

УДК. 578.76:616.21

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ В ДИНАМІЦІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ РІЗНОЇ НОЗОЛОГІЇ

Маркова Х.В., Коляда Т.І., Єгошина В.О.,
Атгіков В.Є., Нестеренко А.М., Бруснік С.В.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.
Мечникова НАМН України»
м. Харків

Робота виконана відповідно науковому напрямку праці ввіділу клінічної імунології та алергології Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України» за темою «Функціональний стан імунної системи та роль індигенної мікрофлори при хронічних гіперпластичних захворюваннях верхніх дихальних шляхів (№ держреєстрації 0111U004735).

Вступ

У тривало і часто хворіючих пацієнтів захворювання лімфоглоткового кільця діагностуються у 50% випадків. Збільшення глоткової мигдалини призводить до порушення носового дихання, зниження слуху, хрипіння, частих простудних захворювань і супроводжується розвитком хронічного запалення [2, 4].

Незважаючи на велику кількість наукових досліджень, присвячених проблемі запальних захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ) різної нозології, у теперішній час відсутня єдина думка про патогенетичні механізми розвитку даних захворювань.

Дослідження динаміки та особливостей системної реакції імунної системи на різні типи інфекційних та неінфекційних чинників при хронічних гіперпластичних захворюваннях верхніх дихальних шляхів (ХГЗВДШ) дозволить виявити певний спектр імунологічних критеріїв, корисних для диференційної діагностики в межах цієї групи захворювань та підвищити ступінь адекватності терапевтич-

Таблиця 1. Показники деяких цитокінів у хворих на запальні процеси ВДШ різної нозології

Показники	Групи хворих				
	Контроль (n=17)	Тонзиліт (n=19)	Фарингіт (n=14)	Аденоїдит (n=12)	Поліпоз (n=15)
ІЛ-8 (пг/мл)	2,43±0,37	16,14±3,01*	14,14±2,99*	28,33±3,71*	29,31±3,82*
ІЛ-10 (пг/мл)	1,17±0,12	2,12±0,61*	2,55±0,29*	2,93±1,07*	2,97±1,09*
ИФН – γ (пг/мл)	192±55	237±55	245±57	261,3±63	259±59

* - статистично достовірно по відношенню до групи контролю при $p < 0,05$.

З отриманих даних видно, що при запальному процесі ВДШ, незалежно від нозологічної форми, відбувається вірогідне збільшення рівню ІЛ-8. При цьому, найбільше підвищення вироблення цю-

ної тактики ведення пацієнтів з цією патологією [7, 11]. У зв'язку з цим метою даної роботи стало дослідження рівню деяких цитокінів в сироватці крові хворих на запальні процеси ВДШ різної нозології в динаміці.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом дослідження були хворі з загостренням хронічних запальних процесів в носоглотці (110 хворих).

Хворі з загостренням хронічних запальних процесів в носоглотці лікувалися у отоларингологічному відділенні Обласної клінічної лікарні м. Харкова. Нами були обстежені пацієнти з наступними хворобами: ларингіт, етмоїдит, тонзиліт, гайморит, фарингіт, риніт, ріносинусит, аденоїдит, поліпоз. Формулювання діагнозу проводили по матеріалах [1]. А також була обстежена контрольна група відносно здорових людей (17 людей).

Вік обстежених був у межах від 19 до 45 років. Пацієнти всіх досліджених груп проходили імунологічне обстеження при потраплянні до лікарні та через два тижня повторно для дослідження динаміки патологічного процесу.

Результати патоморфологічних досліджень були надані лікарями лор відділення Обласної клінічної лікарні.

Концентрації цитокінів в сироватці крові хворих оцінювали використовуючи імуноферментні тест - системи фірми "Вектор-Бест" (Росія) за допомогою імуноферментного аналізатору Stat-Fax (США) згідно з інструкціями, що додаються до тест-систем.

Результати та обговорення

Активация цитокінів відбувається після взаємодії рецепторів як з мікробними компонентами, так і з іншими агресивними етіологічними чинниками. Тому, нами був досліджен зміст деяких цитокінів в сироватці крові хворих на запальні процеси ВДШ різної нозології (табл. 1).

