



УДК 616-002:616-056.3-053.2

ШУМНА Т.Є.

Запорізький державний медичний університет

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ДІТЕЙ З АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Резюме. Цитокіновий статус та рівень продукції ФНП- α був досліджений у 73 дітей віком від 6 до 17 років, які повністю реалізували «атопічний марш» і на момент обстеження вже страждали від бронхіальної астми, алергічного риніту та атопічного дерматиту (37 дітей із м. Запоріжжя та 36 дітей з умовно екологічно чистих районів Запорізької області). У результаті дослідження було встановлено, що концентрація прозапальних цитокінів у крові обстежених дітей була суперечливою й характеризувалась значною міжгруповою варіацією, а саме: показники медіан ІЛ-6 були вірогідно нижчими в дітей з алергічними захворюваннями з міста та області, ніж у групі здорових: 0,29 (0,23–0,54) пг/мл та 0,26 (0,14–0,40) пг/мл проти 0,60 (0,34–0,97) пг/мл. У дітей з алергічними захворюваннями з екологічно сприятливих районів Запорізької області реєструвалися найнижчі показники рівня медіан ФНП- α та, всупереч очікуванням, найвищий рівень ІЛ-8, вони становили 2,97 (2,04–4,64) пг/мл та 46,67 (32,08–53,33) пг/мл проти 5,57 (4,64–6,31) та 16,49 (11,21–25,44) пг/мл у хворих із м. Запоріжжя, що свідчило про порушення рівноваги між прозапальними цитокінами та дисбаланс імунної системи в цього контингенту обстежених. Рівні ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- α у сироватці крові є важливими додатковими імунологічними факторами, що можуть бути внесені до переліку основних лабораторних маркерів, потенційно здатних відобразити ступінь активності запального процесу у хворих на алергічні захворювання та стан їх імунної системи.

Ключові слова: алергічні захворювання, цитокіни, діти.

Вступ

Вплив різноманітних зовнішніх несприятливих факторів навколишнього середовища на повітропровідні шляхи сприяє виникненню клінічних проявів алергічних захворювань. Причому прикладною точкою дії цих факторів можуть бути епітеліальні клітини, тому що політанги активують епітеліальні клітини, в тому числі й бронхів, з утворенням та секрецією з них прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) та фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) [2, 3, 11].

Цитокіни в організмі дітей регулюють проліферацію, диференціювання та функцію клітин крові, в тому числі й клітин імунної системи. У нормі макрофаги секретують прозапальні цитокіни: ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлини α , що запускають не тільки імунну відповідь, але й запалення в цілому [6, 8, 9]. Після стимуляції ІЛ-6 продукується різними типами клітин — макрофагами, Т- та В-лімфоцитами, фібробластами, ендотеліальними, епідермальними і мікрогліальними клітинами, хондроцитами, остеоцитами, включаючи клітини Лангерганса. Суттєва роль

ІЛ-6 при системному запаленні підтверджується його підвищенням вмістом у хворих на автоімунні захворювання. Інтерлейкін-6 бере участь у завершенні диференціювання В-клітин у клітини, що секретують імуноглобуліни. Він також є фактором диференціювання для цитотоксичних Т-клітин та стимулює активність природних кілерів. ІЛ-8 опосередковує активацію та міграцію нейтрофілів, а також ініціює запальний процес при потраплянні в організм чужорідного білка — алергену. Крім того, він підвищує секреторну активність макрофагів, викликає хемотаксис еозинофілів та бере безпосередню участь у патохімічній стадії алергії [2, 10].

Фактор некрозу пухлини α має широкий спектр біологічної активності. Він належить до пірогенних цитокінів, активує клітини, що беруть участь у запальному процесі, а саме: нейтрофіли, еозинофіли, макрофаги та фібробласти. Ендотеліальні клітини у відповідь на проліферацію фактора некрозу пухлини α продукують цитокіни та експресують адгезивні молекули. Крім того, ФНП- α бере участь у регуляції експресії молекул адгезії, відповідальних за вибіркоче на-

копичення еозинофілів у вогнищі запалення, тобто є медіатором, що відповідає за розвиток пізньої фази atopічної реакції та хронізацію atopічного запалення [1, 4, 7].

