

*И.В. ГОГУНСКАЯ, М.Д. ТИМЧЕНКО*

## **ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ С ПОЛИСЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ К БЫТОВЫМ И ПЫЛЬЦЕВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПО РАЗЛИЧНЫМ СХЕМАМ**

*ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко АМН Украины»  
(дир. – чл.-кор. АМНУ, проф. Д.И. Заболотный)*

Цитокины представляют собой регуляторные пептиды, продуцируемые практически всеми клетками организма, и являются эндогенными медиаторами, которых к настоящему времени насчитывается около 200 [5]. Все они имеют ряд общих биохимических и функциональных характеристик, среди которых важнейшими можно считать следующие: плейотропность и взаимозаменяемость в биологическом действии, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами.

Уровни цитокинов, во многом определяющие направление иммунологических реакций, уже давно и с успехом используются при выполнении диагностических «срезов» в клинической иммунологии и аллергологии [7]. Некоторые из них при изменении концентрации в крови или биологических жидкостях указывают на ту или иную степень обострения процесса (например: ИЛ-1, фактор некроза опухоли), другие свидетельствуют об изменении реактивности (ИЛ-6). Показана корреляция клинического состояния аллергологических больных с изменениями в содержании интерлейкинов 4, 5, 10, 13,  $\gamma$ -интерферона и других [1, 8]. Можно полагать, что определение цитокинового статуса у больных аллергическим ринитом с полисенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам при осуществлении специфической иммунотерапии (СИТ) является важным иммунодиагностическим и

прогностическим в плане эффективности СИТ методом. Исследованию этого малоизученного вопроса и посвящена настоящая работа.

### ***Материал и методы***

Иммунологически обследовано 60 пациентов с АР и полисенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам, прошедших процедуру рандомизации по содержанию реагинов в сыворотке крови (уровень  $IgE > 30$  МЕ/мл), согласно рекомендациям Bauchau, Durham [10]. Были составлены следующие группы: 1-я – пациенты с АР и полисенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам, которым, наряду с фармакотерапией, назначался курс СИТ с использованием инъекционных бытовых и пыльцевых аллергенов (производство ТОВ «Иммунолог», Винница); 2-я группа – больные АР с полисенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам, у которых, наряду с фармакотерапией, проводилась СИТ с применением аллергенов в виде драже – микст бытовой №5, микст пыльцевой №4 (производство ТОВ «Иммунолог», Винница); 3-я группа – обследуемые с АР и полисенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам, у которых осуществлялась фармакотерапия и использовалось плацебо-драже бытовых и пыльцевых аллергенов. Контрольную группу составили 15 практически здоровых человек.

Исследования по изучению цитокинового статуса выполняли до проведения СИТ и через 1 год после начала СИТ.

Объектом исследований служила сыворотка крови больных, полученная из венозной крови, взятой натощак, в одно и то же время. В сыворотке крови изучались следующие цитокины: интерлейкины 1, 4, 6, 10, 13, а также  $\gamma$ -интерферон ( $\gamma$ ИФН). Все цитокины определялись с помощью ИФА метода, реактивов фирм «Цитокин» и «Протеиновый контур» (СПб, РФ), анализатора Stat Fax 2100 (США).

Статистическая обработка проведена с применением непараметрического критерия «U» (Вилкоксона-Манна-Уитни) и соответствующих таблиц (Е.В. Гублер, 1990).

### Результаты

Было установлено, что у больных АР с полисенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам до начала проведения СИТ в сыворотке крови выявлялись достоверно более высокие по сравнению с группой контроля уровни  $\gamma$ -интерферона (в 4 раза), интерлейкина-10 (в 2,5 раза), интерлейкина-6 (в 2,6 раза), а содержание провоспалительного интерлейкина-1 $\beta$  и проаллергического интерлейкина-13 было практически не отличимо от нормы (табл. 1), т.е. отмечался выраженный стимулирующий эффект в отношении клеток-цитокинопродуцентов.