го цитокіну спостерігається при аденоїдиті та поліпозі, що можливо пов'язано з більш виразними гіперпластичними змінами в носоглотці в порівнянні з іншими нозологічними групами. Так, у хворих з аденоїдитом та поліпозом спостерігався максималь-

ний рівень цього цитокину ($28,33 \pm 3,71$ та $29,31 \pm 3,82$ відповідно) в порівнянні з клінічно здоровими пацієнтами ($2,43 \pm 0,37$).

Слід зазначити, що ІЛ-8 (він же CXCL8) виконує функції хемоатрактанту та інгібітору апоптозу для нейтрофілів [6, 11], що у сукупності з суттєвим зростанням рівня ІЛ-6 на тлі бактеріальної інфекції, також може бути важливим елементом в процесі індукованого респіраторними інфекціями прогресування хронічного запалення [9].

Представляє інтерес той факт, що наше дослідження виявило підвищення не тільки ІЛ-8, а також і ІЛ-10 у всіх груп хворих в порівнянні із здоровими особами (див. табл. 1), що істотно впливає на загальний стан організму, відбитий в змінах з боку системного імунітету.

Підвищення рівню ІЛ-8 і ІЛ-10 призводить до розбалансування їх регуляції та розвитку патології. Це, в свою чергу, може викликати

гіперактивацію ланок місцевого імунітету. Вивчення внеску цитокинів при захворюванні органів верхніх дихальних шляхів дозволяє виявити чинник етіопатогенеза цих захворювань.

Що стосується результатів досліджень змін рівню ИФН – γ при запальних процесах ВДШ, помітно, що у хворих різних нозологічних груп (аденоїдит – $261,3 \pm 63$; поліпоз – 259 ± 59 тонзиліт – 237 ± 55 ; фарингіт – 245 ± 57) спостерігається деяке підвищення рівню цього показнику в порівнянні з контрольними значеннями (192 ± 55) (див. табл. 1), але відмінності незначні.

Для дослідження течії запального процесу, нами було проведено повторне обстеження хворих через два тижня після першого обстеження. Так, показники рівню деяких цитокинів у хворих на запальні процеси ВДШ різної нозології в динаміці представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Показники деяких цитокинів у хворих на запальні процеси ВДШ різної нозології через два тижня після потрапляння до лікарні

Показники	Групи хворих				
	Контроль (n=17)	Тонзиліт (n=19)	Фарингіт (n=14)	Аденоїдит (n=12)	Поліпоз (n=15)
ІЛ-8 (пг/мл)	$2,43 \pm 0,37$	$12,55 \pm 1,21^*$	$11,14 \pm 1,09^*$	$16,33 \pm 2,71^*$	$17,31 \pm 2,32^*$
ІЛ-10 (пг/мл)	$1,17 \pm 0,12$	$7,02 \pm 1,01^*$	$6,55 \pm 1^*$	$15,03 \pm 2,09^*$	$14,77 \pm 2,07^*$
ИФН – γ (пг/мл)	192 ± 55	217 ± 37	225 ± 33	$241,3 \pm 53$	239 ± 49

* - статистично достовірно по відношенню до групи контролю при $p < 0,05$.

З таблиці видно, що в динаміці запального процесу у хворих всіх нозологічних груп відбувається значне підвищення концентрації ІЛ-10 та деяке зниження ІЛ-8 і ИФН – γ . При цьому, у хворих з тонзилітом та фарингітом спостерігалось підвищення рівню ІЛ-10 приблизно в 3 рази порівняно з даними першого обстеження хворих, тоді як при аденоїдиті та поліпозі – в 5 разів (див. табл. 1, табл. 2). Приблизно в 10 разів для хворих на тонзиліт та фарингіт і в 12 разів – для груп хворих з аденоїдитом та поліпозом відбувалися підвищення показників в порівнянні з контрольними значеннями (див. табл. 2). Статистично вірогідних відмінностей рівню цього цитокину (ІЛ-10) між групами хворих на тонзиліт і фарингіт не спостерігалось, так як і між групами з аденоїдитом та поліпозом. Зниження рівню ІЛ-8 у хворих на тонзиліт та фарингіт відбувалося в 1,25 рази після лікування (див. табл. 1, табл. 2) та в 4,8 – в порівнянні із здоровими особами (див. табл. 2). Стосовно даних показників ИФН – γ при повторному обстеженні хворих всіх нозологічних груп, можна сказати, що зниження хоча і відбуваються, але незначні і статистично не відмінні. Крім того, показники концентрації цього цитокину (ИФН – γ) статистично не вірогідно відрізняються як від контрольних значень, так між собою як при першому обстеженні так і в динаміці (див. табл. 1, табл. 2).

