



УДК: 616.248: 056.76-08

Турдибеков Хусан Ибрагимович

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
внутренних болезней педиатрического факультета
Самаркандского Государственного медицинского
института, г. Самарканд, Узбекистан.
<https://orcid.org/0000-0002-6982-3318>

Агабабян Ирина Рубеновна

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой внутренних болезней
педиатрического факультета Самаркандского
Государственного медицинского института, г. Самарканд, Узбекистан.

Низомов Бахтиёр Уракович

ассистент кафедры внутренних болезней
педиатрического факультета Самаркандского
Государственного медицинского института, г. Самарканд, Узбекистан.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ

For citation: Turdibekov Kh.I., Agababayan I.R., Nizomov B.U. Study of serum cytokine levels in various forms of severe bronchial asthma. Journal of cardiorespiratory research. 2020, vol. 1, issue 1, pp. 95-98



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-1-15>

АННОТАЦИЯ

Бронхиальную астму (БА) рассматривают как гетерогенное по патогенезу заболевание, в основе которого могут лежать как иммунологические, так и, неиммунологические механизмы, объединенные общим патогенетическим звеном. Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень, о соотношении процессов активации Т-хелперов 1 и 2-типов. С этой целью обследовано 45 больных БА. В первую группу вошли 17 больных аллергической БА (АБА), во вторую – 11 пациентов неаллергической БА (НБА) и третью группу составили 17 больных со смешанной БА (СБА). Уровень IFN- γ , IL-4 в сыворотке крови определен с использованием тест-систем количественного определения методом твердофазного ИФА. Полученные результаты показывают некоторую зависимость уровней IL-4 и IFN- γ у больных БА с патогенетическим вариантом заболевания, отчетливости которого более выражена у пациентов с АБА. У больных с АБА и СБА происходит выраженное угнетение продукции IFN- γ , тогда как у больных БА с преимущественно аллергическим механизмом заболевания регистрируется значительное повышение уровня IL-4.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокины, IL-4, IFN- γ .

Turdibekov Xusan Ibragimovich

Tibbiyot fanlari nomzodi,
Samarqand davlat tibbiyot instituti pediatriya fakulteti
ichki kasalliklar kafedrasida assistenti. Samarqand sh., O'zbekiston.
<https://orcid.org/0000-0002-6982-3318>

Agababayan Irina Rubenovna

Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent,
Samarqand davlat tibbiyot instituti pediatriya fakulteti
ichki kasalliklar kafedrasida mudiri. Samarqand sh., O'zbekiston.

Nizomov Baxtiyor Urakovich

Samarqand davlat tibbiyot instituti
pediatriya fakulteti ichki kasalliklar kafedrasida
assistenti. Samarqand sh., O'zbekiston.

OG'IR DARAJALI BRONXIAL ASTMANING TURLI SHAKLLARIDA ZARDOB SITOKINLARINING MIQDORINI O'RGANISH

ANNOTATSIIYA

Bronxial asthma (BA) patogenezini bo'yicha heterogen kasallik sifatida qaraladi, uning asosida umumiy patogenez bo'yicha bog'liq bo'lgan immunologik va immunologik bo'lmagan mexanizmlar yotishi mumkin. Tsitokinlar ko'rsatkichlarini o'rganish turli xil immunokompetent hujayralarning funktsional faoliyati, yallig'lanish jarayonining ifodalanganligi, uning tizimli darajaga o'tishi va 1 va 2 T-xelperlar turlarining faollashuv jarayonlari nisbati haqida ma'lumot beradi. Shu maqsadda ba bilan og'rigan 45 nafar bemor tekshirildi. Birinchi guruhga allergik ba (aba) bo'lgan 17 bemor, ikkinchi guruhga noallergik ba (NBA) bo'lgan 11 bemor, uchinchi guruhga esa aralash ba (ARBA) bo'lgan 17 bemor kirdi. Qon zardobidagi IL-4, IFN- γ miqdori qattiq fazali IFA miqdoriy aniqlash uchun test-tizimlari yordamida aniqlandi. Olingan natijalar qon zardobidagi IL-4 va IFN- γ miqdorining kasallik patogenetik varianti bilan bog'liqligini ko'rsatadi va bu bog'liqlik ABA bemorlarda kuchliroq ifodalangan. ABA va ARBA bilan og'rigan bemorlarda IFN- γ ishlab chiqarishning ifodalangan kamayishi kuzatiladi, kasallikning asosan allergik mexanizmi bilan og'rigan bemorlarda esa IL-4 miqdorining sezilarli darajada oshishi qayd etildi.

