

К. Г. Селезньов, Е. Ф. Баринов, К. В. Єльський, С. В. Зяблицев

## Вміст інтерлейкіну-2 і інтерлейкіну-4 у крові при синуситі

*При остром синусите значительно увеличено содержание противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4) в крови. При хроническом воспалении имеются разнонаправленные сдвиги: содержание ИЛ-2 увеличено, а ИЛ-4 - снижено. Обсуждается вопрос о патогенетическом значении установленных фактов. В результате лечения в крови больных было увеличено содержание противовоспалительных интерлейкинов. Дисбаланс их содержания интерлейкинов отражает остроту заболевания, вид лечения и характер интерлейкиновой регуляции воспаления.*

### ВСТУП

У зв'язку з погіршенням екології та розвитком вторинної імунодепресії почастишали захворювання на риносинусит, у патогенезі яких зниження імунітету відіграє важливу роль [11]. У патогенезі запалення нині прийнято розглядати участь інтерлейкінів (ІЛ), які є біологічно активними молекулами в механізмах інтерклітинної взаємодії з комплексом сигналів у відповідь на інфекцію [5, 7, 8, 10, 17]. Відомості щодо продукції цитокінів у хворих на гнійний синусит поодинокі та суперечливі [1]. У слизовій носа при гострому синуситі збільшена продукція ІЛ-3 і ІЛ-8, у разі хронічного синуситу – ІЛ-5 [20]. Проте не відомо, як змінюється вміст ІЛ-2 і ІЛ-4 у разі різних клінічних форм запалення пазух носа та за умов різних способів лікування. У цьому зв'язку доцільним було досліджувати у крові хворих вміст ІЛ-2 та ІЛ-4 при гострому та хронічному синуситах за умов хірургічного та консервативного лікування.

### МЕТОДИКА

Обстежено 64 чоловіків віком від 20 до 30 років, які перебували в отоларингологічній

клініці ДонДМУ у 1998 – 2000 рр. Пацієнти хворіли на гострий і хронічний синусит і підлягали хірургічному або консервативному лікуванню. Кров для визначення вмісту ІЛ-2 і ІЛ-4 у кожного пацієнта брали двічі: при надходженні до клініки та після проведеного лікування. Контролем були 10 добровольців.

Кров (5 мл) брали з ліктьової вени натщесерце і негайно переливали її на льодяній бані в скляну центрифужну пробірку з 0,5 мл розчину-консерванту. Для приготування даного розчину брали Na-ЕДТА (Трилон В, 2 г) і хлорид натрію (0,8 г) і доводили до рН 7,4 0,1 моль/л NaOH, а потім до кінцевого об'єму 100 мл бідистильованою водою. Кров центрифугували протягом 30 хв із прискоренням 3000 g при 4 °С на рефрижераторній центрифугі К-23 (Німеччина). Отриману плазму вміщували в пластикові туби типу «Эппендоф» об'ємом 1,5 мл і зберігали (не більше ніж 3-4 тиж) при 20 °С.

Вміст ІЛ-2 і ІЛ-4 визначали імуноферментним методом із використанням стандартного набору реактивів фірми “Amersham International pls” (Англія). Інтенсивність забарвлення продукту ферментативної реакції кількісно оцінювали на ридері PR2100 (фірма

“Sanofi diagnostic pasteur”, Франція). Отримані результати оброблено методом варіаційної статистики за допомогою програмного пакету “Statistika”.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показало, що вміст інтерлейкінів у крові здорових людей (ІЛ-2 -  $9,628 \pm 0,628$ ; ІЛ-4 -  $6,510 \pm 0,580$ ) відповідав нормі [6, 15] і тому був прийнятий нами за контроль. Обстежених хворих було поділено на дві групи: до I групи ввійшли хворі на гострий синусит, до II групи – на хронічний синусит. Залежно від лікування (хірургічне чи консервативне) хворі обох груп були розділені на підгрупи. Аналіз вмісту інтерлейкінів у крові хворих представлено у таблиці. Виявилось, що в підгрупах навіть початковий вміст інтерлейкінів до лікування відрізнявся.