Таблица 1

Содержание различных цитокинов в сыворотке крови у больных АР с сенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам до начала СИТ и у практически здоровых доноров

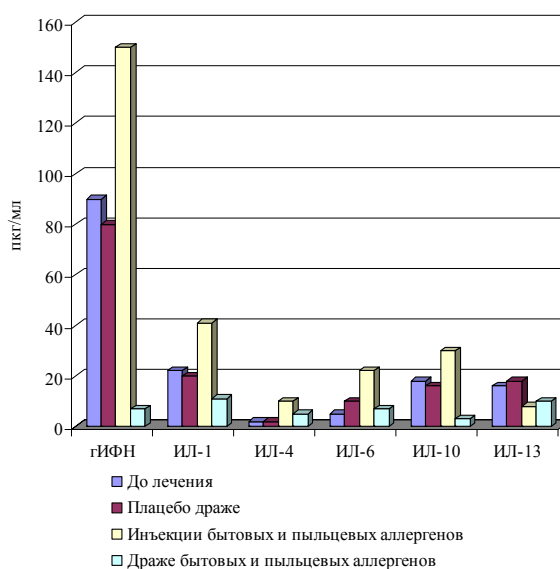
Обследуемые группы	Концентрация цитокинов, пг/мл (M $\pm$ m)					
	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10	ИЛ-13	$\gamma$ -интерферон
АР	26,5 $\pm$ 3,4	2,2 $\pm$ 0,6	8,7 $\pm$ 2,8*	10,6 $\pm$ 3,1*	16,5 $\pm$ 3,3	91,3 $\pm$ 11,2**
Контроль	20,3 $\pm$ 5,0	1,3 $\pm$ 0,4	3,2 $\pm$ 0,6	3,1 $\pm$ 0,5	12,2 $\pm$ 3,1	23,5 $\pm$ 5,5

Примечание: \* - p < 0,05 ( к контролю ); \*\* p < 0,01.

При использовании инъекционной схемы проведения СИТ обнаружен подъем исследуемых уровней цитокинов и даже тех, которые мало отличались от контроля – ИЛ-4 и ИЛ-13 (рисунок), т.е. наблюдался выраженный стимулирующий эффект в отношении клеток-цитокинопродуцентов.

Применение для лечения плацебо-драже не изменяло исходного содержания цитокинов ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 в крови больных АР с полисенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам, однако уровни ИЛ-10 и  $\gamma$ -интерферона имели тенденцию к снижению.

При использовании для СИТ драже из пыльцевых и бытовых аллергенов основной вектор в отношении содержания цитокинов определялся как «нормализующий», т.е. практически все значения исследуемых цитокинов были в пределах физиологической нормы или ее верхних возрастных границ [9].



Сравнительная диаграмма уровня цитокинов в сыворотке крови у больных АР с сенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам при проведении СИТ методами инъекционным и пероральным

С учетом данных литературы [3], результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что у обследуемых больных АР с полисенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам при проведении инъекционной формы СИТ происходит активация клеток иммунной системы и клеток, обеспечивающих врожденный иммунитет. Оптимальным эффектом в плане выравнивания показателей цитокинов при АР является использование драже аллергенов для осуществления СИТ. Для объяснения этого механизма можно привлечь данные о более частой аллергизации детей с отсутствием миндалин глоточного кольца или наличием в них воспалительных процессов [4], при которых нарушаются рецепция антигена (аллергена) и быстрое информирование лимфоцитоплазматических структур [6].

Известно, что соотношение  $\gamma$ -интерферона и интерлейкина 4 (ГИ/ИЛ4)  $<1,0$  считается высоким риском развития выраженной сенсibilизации к ингаляционным аллергенам [1, 11]. Если проследить это соотношение, полученное в настоящем исследовании, то можно определить, что во всех случаях оно было больше 1 (табл. 2). Вместе с тем наибольшим данное соотношение было до лечения – 40,4, при инъекционной форме СИТ – 21, при драже – 1,6. Можно полагать, что существенное превалирование соотношения ГИ/ИЛ4 реализуется за счет провоспалительного характера действия, что сочетается с высоким уровнем провоспалительных цитокинов в крови у больных АР с полисенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам.

Таблица 2

Соотношение ГИ/ИЛ4 у обследованных различных групп

Группы обследуемых	Число наблюдений в группе	Соотношение ГИ/ИЛ4
Контрольная	15	18,3
Больные АР, до лечения	44	40,4
СИТ-инъекции + инъекции	18	21,3
СИТ, драже + драже	17	1,6
СИТ, плацебо-драже + драже	12	3,9

### Выводы

1. У больных АР с полисенсibilизацией к бытовым и пыльцевым аллергенам до начала лечения спектр цитокинов имеет существенные отличия от нормы.