Метою проведеного дослідження було визначення показників цитокінового статусу інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8 та фактора некрозу пухлини α в дітей з алергічними захворюваннями — мешканців розвинутого індустріального м. Запоріжжя та екологічно сприятливих районів Запорізької області (Приморський, Бердянський).

Матеріали та методи

Цитокіновий статус ІЛ-6, ІЛ-8 та рівень продукції ФНП- α був досліджений у 73 дітей віком від 6 до 17 років, які повністю реалізували «атопічний марш» і на момент обстеження вже страждали від бронхіальної астми, алергічного риніту та atopічного дерматиту (37 дітей із м. Запоріжжя та 36 дітей з умовно екологічно чистих районів Запорізької області). Дослідження рівнів інтерлейкінів, фактора некрозу пухлини α проводилося з використанням наборів для ІФА на аналізаторі-фотометрі SIRIO S (серійний № 435398): BioSource Human IL-8/NAP-1 ELISA (кат. № КНС0081/КНС0082, ООО «БиоТехЛаб-С»); Bender MedSystems Human IL-6 ELISA (кат. № BMS213/2, «БиоТехЛаб-С»); Bender MedSystems Human TNF- α ELISA (кат. № BMS223/4, «БиоТехЛаб-С»).

Статистична обробка даних проводилась із використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики [5]. При розподілі величин, відмінному від нормального, використовували непараметричні методи статистичного аналізу, вираховували медіани та інтерквартильні інтер-

вали, критерій Манна — Уїтні, призначений для оцінки розходжень між двома незалежними вибірками за рівнем будь-якої ознаки, кількісно вимірюваної. Статистичний аналіз здійснювали на ПЕОМ із використанням ліцензійного пакета програм Statistica for Windows 6.1.RU, серійний номер AXXR712D833214SAN5, для ПК, а також за допомогою інтегрованого інструментального середовища Excel for Windows 2007.

Результати та обговорення

Показники рівнів медіан та міжквартильного розмаху ІЛ-6 в обстежених груп дітей подані на рис. 1. У результаті проведеного дослідження ми визначили, що в дітей з алергічними захворюваннями, незалежно від місця проживання, показники ІЛ-6 були вірогідно нижчі, ніж у групі здорових: 0,29 (0,23–0,54) пг/мл — у міських хворих ($p = 0,038$) та 0,26 (0,14–0,40) пг/мл — у хворих з області ($p = 0,003$) проти 0,60 (0,34–0,97) пг/мл у здорових. Отримані результати свідчили про виснаження імунної системи в дітей з алергічним захворюваннями та порушення регуляції процесів дозрівання антитіл, що продукують В-лімфоцити, та самої продукції імуноглобулінів.

Наступний етап дослідження дав змогу встановити вірогідні відмінності щодо рівнів медіан ІЛ-8 в обстежених дітей (рис. 2). Так, найвищий рівень ІЛ-8 реєструвався в дітей з алергічними захворюваннями із Запорізької області — 46,67 (32,08–53,33) пг/мл проти 16,49 (11,21–25,44) пг/мл у хворих із м. Запоріжжя, $p = 0,000089$. Здорові діти мали рівень ІЛ-8 2,93 (1,46–4,88) пг/мл, найнижчий порівняно як з обласними ($p = 0,000001$), так і з міськими хворими ($p = 0,000001$).