Цікавим є той факт, що при дослідженні динаміки запального процесу хворих на всі обрані но-

зологічні групи захворювань, спостерігається зміна співвідношення цитокинів ІЛ-10 / ИФН – γ в бік збільшення концентрації ІЛ-10.

При розгляді ролі цитокинів, необхідно відзначити, що спрямованість патологічного процесу визначається не лише підвищенням або зниженням рівня окремих цитокинів. Саме визначення співвідношення цитокинів із різним біологічним спектром дії, тобто міри розбалансування цитокинової системи, дає можливість прогнозувати характер течії і результат захворювання.

Як відомо [15], під дією специфічних антигенів відбувається диференціація Т - хелперів на дві субпопуляції Th1 і Th2, які різняться за антигенами головного комплексу гістосумісності, а також за спектром цитокинів, що вони виділяють. Так, Th1 клітини виділяють ІЛ-2, ФНП- α , ИФН, які стимулюють процеси клітинного імунітету. Клітини Th2 виділяють ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, які гальмують реакції клітинного імунітету і сприяють індукції синтезу антитіл. Цитокини Th1 і Th2 знаходяться в антагоністичних відносинах [8]. Існує думка, що Th2 цитокини блокують реакції клітинного імунітету [13].

Аналізуючи отриманні данні, ми виявили закономірність, яка полягає в тому, що при запальних процесах ВДШ відбувається порушення дисбалансу ІЛ-10 / ИФН – γ . При аденоїдиті та поліпозі патологічні зміни відбуваються на тлі збільшення рівню ІЛ-10 з одночасним зменшенням вмісту ИФН – γ . При фарингіті та тонзиліті такі зміни вигляда-

ють менш виразно. Такий розвиток подій при аденоїдиті та поліпозі, можливо, пов'язаний з виникненням дисбалансу імунологічного потенціалу організму у зв'язку із порушенням системи функціонування Th1 та Th2 клітин та виникненням антагоністичних співвідношень про- та протизапальних цитокінів. Це, з великою вірогідністю, може вказувати на те, що переважний розвиток гіперпластичного процесу, як при аденоїдиті, так й при поліпозі в порівнянні з змінами при фарингіті та тонзиліті пов'язаний з виникненням імунологічного дисбалансу у бік збільшення рівню IL-10 та зменшення концентрації IFN- γ .

IL-10 володіє багатьма протизапальними властивостями, включаючи здатність пригнічувати лихоманку, продукується Т-клітинами (Th2) і може розглядатися як антагоніст ряду інших цитокінів. Він пригнічує продукцію всіх прозапальних цитокінів, інтерферону, проліферативну відповідь Т-клітин на антигени і мітогени, а також пригнічує секрецію активованими моноцитами IL-1 b, TNF (чинник некрозу пухлини) і IL-6 [5]. Основні клітини-продуценти IFN- γ — Т-лімфоцити, його основна функція гамма-інтерферону — імунорегуляція, включаючи активацію макрофагів, посилення Th1-відповіді, індукцію експресії антигенів головного комплексу гістосумісності типу II на антигенпрезентуючих клітках і ін. [10] Також як і інші інтерферони, IFN- γ проявляє противірусну і антипроліферативну активність [6, 14].

IL-10 як протизапальний цитокін здійснює контроль за ефектами прозапальних цитокінів в тому числі і IFN- γ . Він пригнічує транскрипцію генів прозапального цитокіну IFN- γ в клітинах-продуцентах, підсилює утворення розчинних рецепторів і за допомогою down-регуляції знижує щільність прозапальних рецепторів на клітинах [6].

