

тинному рівні у хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня розвитку з використанням амізону в поєднанні з ліпофлавоном, які позитивно впливають на всі етапи експресії генів, особливо на епігенетичні модифікації хроматину, що детермінують його транскрипційну активність. Матеріальну основу таких модифікацій складають метилювання цитозинових основ ДНК, ковалентні перетворення пістонів у складі хроматину [7, 13]. Лікарські препарати, які впливають на функцію транскрипційно-трансляційного апарату клітин, діють переважно через епігенетичні модифікації хроматину, які мають тривалий позиційний ефект у геномі й що найважливіше – є зворотними.

### Висновки

1. Розвиток ГП загостреного перебігу II ступеня розвитку супроводжується суттєвим порушенням клінічних показників стану тканин пародонту у взаємозв'язку з підвищенням рівня ТБК-активних продуктів у крові, збільшенням активності ЦП й зменшенням насичення трансферину крові залізом, а також порушенням процесів реалізації спадкової інформації на клітинному рівні (зменшенням ІХ, ЯІ та збільшенням кількості МЗЯ), незалежно від статі та зниженням індексу СХ в жінок та зростанням його в чоловіків.

2. Комплексне лікування пацієнтів на ГП загостреного перебігу II ступеня з використанням амізону всередину, композиції амізон-етоній-силлард-П та ліпофлавоно місцево сприяло поліпшенню клінічного стану та позитивній динаміці ПОЛ-АОЗ, посиленню всіх етапів транскрипційно-трансляційного апарату клітин, дозволило забезпечити тривалу клініко-рентгенологічну ремісію впродовж 12 місяців у 76,2% випадків проти 47,4% у контролі.

3. Отримані результати щодо покращення клінічних, біохімічних, цитогенетичних показників хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня розвитку суттєво доповнюють традиційну схему терапії, патогенетично обґрунтовують доцільність використання досліджуваних препаратів у комплексній терапії даної патології.

**Перспективи подальших досліджень** полягатимуть у поглибленому вивченні кореляційних зв'язків між показниками ПОЛ-АОЗ та цитокінового профілю крові при генералізованому пародонтиті.

### Література

1. Антиоксидантна система захисту організму / І.Ф. Беленічев, Ю.І. Губський, Е.Л. Левицький [та ін.] // *Соврем. пробл. токсико-*

*логии.* – 2000. – № 3. – С. 24-31.

2. Борисенко А.В. Эффективность применения композиции амізон-метронидазол в комплексной терапии генерализованного пародонтита / А.В. Борисенко, Л.И. Тивоненко // *Современная стоматология.* – 2003. – № 3. – С. 20-23.

3. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: метод. рекомендації / Н.П. Максютіна, О.О. Мойбенко, О.М. Пархоменко [та ін.] — К., 2000. — 13 с.

4. Вплив кверцетину на структуру і властивості фосфоліпідного бішару ліпосом / Г.Г. Горюшко, Г.С. Григор'єва, Н.Ф. Коханович, О.В. Величко // *Досягнення біології та медицини.* – 2005. – № 2 (6). – С. 62-65.

5. Данилевский Н.Ф. Распространенность основных стоматологических заболеваний и состояние гигиены полости рта у населения различных регионов Украины (по обрачаемости) / Н.Ф. Данилевский, Л.Ф. Сидельникова, А.Г. Ткаченко // *Современная стоматология.* – 2003. – № 3 (23). – С. 14-16.

6. Курякина Н.В. Заболевания пародонта. / Н.В. Курякина, Т.Ф. Кутепова. – М.: Медицинская книга. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 250 с.

7. Лебедев И.Н. Эпигенетические аспекты безопасности вспомогательных репродуктивных технологий / И.Н. Лебедев, В.П. Пузырев // *Генетика.* – 2007. – Т. 43, № 9. – С. 1157-1171.

8. Ліпосомальний кверцетин при експериментальному променевому ураженні у мишей – радіопротекторна дія / О.В. Стефанов, Л.М. Шеремета, Я.С. Гудивок [та ін.] // *Ліки.* – 2006. – № 1-2. – С. 48-51.

9. Машенко И.С. Клинико-микробиологический и иммунологический статус генерализованного катарального гингивита и его коррекция / И.С. Машенко, А.В. Самойленко, Т.А. Пиндус // *Вісник стоматології.* – 2006. – № 1. – С. 46-50.

10. Мюллер Х.-П. Пародонтология: пер. с нем. / Х.-П. Мюллер. – Львов: ГалДент, 2004. – 256 с.

11. Перова А.И. Влияние комплексных лецитиновых препаратов на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в ротовой жидкости у больных генерализованным пародонтитом / А.И. Перова // *Вісник стоматології.* – 2001. – № 1. – С. 23-25.

