

ПРОДУКЦІЯ ТА РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

¹Бичкова Н.Г., ²Бичкова С.А.

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Українська військово-медична академія, Київ, Україна
oleg_bichkov@yahoo.com

Рецензенти: проф. Курченко А.І., проф. Яременко О.Б.

Актуальність. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та метаболічний синдром – «хвороби цивілізації», що об'єднані єдиним патогенетичним механізмом – розвитком субклінічного запалення.

Ціль: визначити сироватковий рівень та спонтанну і мітогеніндуковану продукцію прозапальних цитокінів у хворих на ХОЗЛ, поєднане із метаболічним синдромом.

Матеріали і методи. Обстежено 118 хворих на ХОЗЛ, поєднане із метаболічним синдромом, віком від 45 до 60 років, з них ХОЗЛ I стадії верифіковане у 43 осіб (I група), ХОЗЛ II стадії – у 75 (II група).

Результати. В сироватці цих хворих підвищений рівень прозапальних цитокінів, обумовлений як наявністю запального процесу у бронхіальному дереві, так і продукцією широкого спектру цитокінів абдомінально-вісцеральною жировою тканиною великого сальника, сироваткова концентрація фактору некрозу пухлин α у хворих I групи перевищувала аналогічний показник контрольної групи в 2,98 рази, а у пацієнтів II групи – в 3,37 рази. Подібні зміни були притаманні також інтерлейкінам ІЛ-1 β та ІЛ-8. Характерною є висока сироваткова концентрація та підвищена продукція імунно-компетентних клітин периферичної крові рівня трансформуючого фактору росту β , який бере участь у процесах ремоделювання бронхіального дерева і залежить від стадії ХОЗЛ. Рівень трансформуючого фактору росту β у пацієнтів I групи був вищим за контрольний показник на 55,99 %, а у хворих II групи – в 2,59 рази.

Висновки. В сироватці значно підвищений рівень фактору некрозу пухлин α . Він не залежить від стадії ХОЗЛ та ступеня вираженості запальних обструктивних порушень у бронхіальному дереві, поєднується із відносно невисокою спонтанною та стимульованою продукцією даного цитокіна імунно-компетентними клітинами периферичної крові. Провідною причиною підвищеного рівня фактору некрозу пухлин α є його гіперпродукція абдомінально-вісцеральною жировою тканиною внаслідок наявності абдомінального ожиріння – однієї із головних ознак метаболічного синдрому.

Ключові слова: цитокіни, спонтанна продукція, мітогеніндукована продукція, імуннокомпетентні клітини, хронічне обструктивне захворювання легень, метаболічний синдром

Актуальність. Впродовж останніх десятиліть внаслідок погіршення екологічної ситуації, широкого розповсюдження тютюнопаління серед населення України хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) набуло загрозливого розповсюдження та посіло одне з провідних місць в структурі смертності [6]. Серед причин, які призводять до прогресуючого перебігу даного захворювання, важлива роль належить наявності імунodefіцитного стану, який обумовлений розвитком системної запальної реакції [6, 7, 8]. Запалення проявляється активацією імуннокомпетентних клітин (ІКК) периферичної крові та прозапальних факторів сироватки, серед яких найбільш значимими є фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та інтерлейкін-8 (ІЛ-8), а також трансформуючий фактор росту- β (ТФР- β). ТФР- β – це один із універсальних маркерів, який впливає на процеси ініціації проліферації фібробластів, синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, кооперацію клітин запалення. Хоча його дія в більшості випадків викликає пригнічення імунної системи (пригнічення

гемопоезу, синтезу прозапальних цитокінів, формування цитотоксичних НК- та Т-клітин), доведено, що ТФР- β посилює синтез білків міжклітинного матриксу, колагену, активує нейтрофіли, сприяє новоутворенню сполучної тканини та судин [2]. ІЛ-8 – це один із найбільш важливих цитокінів запалення, який відносять до суперродини хемокінів, що регулюють активацію та рухливість клітин у вогнищі запалення. Продукцентами ІЛ-8 є лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, різні епітеліальні клітини, фібробласти, гепатоцити, проте головні клітини, які синтезують ІЛ-8, – це моноцити/макрофаги та ендотеліоцити [3]. Саме вони беруть безпосередню участь як у формуванні запального процесу у бронхіальному дереві, так і у розвитку запалення в ендотелії судин при їх атеросклеротичному ураженні. Продукція ІЛ-8 починається у відповідь на активацію клітин різними біологічно активними речовинами, що включають компоненти клітинних стінок бактерій, вірусів, які є потенційними агентами, що викликають загострення ХОЗЛ. Основна роль ІЛ-8 полягає в хемотактичному та активуючому впливі на нейтрофіли,