Kalit so'zlar: bronxial astma, tsitokinlar, IL-4, IFN- γ .

Turdibekov Xusan Ibragimovich

assistant of the Department of Internal Medicine
of the pediatric faculty of the Samarkand State medical
Institute, Samarkand, Uzbekistan.
<https://orcid.org/0000-0002-6982-3318>

Agababyan Irina Rubenovna

Head of the Department of Internal
Medicine of the pediatric faculty of the Samarkand State
medical Institute, Samarkand, Uzbekistan.

Nizomov Bakhtiyor Urakovich

assistant of the Department of Internal
Medicine of the pediatric faculty of the Samarkand
State medical Institute, Samarkand, Uzbekistan.

STUDY OF SERUM CYTOKINE LEVELS IN VARIOUS FORMS OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

ANNOTATION

Bronchial asthma (BA) is considered as a heterogeneous pathogenetic disease, which can be based on both immunological and non-immunological mechanisms United by a common pathogenetic link. The study of cytokine levels provides information about the functional activity of various types of immunocompetent cells, the severity of the inflammatory process, its transition to the systemic level, and the ratio of activation processes of T-helper types 1 and 2. For this purpose, 45 patients with AB were examined. The first group included 17 patients with allergic BA (ABA), the second group included 11 patients with non – allergic BA (NBA), and the third group consisted of 17 patients with mixed BA (MBA). The level of IFN- γ , IL-4 in blood serum was determined using test systems for quantitative determination by solid-phase IFA. The obtained results show some dependence of IL-4 and IFN-g levels in patients with AB with a pathogenetic variant of the disease, the distinctness of which is more pronounced in patients with ABA. In patients with ABA and MAB, there is a pronounced inhibition of IFN- γ production, while in patients with AB with a predominantly allergic mechanism of the disease, a significant increase in the level of IL-4 is registered.

Keywords: bronchial asthma, cytokines, IL-4, IFN- γ .

Актуальность. На сегодняшний день бронхиальную астму (БА) рассматривают как гетерогенное по патогенезу заболевание, в основе которого могут лежать как иммунологические, так и, неиммунологические механизмы, объединенные общим патогенетическим звеном – выбросом медиаторов аллергии, оказывающих повреждающее действие на бронхи [1,2,3,4]. Наблюдения последних лет свидетельствуют о том, что среди больных БА преобладают атопические формы заболевания. Как известно, в развитии атопической БА важнейшая роль принадлежит первому (реагинозависимому) типу аллергических реакций, который развивается по типу Th2 зависимого ответа и контролируется посредством цитокиновых взаимодействий с участием IL-1, IL-3, IL-4, IL-6 и др. Оценка уровней цитокинов, в частности, с использованием иммуноферментных диагностических тест-систем позволяет по-новому подойти к изучению состояния иммунной системы организма в клинической практике, в частности для изучения иммунорегуляторных медиаторов при различных вариантах течения БА. Известно, что цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень, о соотношении процессов активации T-хелперов 1 и 2-типов [2,3,6].

В связи с вышеизложенными данными, с целью изучения системы иммунорегуляции нами было проведено исследование спонтанной продукции цитокинов (IFN- γ и IL-4) в сыворотке периферической крови у больных БА при различных вариантах течения.

Материал и методы. Было обследовано 45 пациентов. Больные БА распределялись по группам согласно последней международной классификации, ВОЗ и в соответствии с диагностическими критериями GINA 2017. В первую группу вошли 17 больных аллергической БА (АБА), во вторую – 11 пациентов неаллергической БА (НБА) и третью группу составили 17 больных со смешанной БА (СБА). Средний возраст больных составил 42,9 \pm 1,75 лет. Все больные находились на стационарном лечении в Республиканском научно-специализированном аллергологическом центре и в отделении аллергологии и пульмонологии Самаркандского городского медицинского объединения имени М.Н. Хаитова. Иммунологические методы исследования были проведены в лаборатории иммуноцитоксинов Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

У всех пациентов была диагностирована БА в фазе обострения, с тяжелым течением заболевания. Контрольную группу составили 14 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола. В группу здоровых лиц вошли

обследуемые, не имеющие очагов хронической инфекции и аллергические заболевания.