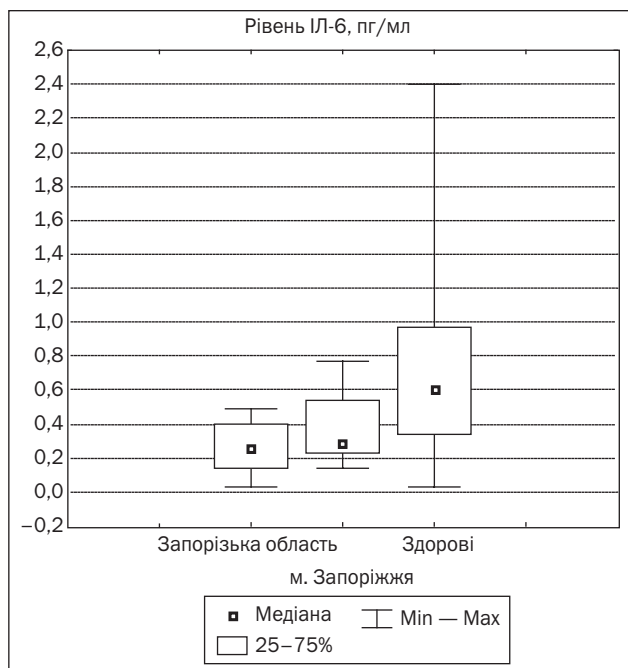


Рисунок 1. Рівень ІЛ-6 у сироватці крові дітей Запорізького регіону

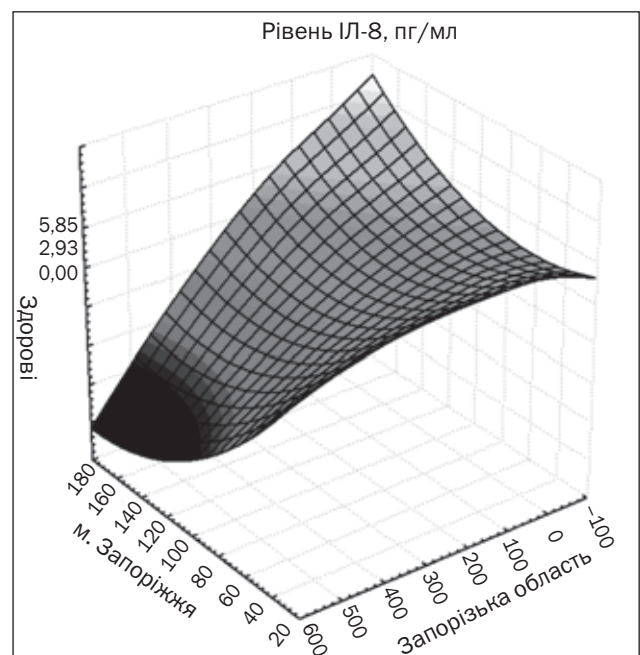


Рисунок 2. Рівень ІЛ-8 у сироватці крові дітей Запорізького регіону

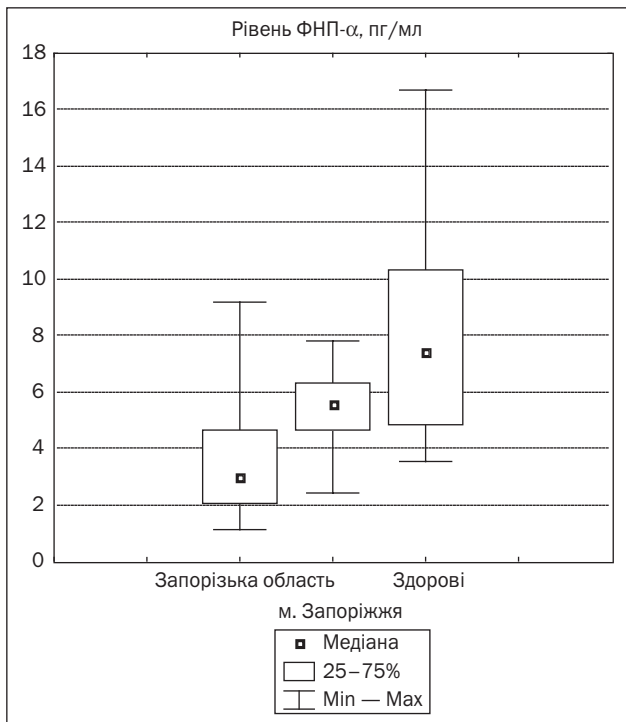


Рисунок 3. Рівень ФНП-α в дітей Запорізького регіону

Ці дані свідчать про порушення рівноваги між ІЛ-6 та ІЛ-8 та більш тяжкий клінічний перебіг алергічних захворювань у дітей, які мешкають у Запорізькій області