Все вищевикладене свідчить про те, що баланс між прозапальними і протизапальними цитокінами є важливим моментом в регуляції запальної реакції, і від нього багато в чому залежить характер перебігу аденоїдитів та поліпозів і результат цих хвороб. Багато дослідників вважають [3, 8, 9, 11], що цитокиновий дисбаланс є основою для розвитку хронічних запальних захворювань. Таким чином, баланс цитокінів в запальний період визначає подальшу форму імунної відповіді, чи буде це переважно клітинна або гуморальна імунна відповідь.

Висновки

1. При запальних процесах ВДШ незалежно від нозологічної форми (тонзиліт, фарингіт, аденоїдит, поліпоз), відбувається вірогідне збільшення рівню IL-8 та IL-10, а також незначне підвищення рівню IFN- γ в порівнянні з контрольними значеннями.
2. В динаміці запального процесу у хворих всіх нозологічних груп (тонзиліт, фарингіт, аденоїдит, поліпоз) відбувається значне підвищення концентрації IL-10 та зниження IFN- γ і IL-8.
3. Порушення дисбалансу IL-10 / IFN- γ в бік збільшення рівню IL-10 з одночасним зменшенням вмісту IFN- γ більш виразне при аденоїдиті та

поліпозі порівняно з групами хворих на фарингіт та тонзиліт.

Перспективи подальших досліджень: Дослідження стану імунної системи пацієнтів з атрофічними та гіпертрофічними запальними процесами для з'ясування ролі рівню та співвідношення різних цитокінів в розвитку захворювання в той чи інший бік запального процесу. Знаходження ефективної імунокорегуючої терапії.

References

1. An order of Ministry of health care of Ukraine № 181 from 24.03.2009 "About claim of medical care protocols in speciality "otolaryngology". [Text] // Kyiv. – 2009.
2. Borzov, B. S. Adenoids [Text]: study guide for interns, clinical trainees, student doctor of FPPO [] UMO / B. S. Borzov, E. V. Lopatin // Ivanovo, 2003. – 64 p.
3. Brandtzaeg, P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know [Text] / P. Brandtzaeg // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2003. – Vol. 67. – Suppl. 1. – P. 69-76.
4. Bykova, V. P. The IV International symposium «Amygdale and adenoids» [Text] / V. P. Bykova, G. Z. Piskunov // Russian rhinology. – 2000. – № 1. – P. 43-45.
5. Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics [Text] / Ed C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Brunz // Elsevier. New Delhi, 2006. – 2412 p.
6. Galaktionov, V. G. Immunologiya [Text] / V. G. Galaktionov // M.Academy, 2004. – 520 p.
7. Karaulov, A. V. Clinical immunology [Text] / A. V. Karaulov // M: Medical information agency, 1999. – 650 p.
8. Kozlov, V. A. Cytokine system: theoretical and clinical aspects / V. A. Kozlov, S. V. Sennikova // Novosibirsk: Science, 2004. – 323 p.
9. Markelova, E. V. Pathogenetic role of the in system cytokine changes at infectious-inflammatory diseases [Text] / E. V. Markelova, A. V. Kostyushko, V. E. Krasnikov // Pacific Ocean medical journal. – 2008. – № 3 - P. 24–29.
10. Nikulin, B.A. Estimation and correction of immune status [Text] / B. A. Nikulin // M.: Geotar-media, 2007. – 301 p.
11. Novikov, D. K. Estimation of immune status [Text] / D. K. Novikov, V. A. Novikova // Moscow-Vitebsk, 1996. – 282 p.
12. Sapin, M.P. Human immune system [Text] / M.P. Sapin, L.E. Etingen // Medicine, 1995. – 304 p.
13. Shushlyapina, N. O. Immunological features of participants in emergency clean-up after the Chernobyl nuclear accident with chronic atrophy pharyngitis [Text] / N. O. Shushlyapina // Materials of V scientific practical conference, devoted to 110-th anniversary of Kharkiv regional clinical hospital. - Kharkiv, 2006. – P. 75-76.
14. Stinich, O. A. Changing in the parameters of immune system and interferon of children with thymus hyperplasia and obstructive bronchitis [Text] / thesis

abstract for nomination of scientific degree of Ph. D. in medical sciences. – 14.03.08, “immunology and allergology”. – Kyiv. - 2003. – 22 p.