в посиленні міграції фагоцитів у місце потрапляння чужорідного мікроорганізму та активації ними синтезу молекул адгезії. ФНП- α – найважливіший прозапальний цитокін, який відіграє провідну роль як у формуванні інсулінорезистентності (патогенетичної основи метаболічного синдрому), так і запальних змін у бронхіальному дереві. Він сприяє регресії генів, які контролюють накопичення неестерифікованих жирних кислот в жировій тканині, у зв'язку з чим вони швидко стають доступними для печінки і, таким чином, підвищується пул вільних жирних кислот у печінці. ФНП- α – є прозапальним цитокіном, який, в тому числі, сприяє продукції ІЛ-6. В подальшому це викликає блокаду активності інсулінового рецептора, а як наслідок – прогресування ожиріння та інсулінорезистентності [3, 4, 10]. ІЛ-6, в свою чергу, має як безпосередній зв'язок із ожирінням, оскільки продукується і жировими клітинами, так і є предиктором розвитку цукрового діабету 2 типу. ІЛ-6 пригнічує інсулінозалежну сигнальну трансдукцію в тканині печінки. В експерименті показано, що введення ІЛ-6-нейтралізуючих антитіл сприяло зменшенню явищ інсулінорезистентності [3].

При поєднаному перебігу ХОЗЛ та метаболічного синдрому (МС), ймовірно, відбувається більш виражена активація синтезу прозапальних цитокінів. Ці зміни обумовлені стимуляцією гуморальної ланки імунної системи, дисімуноглобулінемією при зниженні загальної кількості CD3⁺ лімфоцитів на фоні розвитку лептинорезистентності та гіперлептинемії за наявності МС [7]. Доведено, що лептин гальмує апоптоз CD8⁺ лімфоцитів у підслизовому шарі бронхів, посилюючи запалення безпосередньо в респіраторній системі. При цьому ФНП- α є ключовим цитокіном, який сприяє виникненню гіперінсулінемії, медіатором розвитку інсулінорезистентності, що лежать в основі патогенезу МС, а також медіатором інфекційних та неінфекційних загострень ХОЗЛ [7].

Ціль: визначити сироватковий рівень та спонтанну і мітогеніндуковану продукцію прозапальних цитокінів та ТФР- β у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 118 хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, віком від 45 до

60 років, з них ХОЗЛ I стадії верифіковане у 43 осіб (I група), ХОЗЛ II стадії – у 75 (II група). Діагноз ХОЗЛ та його стадію встановлювали згідно до Наказу №128 МОЗ України [6]. Діагноз МС встановлювався на підставі детального анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження при виявленні основних критеріїв синдрому, за рекомендаціями Міжнародної діабетологічної федерації (IDF), 2005 [1]. Контрольну групу склали 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю, без ознак МС та ХОЗЛ. Всі хворі взяті у дослідження в фазу ремісії, після стаціонарного лікування з приводу загострень ХОЗЛ. Рівні прозапальних цитокінів визначалися імуноферментним методом, згідно методики виробника «Pro Con» (Росія) та «Diaclon» (Франція). Для одержання супернатантів з активністю цитокінів клітини периферичної крові (використовували розведену в 4 рази гепаринізовану кров) інкубували в присутності мітогену (ліпополісахариду (ЛПС), фітогемаглютиніну (ФГА), конкаваліну-А (кон-А)-індукований синтез) та в середовищі культивування (RPMI-1640 без мітогену – спонтанний синтез) протягом 24-48 год. у 5 % атмосфері CO₂ при t 37°C. Після культивування проби центрифугували 10 хв при 400g, збирали надосадову рідину для подальшого тестування.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP «Excel», а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних, представлених в таблиці 1, показав, що в сироватці крові хворих із поєднаною патологією спостерігається високий рівень прозапальних цитокінів, який, в більшості випадків, залежав від стадії ХОЗЛ. Так, сироваткова концентрація ФНП- α у хворих I групи перевищувала аналогічний показник контрольної групи в 2,98 рази (p<0,005), а у пацієнтів II групи – в 3,37 рази (p<0,005). Подібні зміни були притаманні також ІЛ-1 β та ІЛ-8 (табл. 1). Слід зазначити, що сироваткова концентрація ІЛ-6 була підвищеною порівняно із показником у здорових осіб (p<0,05) та не мала вірогідних відмінностей між собою в групах пацієнтів (p>0,1).