12. Попова О.І. Клінічна ефективність комбінації амізону з пробіотиком у комплексному лікуванні герпетичної інфекції порожнини рота / О.І. Попова // *Современная стоматология.* – 2006. – № 4. – С. 83-85.

13. Janisch R. Epigenetic regulation of gene expression / R. Janisch, A. Bird // *Nature Genetics.* – 2003. – Vol. 17. – P. 142-146.

14. Soloviev A.I. Saline containing phosphatidylcholine liposomes possess ability to restore endothelial function damaged resulting from i-irradiation / A.I. Soloviev, A.V. Stefanov, S.V. Tishkin // *J. of Physiol. and Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53, №4. – P.701-712.

Одержано 10.09.2012 року.

УДК 613.955+616-08.

## РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ФОРМУВАННІ ВАРІАНТУ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Литвинець Л.Я., Синовєрська О.Б.

*Івано-Франківський національний медичний університет*

## THE ROLE OF CYTOKINE STATUS DISTURBANCES IN FORMING PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Lytvynets L.Ya., Synoverska O.B.

*Ivano-Frankivsk National Medical University*

**Резюме.** Проаналізовано особливості цитокінового статусу (вміст ІЛ-4 та ІЛ-6) у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від її контрольованості. Показано, що при бронхіальній астмі спостерігається цитокіновий дисбаланс, який проявляється значним збільшенням рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-6) та зниженням протизапальних (ІЛ-4). Встановлено, що характер змін рівня цитокінового профілю залежить від ступеня контрольованості захворювання: найвищий рівень сироваткового ІЛ-4 зустрічається при неконтрольованій, а підвищений вміст ІЛ-6 при збереженому рівні ІЛ-4 – при контрольованій бронхіальній астмі. Детерміновано роль цитокінопоередкового

механізму в патогенезі бронхіальної астми у дітей. Отримані дані доцільно використовувати у медичній практиці в ролі біомаркерів активності та тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, цитокіни ІЛ-4, ІЛ-6.

**Summary.** The characteristics of cytokine status (the content of IL-4 and IL-6) in serum of children with asthma, depending on its controllability have been analyzed. It has been shown that asthma is accompanied by cytokine imbalance that is characterized by a significant increase of pro-inflammatory cytokines level (IL-6) and decrease of anti-inflammatory cytokines (IL-4). It has been found that the nature of changes in the cytokine profile depends on the degree of the disease controllability: the highest level of serum IL-4 occurs at NKBA, an increased amount of IL-6 levels in extant IL-4 level – at KBA. The role of the cytokine-mediate mechanism in pathogenesis of asthma in children has been determined. The obtained data can be used in medical practice as biomarkers of activity and severity of asthma in children.

**Key words:** bronchial asthma, children, cytokines IL-4, IL-6.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** За останнє десятиріччя спостерігається чітка світова тенденція до зростання поширеності алергічних захворювань у цілому та бронхіальної астми (БА), зокрема [2, 8]. Згідно із статистичними даними ВООЗ, на сьогодні налічується близько 300 млн. людей, котрі страждають на БА, причому значну частку пацієнтів складають діти [4, 15]. В сучасних умовах одним із ключових аспектів роботи практичного алерголога повинні стати пошук причини алергії, профілактика виникнення клінічної симптоматики і сповільнення її прогресування, а не просто симптоматична терапія з метою купування проявів алергії [2, 4, 8, 9].

Доведено, що в основі виникнення БА, як хронічного запального захворювання дихальних шляхів, асоційованого із різними структурними змінами їх стінок, гіперреактивністю і обструкцією бронхів, у дітей лежать механізми імунологічної недостатності, зумовлені конституційними особливостями, шкідливим впливом ксенобіотиків та інших негативних факторів оточуючого середовища. Постійна антигенна стимуляція за таких умов призводить до виснаження резервів імунної системи та гіперстимуляції патогенетично значимих механізмів розвитку і прогресування тяжкості БА [4, 11, 12, 13, 14].

Встановлено, що роль запальних механізмів, як рушійної сили в розвитку хвороби, сьогодні не обмежена лише інфекційними захворюваннями [2, 6, 8]. Доведено, що регуляція імунологічних реакцій також в певній мірі забезпечується біологічно дією цитокінів, що індукують розвиток адекватної відповіді на патоген та забезпечення його локалізації і ліквідації з подальшим відновленням ушкодженої структури тканини, де проходила запальна реакція [1, 3, 4, 6, 11].

За даними багатьох досліджень, у хворих із БА наявні порушення в імунній системі [3, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Втім, їхні характеристики, стійкість і вплив на розвиток та прогресування захворювання вивчені недостатньо. Для глибокого розуміння механізмів розвитку та удосконалення існуючих методів лікування необхідно визначити участь запального компонента, зокрема, цитокінів у регуляції імунної відповіді та вираженості неспецифічної резистентності при БА у дітей.