В работе использованы методы обследования больных, принятые в общеклинической практике, а также иммунологические методы исследования уровня цитокинов в сыворотке периферической крови. Для проведения иммунологических исследований использованы тест-системы для иммуноферментного анализа «ИФА-ИФН-гамма», «ИФА-ИЛ-4» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, 2007). Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ.

Результаты и обсуждение. В настоящее время цитокины выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, связанную, в первую очередь, с поддержанием гомеостаза в норме и при патологических процессах. Провоспалительные и

противовоспалительные цитокины контролируют процессы воспаления. Такие цитокины, как IFN-γ и IL-4, которые регулируют амплитуду и продолжительность воспалительного и иммунного ответов, участвуют в регуляции специфического иммунного ответа [7,8].

Данные клинико-иммунологического обследования больных БА показали существенные различия между показателями уровня IL-4 в сыворотке крови в основной и контрольной группе (14,20±1,04 против 5,18±1,69 пг/мл, p<0,01), при этом установлено трехкратное повышение уровня IL-4 у больных АБА по сравнению с группой практически здоровых лиц (16,22±1,41 пг/мл; 5,18±1,69 пг/мл, соответственно, p<0,01), а также достоверно повышенный уровень его при СБА (p<0,01) и НБА (p<0,05), что представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Уровень иммунорегуляторных медиаторов у больных БА в зависимости от варианта течения заболевания

	Общая группа больных БА (n= 45)	АБА (n=17)	НБА (n=11)	СБА (n=17)	Контрольная группа (n=14)
IL-4 (пг/мл)	14,20±1,04***	16,22±1,41***	10,76±1,6*	14,4±2,0***	5,18±1,69
IFN-γ (пг/мл)	0,13±0,014*	0,08±0,015**	0,23±0,03	0,11±0,015*	0,28±0,09

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,02; *** - p<0,01 - достоверность различий в сравнении с показателями группы контроля.

Как можно видеть, если уровень IL-4 повышен, в целом, во всех исследуемых группах пациентов по сравнению с группой практически здоровых, то у больных астмой с преимущественно аллергическим механизмом отмечается существенно более высокий уровень данного противовоспалительного цитокина по сравнению с НБА (16,22±1,41 против 10,76±1,6 пг/мл, p<0,05). IL-4 в литературе описан как фактор, стимулирующий В-лимфоциты, поскольку он вызывает пролиферацию В-клеток [4,5]. Это основной цитокин, индуцирующий дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов в Th2-клетки и подавляющий развитие Th1, что играет основную роль при атопии. IL-4 синтезируется тучными клетками и В-клеточными линиями. IL-4 подавляет функции макрофагов и секрецию ими IL-1, TNF и IL-6, оказывая противовоспалительное действие. Следовательно, IL-4 является главным продуктом Th2-клеток, стимулирует их дифференцировку и способствует развитию аллергических реакций.

Проведенное исследование интерфероновой статуса выявило взаимосвязь между продукцией IFN-γ лейкоцитами и клиническими вариантами заболевания. Сравнительный анализ содержания IFN-γ у исследованных нами пациентов с БА и лиц контрольной группы выявил почти двукратное снижение его продукции (0,13±0,01 пг/мл в сравнении с 0,28±0,09 пг/мл, p<0,05). При сопоставлении уровня IFN-γ у пациентов с различными формами БА обнаружено, что наименьшие его значения регистрируются у больных с АБА (0,08±0,01 пг/мл, p<0,02) как по сравнению с контрольной группой (0,28±0,09 пг/мл; p<0,02), так и по сравнению с группой пациентов с НБА (0,23±0,03 пг/мл; p<0,01).

Обнаружено, также, значительное снижение содержания IFN-γ у больных с СБА по сравнению с контрольной группой (0,11±0,015 пг/мл, p<0,05). В целом, наиболее существенные различия интерфероновой статуса характеризовали контингент пациентов с НБА и АБА, так показатели IFN-γ в указанных группах больных отличались почти в три раза (0,23±0,03 пг/мл и 0,08±0,01 пг/мл, соответственно, p<0,01).