Таблиця 1

Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС (M \pm m)

Показники	I група (n=43)	II група (n=75)	Контрольна група (n=35)
ФНП- α , пг/мл	126,9 \pm 7,5*	142,37 \pm 6,1*	42,3 \pm 4,9
ІЛ-1 β , пг/мл	105,1 \pm 6,8*	126,86 \pm 5,2* #	39,42 \pm 4,5
ІЛ-6, пг/мл	68,3 \pm 2,2*	69,49 \pm 2,4*	10,31 \pm 2,3
ІЛ-8, пг/мл	27,81 \pm 2,3*	36,57 \pm 2,1* #	12,7 \pm 1,5
ТФР- β , пг/мл	61,46 \pm 3,9*	102,33 \pm 7,4* #	39,4 \pm 4,1

Примітки: * – вірогідність різниці показників з контрольною групою на рівні p<0,05; # – вірогідність різниці показників між групами (p<0,05).

Від ступеня обструктивних порушень у бронхіальному дереві залежав і сироватковий рівень ТФР- β , у пацієнтів I групи він був вищим за контрольний показник на 55,99 % ($p < 0,05$), а у хворих II групи – в 2,59 рази ($p < 0,05$).

Дослідження спонтанної продукції цитокінів ІКК представлено на рисунку 1.

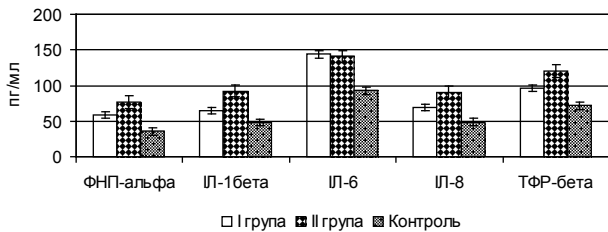


Рис. 1. Спонтанна продукція цитокінів імункомпетентними клітинами крові у хворих на ХОЗЛ, поєднане з МС

Як видно із даних, представлених на рисунку 1, залежною від стадії ХОЗЛ виявилася спонтанна продукція прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β та ІЛ-8, причому у хворих на ХОЗЛ II стадії, поєднане із МС, незважаючи на відсутність грубих обструктивних порушень у фазу ремісії захворювання, рівень даних ІЛ перевищував показники контрольної групи в 1,92 рази ($p < 0,05$) та в 1,85 рази ($p < 0,05$), відповідно. Аналогічно була і спонтанна продукція ТФР β ІКК периферичної крові: у хворих I групи вона була вищою від значення контрольної групи на 33,29 % ($p < 0,05$), а у пацієнтів II групи – на 67,41 % ($p < 0,05$). Спонтанна продукція ФНП- α та ІЛ-6 була вірогідно вищою від значень у здорових осіб, незалежно від стадії ХОЗЛ.

Мітогенстимульована продукція цитокінів ІКК периферичної крові хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, представлена на рис 2.

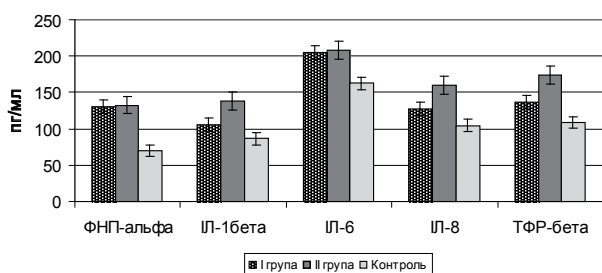


Рис. 2. Показники мітогенстимульованої цитокінсинтезуючої функції ІКК периферичної крові у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС

Встановлено, що мітогенстимульована продукція ФНП- α та ІЛ-6 в обох групах хворих була підвищеною, проте не залежала від стадії ХОЗЛ. Вірогідно вищі показники стимульованої продукції ІЛ-8, ТФР- β та ІЛ-1 β було виявлено у пацієнтів II групи, як відносно даних у здорових осіб, так і пацієнтів із I стадією ХОЗЛ.