**Метою** дослідження було вивчення особливостей продукції прозапального (ІЛ-6) та протизапального (ІЛ-4) цитокінів у дітей, хворих на БА різного ступеня контрольованості.

### Матеріали і методи

Обстежено 87 дітей віком від 10 до 18 років, хворих на БА, які лікувалися в алергологічному відділенні ОДКЛ м. Івано-Франківська. Діагноз БА верифікували згідно з Протоколом діагностики і лікування бронхіальної астми у дітей (№ 767 від 27.12.2005 р.) За результатами застосування астма-тест контролю щодо рівня контрольованості БА, діти були розподілені наступним чином: 27 (31,0%) – із контрольованою (КБА), 38 (44,0%) – із частково контрольованою (ЧКБА), та 22 (25,0%) – із неконтрольованою бронхіальною астмою (НКБА). Контрольну групу склали 10 практично здорових дітей аналогічного віку.

Концентрацію цитокінів (ІЛ-6 та ІЛ-4) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на апараті "STAT-Fax 303 Plus" (США) з використанням тест-систем виробництва "Diacolone" (Франція) у відповідності з інструкціями виробника.

Отримані результати оброблені за допомогою програмного продукту "MedStat" (Україна) з використанням описових статистик та кореляційного аналізу [5, 7].

### Результати та їх обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у всіх пацієнтів, хворих на БА, спостерігається дисбаланс в цитокіновому статусі, що в значній мірі визначається ступенем контрольованості захворювання (табл. 1).

Так, у хворих із КБА відзначали вірогідне ( $p_N < 0,05$ ) підвищення сироваткового вмісту ІЛ-6 при збереженому рівні ІЛ-4.

У пацієнтів, які страждають на ЧКБА, встановлено достовірне збільшення рівня ІЛ-6 у порівнянні із групою здорових ( $p_N < 0,001$ ) та пацієнтів із КБА ( $p < 0,05$ ) при одночасному зменшенні сироваткового рівня протизапального ІЛ-4 ( $p_N < 0,05$ ).

У дітей, хворих на НКБА, вміст ІЛ-6 був підвищеним, порівняно із нормальним ( $p_N < 0,001$ ), проте незначно відрізнявся від показників пацієнтів із ЧКБА, що зумовлено, на наш погляд, призначенням вищих доз інгаляційних глюкокортикостероїдних препаратів, а також виснаженням імунних механізмів запалення у цієї категорії пацієнтів. При цьому, рівень ІЛ-4 у дітей із НКБА, становлячи  $(21,05 \pm 0,27)$  пг/мл, вірогідно перевищував не лише аналогічний у здорових ( $p_N < 0,05$ ), але й такий у дітей із КБА ( $p < 0,05$ ). Такі зміни вказують на високу інтенсивність запального процесу при одночасній вираженій сенсibiliзації організму та напруженості неспецифічних факторів захисту у дітей із НКБА.

Встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку високого ступеня ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,05$ ) між вмістом у сироватці крові ІЛ-6 та тяжкістю перебігу БА у дітей.

Таким чином, підвищений вміст прозапального при збереженому рівні протизапального цитокінів в сироватці крові хворих на КБА відображає початкові запальні зміни у бронхіальному дереві, коли слизова оболонка ще не повністю втратила свої захисні властивості та відсутня постійна персистенція бактеріальної інфекції.

У дітей із ЧКБА активація прозапальних цитокінів може бути пов'язана із переважно тривалою персистенцією бактеріальної інфекції та відносно частішими загостреннями вірусно-бактеріальної етіології. При цьому, зниження вмісту ІЛ-4 у дітей із ЧКБА може свідчити про виснаження компен-

**Таблиця 1.** Вміст цитокінів у сироватці крові здорових та дітей із різним ступенем контрольованості БА (M±m)

Показник, пг/мл	НКБА <sup>1</sup> (n=22)	ЧКБА <sup>2</sup> (n=38)	КБА <sup>3</sup> (n=27)	p <sup>1-2</sup>	p <sup>1-3</sup>	p <sup>2-3</sup>	Здорові (n=10)
ІЛ-6	25,49±1,54	13,72±0,34	5,30±0,23	* ^	* ^	*	3,59±0,11
ІЛ-4	21,21±0,55	18,45±0,28	11,46±0,39		* ^	*	11,15±0,84

Примітки: \* - вірогідність відмінності у порівнянні із здоровими ( $p < 0,05$ ); ^ - достовірність різниці між показниками у пацієнтів із різним ступенем контрольованості БА ( $p < 0,05$ )

саторних протизапальних механізмів імунної системи та недостатню протизапальну відповідь.