15. Zhuravlev, A. S. Immune status features in participants in emergency clean-up after the Chernobyl nuclear accident with chronic pharyngitis in a long-term period [Text] / A. S. Zhuravlev, N. O. Shushlyapina, T. I. Kolyada // The Journal of ear, nose and throat diseases. - 2006. - № 2. - P. 39 – 44.

УДК. 578.76:616.21

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФІЛЮ В ДИНАМІЦІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ РІЗНОЇ НОЗОЛОГІЇ

Маркова Х.В., Коляда Т.І., Єгошина В.О., Аттіков В.Є., Нестеренко А.М., Бруснік С.В.

В роботі досліджували рівень деяких цитокінів в сироватці крові хворих на запальні процеси ВДШ різної нозології: тонзиліт, фарингіт, аденоїди та поліпоз. Визначено показники рівней ІЛ-8, ІЛ-10, ІФН- γ . Досліджені зміни рівней та співвідношення цитокінів в динаміці запального процесу. Встановлено, що при запальних процесах ВДШ, незалежно від нозологічної форми, відбувається вірогідне збільшення рівню ІЛ-8, ІЛ-10 та незначне в порівнянні з контрольними значеннями підвищення ІФН- γ . Визначено, що при запальних процесах ВДШ відбувається порушення балансу ІЛ-10 / ІФН- γ . Збільшення рівня ІЛ-10 з одночасним зменшенням змісту ІФН- γ при аденоїдиті і поліпозі виражено більшою мірою, ніж при фарингіті і тонзиліті.

Ключові слова: цитокіни, запальні процеси верхніх дихальних шляхів, аденоїдит, поліпоз, фарингіт, тонзиліт.

УДК. 578.76:616.21

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ДИНАМИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ РАЗНОЙ НОЗОЛОГИИ

Маркова К.В., Коляда Т.И., Егошина В.О., Аттіков В.Е., Нестеренко А.М., Брусник С.В.,

В работе исследовали уровни некоторых цитокинов в сыворотке крови больных воспалительными процессами ВДШ разной нозологии: тонзилит, фарингит, аденоидит, полипоз. Определены показатели уровня ІЛ-8, ІЛ-10, ІФН- γ . Изучены изменения уровней и соотношений цитокинов в динамике воспалительного процесса. Установлено, что при воспалительных процессах ВДШ, независимо от нозологической формы, происходит достоверное увеличение уровня ІЛ-8, ІЛ-10 и незначительное повышение по сравнению с контрольными значениями концентрации ІФН- γ . Обнаружено, что при воспалительных процессах ВДШ происходит нарушение баланса ІЛ-10 / ІФН- γ . Увеличение уровня ІЛ-10 с одновременным уменьшением содержания ІФН- γ при аденоидите и полипозе выражено в большей степени чем при фарингите и тонзилите.

Ключевые слова: цитокины, воспалительные процессы верхних дыхательных путей, тонзилит, фарингит, аденоидит, полипоз.

UDC. 578.76:616.21

THE DYNAMIC OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH UPPER RESPIRATORY TRACT INFLAMMATORY DISEASES OF DIFFERENT NOSOLOGY

Markova K.V., Kolyada T.I., Egoshina V.O., Attikov V.E., Nesterenko A.M., Brusnik S.V.,

The level of some cytokines in the serum of patients with inflammatory diseases of URT of different nosology: pharyngitis, tonsillitis, adenoiditis, polyposis was studied. The levels of IL-8, IL-10 and IFN- γ were determined. The changes in levels and ratios of cytokines was studied in course of inflammatory process. It was found that in course of inflammatory processes in URT, regardless of nosology form, a reliable increase in levels of IL-8, IL-10 is observed. The levels of IFN- γ were higher compared to control values, but differences were insignificant. It was established that a disbalance of IL-10 / IFN- γ ratio occurs in course of inflammatory processes in URT. The increase in IL-10 level with simultaneous reduction in IFN- γ was more profound in adenoiditis and polyposis patients compared with pharyngitis and tonsillitis groups.

Key words: upper respiratory tract inflammatory diseases, cytokines, pharyngitis, tonsillitis, adenoiditis, polyposis.