Отже, проведений аналіз цитокінсинтезуючої функції ІКК периферичної крові у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, виявив її значні зміни відповідно рівнів у здорових осіб.

Також було встановлено, що значно підвищений сироватковий рівень ФНП- α , який не залежав від стадії ХОЗЛ та ступеня вираженості запальних обструктивних порушень у бронхіальному дереві, поєднувався із відносно не високою спонтанною та стимульованою ЛПС продукцією даного цитокіна ІКК периферичної крові, оскільки провідною причиною підвищеного рівня ФНП- α є гіперпродукція даного цитокіну абдомінально-вісцеральною жировою тканиною внаслідок наявності абдомінального ожиріння – однієї із головних ознак МС [4, 9]. Висока сироваткова концентрація ІЛ-6 та його продукція ІКК периферичної крові також є наслідком як його надлишкового синтезу жировими клітинами великого сальника [4], так і пошкодження ендотелію судин внаслідок атеросклеротичного запалення, крім того саме критичне підвищення рівня ІЛ-6 є маркером розвитку дестабілізації атеросклеротичної бляшки та «фатальних подій» у коронарних судинах [5, 9]. Саме ФНП- α та ІЛ-6 є маркерами розвитку інсулінорезистентності як патогенетичної основи МС [3, 4]. Залежне від стадії ХОЗЛ підвищення рівня ТФР- β відображає ключову роль даного цитокіну у формуванні патологічних змін у бронхіальному дереві. Саме ТФР- β , як фіброгенний цитокін, стимулює морфологічні зміни стінки бронха, розвиток його ремоделювання. Саме ця морфологічна перебудова бронха призводить до появи частково зворотної або незворотної бронхіальної обструкції, що лежить в основі патогенезу ХОЗЛ [2].

ВИСНОВКИ

1. В сироватці крові хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, спостерігається підвищений рівень прозапальних цитокінів, обумовлений як наявністю запального процесу у бронхіальному дереві, так і продукцією широкого спектру цитокінів абдомінально-вісцеральною жировою тканиною великого сальника.

2. Для хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, характерною є висока сироваткова концентрація та підвищена продукція ІКК периферичної крові рівня ТФР- β , який бере участь у процесах ремоделювання бронхіального дерева і залежить від стадії ХОЗЛ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцевосудинних захворювань. Методичні рекомендації [Текст]. – К. – 2009. – 40 с.
2. Ильченко С.И. Диагностическая значимость уровня сывороточного трансформирующего фактора роста у детей с рецидивирующими и хроническими бронхитами [Текст] / С.И. Ильченко // Здоровье ребенка. – 2008. – № 6 (15). – С. 28-36.
3. Залесский В.Н. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекторная и терапия [Текст] / В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко. – К.: Віпол, 2008. – 592 с.
4. Коваленко В.Н. Возможности корригирующего влияния системной энзимотерапии на компоненты синдрома инсулинорезистентности [Текст] / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – № 3. – С. 70-77.
5. Лутай М.И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска [Текст] / М.И. Лутай, И.П. Голикова, С.И. Деяк, В.А. Слободской // Український медичний часопис. – 2006. – № 2. – С. 80-83.
6. Наказ №128 МОЗ України від 19.03.2007р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст]. – К. – 2007. – 146 с.
7. Попова Т.Н. Особенности клинико-лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом [Текст] // Автореф. ...Дисс. соиск. уч. ст. к.мед.н., Тюмень. – 2009. – 22 с.
8. Прозорова Г.Г. Особенности клинического течения ХОБЛ: роль системного воспаления [Текст] / Г.Г. Прозорова, И.А. Волкорезов, О.В. Пашкова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 46-49.
9. Чукаева И.И. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими ожирением и сахарным диабетом 2 типа [Текст] / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, В.А. Алешкин [и др.] / Клиническая медицина. – 2008. – № 1. – С. 27- 30.
10. Юбицкая Н.С. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома [Текст] / Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук, К.К. Ходосова // Терапевтический архив. – 2009. – № 11. – С. 59-63.

