов 1-й и 3-й группы – снижение адренорецепции и повышение чувствительности к стероидам, тогда как во 2-й группе изменения рецепции носили противоположный характер, что существенно отличало больных по определяемым показателям между собой и по отношению к контролю. Выявленная у пациентов 2-й и 3-й групп низкая фагоцитарная активность моноцитов периферической крови может быть обусловлена различными причинами. Если у пациентов 2-й группы данный феномен и повышенный уровень ИЛ-4 может быть следствием высокого уровня внутриклеточного цАМФ, активации протеникиназы и изменений активности ядерного фактора транскрипции, обусловленных гиперчувствительностью адренорецепторов [12], то в 3-й группе модулирующую роль на фагоцитоз могли оказывать глюкокортикоиды. При этом, несмотря на повышенную чувствительность их рецепторов, снижение фагоцитарной активности моноцитов отражает модулирующую роль дисбаланса изученных цитокинов [9]. Динамика последних свидетельствует о доминировании реакции Тхелперов 1 типа – Тх1, усиливающих фагоцитоз за счет индукции слияния фагосом с лизосомами, что позволяет удалять патогены, персистирующие в фагосомах, а также поддерживающих хронический характер воспалительной реакции [5, 8]. Восстановление высокого уровня поглотительной способности моноцитов у пациентов 1-й группы в динамике лечения может свидетельствовать об изменениях в рецепторном аппарате фагоцитирующих клеток (экспрессия новых или реактивация уже имеющихся рецепторов к стероидам), а также подтверждает роль ИЛ-4 и ИФН, усиливающими фагоцитоз [6, 15].

Выводы:

1. Состояние стресс-реактивности организма у пациентов с воспалительным процессом в назальной слизистой оболочке отражает специфические взаимоотношения чувствительности адрено- и глюкокортикоидных рецепторов.

2. У пациентов с измененной стресс-реактивностью установлен дисбаланс уровней ИЛ-4 и ИФН, модулирующих местные мукозальные тканевые реакции.

3. Баланс цитокинов у пациентов с патологией слизистой оболочки носа может определять состояние неспецифической и иммунологической реактивности организма и характер воспалительных реакций.

Перспективы дальнейшего развития в данном направлении. Планируется установить патогенетические взаимосвязи между чувствительностью клеточных рецепторов, продукцией цитокинов и эйкозаноидов у пациентов с риносинуситами, а также разработать прогностические критерии для дифференцировки характера воспалительного процесса и оценки его течения с учетом индивидуальной стресс-реактивности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: гипоталамо-гипофизарно-адреноренальная сис-

тема в условиях воспаления // Автореф. дис. на соискание науч. степени докт. мед. наук: спец. 14.01.06 "Патологическая физиология" / Ресненко А.Б. — М., 2005. — 27 с.

2. Пискунов Г.З. Клиническая ринология / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов. — М.: Миклош, 2002. — С. 225-233.

3. Симбирцев А.С. Цитокины—новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — Том 1. — №1. — С.9–16.

4. Судаков К.В. Физиология - Основы и функциональные системы / К.В. Судаков. — 2000. — 234 с.

5. Co D.O. Mycobacterial granulomas: keys to a long-lasting host-pathogen relationship / D.O. Co, L.H. Hogan, S.I. Kim, M. Sandor // Clin. Immunol. - 2004. - Vol. 113(2) - P.130-136.

6. Creed T.J. The effects of cytokines on suppression of lymphocyte proliferation by dexamethasone / T.J. Creed, R.W. Lee, P.V. Newcomb [et al.] // J. Immunol.— 2009.— Vol. 183, № 1.— P. 164-171.

7. Futamura K. Beta2-Adrenoceptor agonists enhance cytokine-induced release of thymic stromal lymphopoietin by lung tissue cells / K. Futamura, K. Orihara [et al.] // Hashimoto Int. Arch. Allergy Immunol.— 2010.— Vol. 152, № 4.— P. 353-361.