Фактор некрозу пухлини є одним із цитокінів, що має плейотропну активність і здатний не тільки впливати на клітини імунної системи, а й регулювати ріст, диференціювання та метаболізм різних типів клітин (у тому числі й клітин новоутворень). Умовно біологічну активність ФНП можна окреслити за трьома основними напрямками: 1) участь у запрограмованій клітинній загибелі (ініціація та стимуляція апоптозу); 2) вплив на ріст та диференціювання різних типів клітин; 3) регуляція ремоделінгу позаклітинного матриксу та експресії молекул адгезії й інтегринів. У нашій роботі найнижчі показники рівня медіан ФНП-α (рис. 3) реєструвалися у хворих з області й становили 2,97 (2,04–4,64) пг/мл проти 5,57 (4,64–6,31) у міських хворих, $p = 0,002147$. У здорових дітей рівень ФНП-α відповідав значенням 7,43 (4,83–10,32) і, всупереч очікуванням, був вірогідно вищим порівняно з групами як хворих з області ($p = 0,000055$), так і міських дітей з алергічними захворюваннями ($p = 0,011917$).

У дітей з алергічними захворюваннями повинні бути підвищені показники ІЛ-6 та ФНП-α, що відповідають за формування хронічного запалення, а в нашому дослідженні ми отримали зовсім протилежні результати, що можна трактувати як викривлену реакцію імунної відповіді внаслідок її виснаження та більш тяжкий клініч-

ний перебіг atopічного синдрому в дітей із комбінованою алергічною патологією.

Крім того були встановлені асоціативні взаємозв'язки між рівнем цитокінів, що досліджувались, у сироватці крові пацієнтів з алергічними захворюваннями. Так, простежувалися кореляційні залежності між показниками: ІЛ-6 — ФНП-α ($r = 0,47$); ІЛ-6 — ІЛ-8 ($r = 0,37$) незалежно від місця проживання, а тільки у хворих дітей із великого промислового м. Запоріжжя — між ІЛ-8 і ФНП-α ($r = 0,32$).

Висновки

Концентрація прозапальних цитокінів у крові обстежених дітей була суперечливою і характеризувалась значною міжгруповою варіацією, а саме:

1. Показники медіан ІЛ-6 незалежно від місця проживання були вірогідно нижчі в дітей з алергічними захворюваннями з міста та області, ніж у групі здорових: 0,29 (0,23–0,54) пг/мл та 0,26 (0,14–0,40) пг/мл проти 0,60 (0,34–0,97) пг/мл.

2. У дітей з алергічними захворюваннями з екологічно сприятливих районів Запорізької області реєструвалися найнижчі показники рівня медіан ФНП-α та, всупереч очікуванням, найвищий рівень ІЛ-8, що становили 2,97 (2,04–4,64) пг/мл та 46,67 (32,08–53,33) пг/мл проти 5,57 (4,64–6,31) та 16,49 (11,21–25,44) пг/мл у хворих із м. Запоріжжя, що свідчило про порушення рівноваги між прозапальними цитокінами та дисбаланс імунної системи в цього контингенту обстежених.

3. Рівні ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП-α у сироватці крові є важливими додатковими імунологічними факторами, що можуть бути внесені до переліку основних лабораторних маркерів, потенційно здатних відображати ступінь активності запального процесу у хворих на алергічні захворювання та стан їх імунної системи.

Список літератури

1. Аллергология и иммунология [Текст] / Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. — 2-е изд., исп. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2010. — 248 с.
2. Горбась В.А. Роль прозапального (ІЛ-8) та протизапального (ІЛ-4) інтерлейкіну в активності запального процесу при бронхолегеневій патології в дітей шкільного віку [Текст] / В.А. Горбась, О.І. Сміян // Здоровье ребенка. — 2009. — № 5 (20). — С. 74–77.
3. Дедов И.И. Эндокринология [Текст] / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 432 с.
4. Пухлик Б.М. Аллергология: навчальний посібник [Текст] / Б.М. Пухлик. — Вінниця: Нова Книга, 2004. — 228 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
6. Изменения в иммунной и цитокиновой системах у детей в процессе перехода их от статуса часто болеющих к больным бронхиальной астмой [Текст] / З.К. Рамазанова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2006. — Т. 8, № 2–3. — С. 210.