Максимальний рівень сироваткового ІЛ-4, що має місце при НКБА, є проявом вираженого алергічного компоненту в патогенезі розвитку захворювання у цієї категорії пацієнтів та вказує на Th2-механізм алергічного запалення, який переключує синтез ІgG та ІgM в В-лімфоцитах на синтез ІgE, і таким чином суттєво впливає на тяжкість перебігу БА [4, 6, 9, 12]. При цьому, вірогідне зростання рівня прозапального цитокіну (ІЛ-6) у дітей із НКБА призводить до індукції синтезу інших прозапальних цитокінів, у тому числі і TNF- $\alpha$ , та визначає ступінь і вираженість запального процесу, розвиток проліферативної стадії запалення та ремоделювання бронхів [6, 12, 13, 14]. Можна вважати, що максимально виражені зміни в цитокиновому статусі у пацієнтів із НКБА визначаються мультифакторіальним генезом цієї клінічної форми і детермінують вираженість клінічної симптоматики та ступінь резистентності до терапії у таких пацієнтів.

### Висновки

1. Хронічне системне запалення при БА забезпечується участю про- (ІЛ-6) та протизапальних (ІЛ-4) цитокінів, що визначають порушення загальних і локальних адаптаційних захисних механізмів у системі бронхолегеневого захисту і реактивності організму.

2. Виявлені порушення цитокинового профілю залежать від ступеня контрольованості БА і чітко прогресують у міру зростання тяжкості захворювання.

3. Особливості цитокинового статусу можуть слугувати додатковим діагностичним критерієм для визначення тяжкості перебігу у дітей з різними фенотипами БА.

### Перспектива подальших досліджень

Проведене дослідження індукує необхідність подальших наукових розробок для індивідуалізації та удосконалення лікувальних програм та пошуку нових фенотип-специфічних методів реабілітації дітей із БА з орієнтацією на патогенетичні особливості різних варіантів захворювання.

### Література

1. Бичкова С. А. Роль цитокінів в прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень / С. А. Бичкова, Н. Г. Бичкова // Імунологія та алергологія: наука і практика.- 2012.- № 1.- С. 149-151.

2. Геппе Н. А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL / Н. А. Геппе, В. А. Ревякина // Пульмонология и аллергология.- 2008.- №1.- С. 60-68.

3. Драннік Г. М. Рівень прозапальних цитокінів в спермальній плазмі хворих на хронічний абактеріальний простатит / Г. М. Драннік, І. І. Горпинченко, Т. В. Порошина і ін. // Імунологія та алергологія: наука і практика.- 2012.- №1.- С. 145-149.

4. Ласиця О. Л. Алергологія дитячого віку / О. Л. Ласиця, Т. С. Ласиця, С. М. Недільська.- Київ: Книга плюс, 2004. – 368 с.

5. Лях М. Ю. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. М. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко / Донецк: 2006. – 211 с.

6. Масюк В. С. Современные вопросы эпидемиологии и патогенеза аллергии и атопии у детей и подростков / В. С. Масюк, О. Г. Хурцилава // Педиатрия.- 2008, Т. 81.- № 4.- С. 112-115.

7. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун.- М.: Современные медицинские технологии, 2006.- 541 с.

8. Рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA), пересмотр 2009 г. / Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.- 2010.- № 5-6 (34-35).- С. 56-63.

9. Уманец Т. Р. Бронхиальная астма и фенотипы свистящих хрипов у детей / Т. Р. Уманец, В. Ф. Лапшин // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.- 2010.- №2.- С. 66-69.

10. Фархутдинов У. Р. Эффективность иммунокорректирующей терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких / У. Р. Фархутдинов, Ш. У. Фархутдинов // Пульмонология.- 2008.- №5.- С. 66-70.

11. Хаитов Р. М. Иммунология локального и системного воспаления / Р. М. Хаитов / Алергологія і імунологія.- 2006.- № 5.- С. 6-7.

12. Чернушенко Е. Ф. Иммуные механизмы развития бронхиальной астмы / Е. Ф. Чернушенко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.- 2008.- № 4(15).- С. 45-49.

13. Чоп'як В. В. Лекції з клінічної імунології для практичних лікарів / В. В. Чоп'як, Г. О. Потьомкіна, А. М. Гаврилук // Львів, 2010.- 226 с.

14. Bush A. How Phenotypic Differences between Pediatric and Adult Asthma / A. Bush, A. Menzies // Amer.Thorac. Soc.- 2009.- Vol. 6.- P. 712-719.

15. Global strategy for asthma management and prevention / National Institute of health. National Heart, Lung and Blood Institute. – Update, 2009.- 112 p.

Одержано 03.09.2012 року.