8. Goleva E. IFN-gamma reverses IL-2- and IL-4-mediated T-cell steroid resistance / E. Goleva, L.B. Li, D.Y. Leung // Am. J. Respir Cell Mol. Biol.— 2009.— Vol. 40, № 2.— P. 223-230.

9. Kilani R.T. Fluorescent-activated cell-sorting analysis of intracellular interferon-gamma and interleukin-4 in fresh and frozen human peripheral

blood T-helper cells / R.T. Kilani, M. Delchanty, H.A. Shankowsky [et al.] // Wound Repair Regen. — 2005.— Vol. 13, №4.— P. 441-449.

10. McCormick C. M. Individual differences in cortisol levels and performance on a test of executive function in men and women / C. M. McCormick, E. Lewis, B. Somley, T.A. Kahan // Physiol. Behav.— 2007.— Vol. 91, № 1.— P. 87-94.

11. Romagnani S. Th1 and Th2 subsets of CD4+ T-lymphocytes / S. Romagnani // Sci. Am. Sci. Med.— 1994.— Vol.1.— P.68–77.

12. Tokoyoda K. Up-regulation of IL-4 production by the activated cAMP/cAMP-dependent protein kinase (protein kinase A) pathway in CD3/CD28-stimulated naive T cells / K. Tokoyoda, K. Tsujikawa, H. Matsushita, Y. Ono [et al.] // Int. Immunol. —2004.— Vol. 16, № 5.— P. 643-653.

13. Ulrich-Lai Y.M. Daily limited access to sweetened drink attenuates hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis stress responses / Y.M. Ulrich-Lai, M. M. Ostrander, I. M. Thomas, B. A. Packard [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol.— 2011.— 23 p.

14. Van Crombruggen K. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation / K. Van Crombruggen, N. Zhang, P. Gevaert, P. Tomassen [et al.] // Endocrinology.— 2007.— Vol.148, № 4.— P. 1823-1834.

15. Zhang S. Effects of endogenous glucocorticoids on allergic inflammation and T(H)1 /T(H)2 balance in airway allergic disease / S. Zhang, Z. Shen, G. Hu [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol.— 2009.— Vol. 103, № 6.— P. 525-534.

Надійшла 03.09.2011 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін

УДК: 612.1:613.648:632.150
© Іващук О.В., 2011

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ ДІТЕЙ ЗАПОРІЗЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ Іващук О.В.

ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І.Георгієвського»

Іващук О.В. Морфофункціональні особливості фізичного розвитку та захворюваності дітей Запорізького регіону України // Український морфологічний альманах. — 2011. — Том 9, № 3. — С. 122-123.

Вивчено і проаналізовано стан фізичного розвитку підлітків, які мешкають у сільській місцевості з інтенсивною хімізацією сільського господарства у районах постійного радіологічного контролю та у відносно чистій екологічній зоні. Отриманні результати та їх науково-обґрунтований аналіз доповнюють існуючі в науковій літературі дані про особливості фізичного розвитку дітей на онтогенезі та за умов впливу антропогенних факторів.

Ключові слова: фізичний розвиток, екоантропогенні фактори

Іващук О.В. Морфофункциональные особенности физического развития и заболеваемости детей Запорожского региона Украины // Украинский морфологический альманах. — 2011. — Том 9, № 3. — С. 122-123.

Изучено и проанализировано состояние физического развития подростков, проживающих в районах постоянного радиологического контроля и в относительно экологически чистой зоне. Полученные результаты, а также их научнообоснованный анализ дополняют данные об особенностях физического развития детей в онтогенезе и в условиях воздействия антропогенных факторов.

Ключевые слова: физическое развитие, экоантропогенные условия.

Ivashchuk O. V. Morfofunctional features of physical development and morbidity of children in Zaporizhzhia region, Ukraine // Украинский морфологический альманах. — 2011. — Том 9, № 3. — С. 122-123.

There were researched and analyzed the state of physical development of teenagers, who lived in regions with permanent radiological control and ecologically clean regions. The results of this research complement information about features of physical development of children during ontogenesis under the influence of anthropological factors.

Key words: physical development, ecoanthropological terms.