2. Инъекционная методика проведения специфической иммунотерапии способ-

ствует значительной активации продукции про- и противовоспалительных цитокинов.

3. При осуществлении СИТ методом локального применения комбинации бытовых и пыльцевых драже-аллергенов имеет место достоверное выравнивание содержания большинства исследованных цитокинов.

1. Белан Э.Б. Th-фенотип иммунного ответа как фактор риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т.3, № 4. - С. 50-52.
2. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. - Л.: Медицина, 1990. -176 с.

3. Демьянов А.В, Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследований уровня цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. - 2003. - Т.2, № 3. - С. 20-25.
4. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Безбах Д.И., Сидоренко Т.В. Типы аллергических ре-

- акций на микробные и тканевые антигены у больных полипозным риносинуситом // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – № 3с. – С. 204-205.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – Спб.: ФОЛИАНТ, 2008. – 551 с.
  6. Мельников О.Ф., Заболотный Д.И., Дидиченко Ю.А., Метенько В.М. Экспериментальное обоснование иммуномодуляции антителообразования тонзилгоном Н и синупретом при различных путях введения антигена // Ринологія. – 2007. – № 3. – С. 24-27.
  7. Останин А.А., Черных Е.Р. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови у здоровых доноров методом проточной цитофлюорометрии // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, № 2. – С. 25-29.
  8. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, № 2. – С. 16-22.
  9. Смирнова С.В., Зенкина Л.В., Кидричева С.Г., Козлов В.А., Филонова Н.Н. Содержание ИЛ-2,4,6 и гамма-интерферона в сыворотке крови и другие показатели иммунного статуса при респираторной атопии и псевдоатопии // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 99.
  10. Bauchau V., Durham S.R. Prevalence & rate of diagnosis allergic rhinitis in Europe // Eur. Respirat. J. – 2004. – 24, 5. – P. 758-764.
  11. Hurlock E.C. Interferons: potential role in effects // Med. Hypothes. – 2001. – № 5. – P. 558-566.

Поступила в редакцию 26.05.10.

© И.В. Гогунская, М.Д. Тимченко, 2010

**ЦИТОКІНОВИЙ СПЕКТР СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ З ПОЛІСЕНСИБІЛІЗАЦІЄЮ ДО ПОБУТОВИХ ТА ПИЛКОВИХ АЛЕРГЕНІВ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ СІТ ЗА РІЗНИМИ СХЕМАМИ**

*Гогунська І.В., Тимченко М.Д. (Київ)*

*Резюме*

Методом ІФА досліджувався вплив ін'єкційної та сублінгвальної форм СІТ побутовими та пилковими алергенами, які застосовувались у хворих на алергічний риніт з полісенсibiliзацією до побутових та пилкових алергенів, на вміст у сироватці крові про- (ІЛ-1,6) і протизапальних (ІЛ-10), проалергічних (ІЛ-13) та імунорегуляторних (γ-інтерферон та ІЛ-4) цитокинів. Виявлено, що при проведенні СІТ ін'єкційними алергенами спостерігався «сплеск» у крові більшості досліджуваних цитокинів, в той час як при здійсненні СІТ у вигляді сублінгвального драже відмічалась «нормалізація» концентрації фактично всіх досліджуваних цитокинів. Визначається більша ефективність та доцільність проведення СІТ з використанням драже алергенів.

**CYTOKINE SPECTRUM BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS WITH SENSITIZATION TO POLLEN ALLERGENIC HOUSEHOLD AND SINCE THE SIT DIFFERENT SCHEMES**

*Gogunsky IV, Timchenko MD (Kyiv)*

*Summary*

The method IFA studied the influence of injection and sublingual absorption forms of SIT are applied in patients with allergic rhinitis with sensitization to pollen and domestic allergens, the contents of serum pro-(IL-1, 6) and antiinflammatory (IL-10) for the allergic (IL-13) and immunoregulatory (γ-interferon and IL-4) cytokines. Revealed that during the SIT injection allergens observed "spike" in the blood of most cytokines investigated, while the implementation of SIT as sublingual absorption Pills "normalization" is actually the concentration of all investigated cytokines. Is determined by the effectiveness and feasibility of using SIT with the allergen dragee.