По данным литературы известно, что источником IFN-γ служат активированные Т-лимфоциты [3,5,6]. Среди Т-лимфоцитов продуцентами IFN-γ являются как цитотоксические CD8+, так и хелперные CD4+ клетки, однако при дифференцировке последних на Th1 и Th2 способность вырабатывать IFN-γ сохраняют только Th1-клетки. Важнейшей функцией IFN-γ является ее участие в опосредовании взаимосвязей между лимфоцитами и макрофагами и в регуляции соотношения клеточной и гуморальной составляющих иммунного ответа. Являясь основным продуктом Th1-клеток, IFN-γ снижает секреторную активность Th2-клеток. Таким образом, IFN-γ усиливает развитие клеточного иммунитета и подавляет проявления гуморального иммунитета. Следовательно, IFN-γ играет важную роль в иммунорегуляции, являясь ключевым цитокином клеточного иммунного ответа и ингибитором гуморального иммунного ответа.

В связи с этим, для уточнения характера дисбаланса между продуктами Th1 и Th2 клеток при БА было проведено изучение параметров корреляционной взаимосвязи показателей цитокинового статуса в зависимости от клинико-патогенетической формы БА. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Взаимосвязь уровня цитокинов у больных БА

Группы больных	Общая группа	р	АБА	р	НБА	р	СБА	р
Корреляция показателей IL-4 – IFN-γ	- 0,33	<0,05	- 0,51	<0,01	- 0,09	>0,05	- 0,13	>0,05

При корреляционном анализе выявлено: значения коэффициента корреляции между показателями IFN-γ и IL-4 у больных БА продемонстрировало отрицательную сопряженность этих показателей в общей группе больных БА

(r=- 0,33; p<0,02) и в группе больных АБА (r=-0,51; p<0,02). В других группах больных по данным показателям достоверная корреляционная зависимость не наблюдалась. В целом, результаты проведенного корреляционного анализа

свидетельствуют, что продукция цитокинов при различных вариантах БА имеет некоторые своеобразия. Отличительным оказалось, то, что в общей группе и в группе больных с АБА превалирует продукция цитокина Th2 клеток - IL-4, которая прослеживается отрицательной связью с продукцией IFN- γ . В других исследуемых группах такая закономерность не зарегистрировалась.

Таким образом, БА тяжелого течения в период обострения сопровождается дисбалансом уровня показателей IL-4, IFN- γ степень которого зависит от клинико-патогенетического варианта заболевания. Результаты исследования показателей цитокинового спектра при БА подтверждают гетерогенность механизмов формирования данной патологии. Изучение цитокинового

профиля и дифференцированный подход к больным БА в зависимости от клинико-патогенетического варианта увеличивает возможности диагностики, прогноза течения БА, необходимого для достижения контроля над заболеванием и, бесспорно, способствует оптимизации терапии.

Следовательно, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных БА с различными формами заболевания с тяжелым течением в стадии обострения отмечаются разнонаправленные изменения в продукции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

Список литературы/Iqriboslar/References

1. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология, 2009. - №4.-С. 96-102.
2. Barnes P.J. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease //Nat. Rev. Immunol. 2018; 18: 454-466.
3. Cosic V., Dordevic V., Bjelakovic G. Specificity of cytokine profile and oxidant stress in patients bronchial asthma // Jugoslav. Med. Biochem. – 2006. - Vol.25, №2. – P. 153-159.
4. Dullaers M., Schuijs M.J., Willart M., Fierens K., Van Moorleghem J., Hammad H., Lambrecht B.N. House dust mite-driven asthma and allergen-specific T cells depend on B cells when the amount of inhaled allergen is limiting //J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 140: 76-88.e 7.
5. Godar M., Deswarte K., Vergote K., Saunders M., de Haard H., Hammad H., Blanchetot C., Lambrecht B.N. A bispecific antibody strategy to target multiple type 2 cytokines in asthma //J. Allergy Clin. Immunol. 2018; 142: 1185-1193.e 4.
6. Kips J. C. Cytokines in asthma // Eur. Respir. J. – 2001. - Vol.18, №34. – P. 24-33.
7. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma //Nat. Immunol. 2015; 16: 45-56.
8. Mishra J. K., Rashid Parvez, Usha, Girish Singh. An immunological study of bronchial asthma with special reference to interleukin-4, interferon- γ and immunoglobulin E // The Journal of Community Health Management. 2015; 02(1), 47-50.