7. Bieber T., Novak N. New concepts of atopic dermatitis. From non-IgE-mediated via IgE-mediated to autoimmune inflammation // *Allergy Clin. Immunology Int. J. World Allergy Org.* — 2005. — Vol. 17. — P. 26-29.

8. Interleukin 3 (IL3) polymorphisms associated with decreased risk of asthma and atopy [Text] / B.L. Park [et al.] // *J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 49. — P. 517-527.

9. Horiuchi Y., Bae S., Katayama I. Nerve growth factor (NGF) and epidermal nerve fibers in atopic dermatitis model NC/Nga mice // *J. Dermatol. Sci.* — 2005. — Vol. 39. — P. 56-58.

10. German cockroach extract increases bronchial epithelial cell interleukin-8 expression [Text] / R.K. Bhat [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy.* — 2003. — Vol. 33, № 1. — P. 35-42.

11. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study [Text] / M.R. Sears [et al.] // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360 (9337). — P. 901-907.

Отримано 27.09.12 □

Шумная Т.Е.

Запорожский государственный медицинский университет

ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Резюме. Уровень продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α был исследован у 73 детей в возрасте от 6 до 17 лет, которые полностью реализовали «атопический марш» и на момент обследования уже страдали бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и атопическим дерматитом (37 детей из Запорожья и 36 детей из условно экологически чистых районов Запорожской области). В результате исследования было установлено, что концентрация провоспалительных цитокинов в крови обследованных детей была противоречивой и характеризовалась значительной межгрупповой вариацией, а именно: показатели ИЛ-6 были достоверно ниже у детей с аллергическими заболеваниями из города и области, чем в группе здоровых: 0,29 (0,23–0,54) пг/мл и 0,26 (0,14–0,40) пг/мл против 0,60 (0,34–0,97) пг/мл. У детей с аллергическими заболеваниями из экологически благополучных районов Запорожской области регистрировались самые низкие показатели уровня ФНО- α и наивысший уровень ИЛ-8, они составили 2,97 (2,04–4,64) пг/мл и 46,67 (32,08–53,33) пг/мл против 5,57 (4,64–6,31) и 16,49 (11,21–25,44) пг/мл у больных из г. Запорожья, что свидетельствовало о нарушении равновесия между провоспалительными цитокинами и дисбалансе иммунной системы у этого контингента обследованных. Уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови являются важными дополнительными иммунологическими факторами, которые могут быть внесены в перечень основных лабораторных маркеров, потенциально способных отображать степень активности воспалительного процесса у больных с аллергическими заболеваниями и состояние их иммунной системы.

Ключевые слова: аллергические заболевания, цитокины, дети.

Shumna T.Ye.

Zaporizhya State Medical University, Zaporizhya, Ukraine

CHARACTERIZATION OF CYTOKINE STATUS OF CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES

Summary. The level of production of proinflammatory cytokines such as IL-6, IL-8 and TNF- α was studied in 73 children aged 6 to 17 years, which fully implement the «atopic march» and at the time of the survey were already suffering from bronchial asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis (37 children of Zaporizhya and 36 children from the conditionally environmentally friendly areas of Zaporizhya region). The study found that the concentration of proinflammatory cytokines in the blood of the children surveyed were inconsistent and characterized by a significant between-group variation, namely the performance of IL-6 were significantly lower in children with allergic diseases of the city and the region than in the healthy group: 0.29 (0.23–0.54) pg/ml and 0.26 (0.14–0.40) pg/ml vs 0.60 (0.34–0.97) pg/ml. In children with allergic diseases of environmentally friendly area of Zaporizhya region the lowest level of the PNP- α and the highest level of IL-8 were recorded: 2.97 (2.04–4.64) pg/ml and 46.67 (32.08–53.33) pg/ml vs 5.57 (4.64–6.31) and 16.49 (11.21–25.44) pg/ml in patients from Zaporizhya, indicating the imbalance between proinflammatory cytokines and immune system imbalance in this cohort of patients. IL-6, IL-8 and the PNP- α levels in blood serum are important additional immunological factors that may be included into the list of basic laboratory markers that could potentially reflect the degree of inflammatory activity in patients with allergic diseases and the state of their immune system.

Key words: allergic diseases, cytokines, children.