Надійшла до редакції 20.08.15

ПРОДУКЦИЯ И УРОВЕНЬ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Бычкова Н.Г., ²Бычкова С.А.

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

²Украинская военно-медицинская академия, Киев, Украина

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и метаболический синдром – «болезни цивилизации», объединённые единым патогенетическим механизмом – развитием субклинического воспаления.

Цель: определить сывороточный уровень, спонтанную и митогениндуцированную продукцию провоспалительных цитокинов у больных с ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Обследовано 118 больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом в возрасте от 45 до 60 лет, из них ХОБЛ I стадии верифицирована у 43 человек (I группа), ХОБЛ II стадии – у 75 (II группа).

Результаты. Установлено, что в сыворотке у данных больных наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов, обусловленный как наличием воспалительного процесса в бронхиальном дереве, так и продукцией широкого спектра цитокинов абдоминально-висцеральной жировой тканью большого сальника. Сывороточная концентрация фактора некроза опухоли α у больных I группы превышала аналогичный показатель контрольной группы в 2,98 раза, а у пациентов II группы – в 3,37 раза. Подобные изменения были характерны и для интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-8. Характерной является высокая сывороточная концентрация и повышенная продукция иммунно-компетентных клеток периферической крови уровня трансформирующего фактора роста β , который участвует в процессах ремоделирования бронхиального дерева, и зависит от стадии ХОБЛ, уровень трансформирующего фактора роста β у больных I группы был выше контрольного показателя на 55,99 %, а у больных II группы – в 2,59 раза.

Выводы. В сыворотке значительно повышен уровень фактора некроза опухоли α . Он не зависит от стадии ХОБЛ и степени выраженности воспалительных обструктивных нарушений в бронхиальном дереве и сочетается с относительно невысокой спонтанной и стимулированной продукцией данного цитокина иммунно-компетентными клетками периферической крови. Ведущей причиной повышенного уровня фактора некроза опухоли α является его гиперпродукция абдоминально-висцеральной жировой тканью вследствие наличия абдоминального ожирения – одного из главных признаков метаболического синдрома.

Ключевые слова: цитокины, спонтанная продукция, митогениндуцированная продукция, иммунокомпетентные клетки, хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром.

**PRODUCTS AND THE LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES
IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME**

¹*Bychkova N. G.,* ²*Bychkova S. A.*

¹*O. O. Bogomolets National medical University, Kyiv, Ukraine*

²*Ukrainian military medical Academy, Kyiv, Ukraine*

Actuality. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and metabolic syndrome are the «civilization diseases» with the same pathogenetic feature – subclinical inflammation.

Aim: to determine the serum level, spontaneous and mitogen induced production of proinflammatory cytokines in patients with COPD combined with the metabolic syndrome.

Material and methods. The study involved 118 patients with COPD combined with metabolic syndrome at the age of 45 to 60 years, including stage I of COPD verified in 43 people (the 1st group), stage II – in 75 people (the 2nd group).

Results. The serum of the patients is characterized by an increased level of proinflammatory cytokines caused by the inflammation in the bronchial tree and production of various cytokines by abdominal-visceral adipose tissue of the omentum. The tumor necrosis factor- α serum level in the 1st group was 2,98 times and in the 2nd group – 3,37 times that detected in the control group

The same changes characterized the level of interleukins IL-1 β and IL-8. The characteristic features are high serum concentration and increased production of peripheral blood immune cells, high level of transforming growth factor β , which is involved in the process of remodeling the bronchial tree, and depends on the stage of COPD. The serum level of transforming growth factor- β in the 1st group of patients exceeded the control by 55,99 %, in the 2nd group of patients – 2,59 times.

Conclusion. The research detected a significantly increased serum level of tumor necrosis factor α , which is not dependent on the stage of COPD and severity of inflammatory obstructive disorders in the bronchial tree; and a relatively high spontaneous and stimulated production of the cytokine by the immune cells of peripheral blood, as the leading cause of the tumor necrosis factor α elevated level is an overproduction of the cytokine by the abdominal visceral adipose tissue due to the presence of abdominal obesity – one of the main signs of metabolic syndrome.

Key words: cytokines, spontaneous production, mitogen induced production, immune cells, chronic obstructive pulmonary disease, metabolic.