Вміст ІЛ-2 був збільшений при обох формах синуситу та при різних видах його лікування, особливо у разі гострого та хронічного синуситу, при яких було показано хірургічне лікування (у середньому у 8 разів порівняно з контролем). Вміст ІЛ-2 при цьому практично не відрізнявся при обох формах синуситу. Дані форми характеризуються найбільшою вираженістю клінічних проявів. Природно, що при цьому спостерігається таке ж значне збільшення вмісту протизапального інтерлейкіну. Збільшення продукції

ІЛ-2 у Т-клітинах, активованих мікробною і вірусною інвазією, підсилюється ІЛ-1, який вважається 2-м обов'язковим сигналом для посилення продукції ІЛ-2 [20]. Збільшення вмісту ІЛ-1 у крові при синуситі ми відмічали в наших попередніх дослідженнях [14].

Вміст ІЛ-2 був збільшений (у 5 разів порівняно з контролем) у разі хронічного синуситу, при якому показано консервативне лікування. Це пов'язано, ймовірно, з тим, що при цій формі синуситу запалення та інтерлейкінова протизапальна реакція виражені меншою мірою, ніж при гострому синуситі чи при хронічному, але такому, що потребує оперативного лікування. У разі консервативного лікування хронічного синуситу вміст ІЛ-2 підвищувався менш істотно (в 1,6 раза) порівняно з хірургічним лікуванням. Таку тенденцію спостерігали при гострому синуситі. Слід думати, що і потреба, ймовірно, також була меншою, ніж у разі гострого синуситу, при якому клінічна вираженість запальних змін значно більша. Не виключено, що при хронічному синуситі з нерізко вираженими проявами запалення, котрі не вимагали хірургічного втручання, спостерігалася менш виражена імунна реакція захисту.

У деяких працях [2, 12] наводяться узагальнені відомості про біохімічну характеристику і біологічні ефекти ІЛ-2. Він продукується активованими Т-хелперами (Th-1-кл при наявності ІЛ-1 і ІЛ-6). Дія ІЛ-2 на імунну систему наступна: потужний промотор про-

**Вміст (пг/мл) протизапальних інтерлейкінів у крові людей на різні форми синуситів до та після лікування ( $M \pm m$ )**

Інтерлейкін	Гострий синусит (n = 32)		Хронічний синусит (n=32)	
	Хірургічне лікування	Консервативне лікування	Хірургічне лікування	Консервативне лікування
	I серія			
ІЛ-2	79,310±0,081	77,675±0,063	76,032±0,064	48,151±1,633
ІЛ-4	187,16±13,911	19,856±0,169	3,355±0,042	2,961±0,027
	II серія			
ІЛ-2	78,936±0,105	76,932±0,444	70,257±1,075	38,462±1,943
ІЛ-4	55,581±1,867	27,782±1,179	13,360±0,622	8,054±0,432

$P < 0,001-0,05$ .

ліферації та диференціації Т- і В-лімфоцитів, природних кілерних клітин; інтенсивний активатор цитотоксичності природних кілерних клітин (екзоцитоз пов'язаний з переходом кілерних клітин з фази G1 у фазу S); індуктор каскаду імунних реакцій, що супроводжуються підвищенням у крові інших цитокінів, зокрема синергіста ІЛ-4, антагоністів ІЛ-6 м, фактора некрозу пухлин [14]. Таким чином, ІЛ-2 регулює як клітинні, так і гуморальні ланки імунного захисту і є пусковим механізмом ланцюга імунологічних цитокінових реакцій. ІЛ-2 насамперед регулює диференціювання та проліферацію Т-лімфоцитів (Т-клітинна ланка імунітету), впливає на генерацію й активацію цитотоксичних клітин, а також підсилює ріст і диференціацію В-клітин [9]. Ці дані дають ясне уявлення щодо змін в організмі, які можуть відбуватися при збільшенні вмісту ІЛ-2 при синуситі.

ІЛ-4 є синергістом ІЛ-2 і збільшує його продукцію, а також являє собою коактиватор ІЛ-2 [19]. Слід зазначити, що вміст ІЛ-4 був збільшений у 30 разів порівняно з нормою (див. таблицю). Це підвищення в 4 рази більше порівняно з ІЛ-2, що може викликати відповідно більш потужний вплив на імунну систему.

Варто зазначити, що в групі хворих на гострий синусит, де не було показань до операції, вміст ІЛ-4 був збільшений лише у 3 рази порівняно з нормою. Це істотне розходження свідчить, що при гострому синуситі навіть до лікування вміст ІЛ-4 неоднорідний у підгрупах хворих, яким у зв'язку з їх клінічним станом показані різні види лікування. За даними клінічного (гемограма) і біохімічного (цукор, білок, сечовина, білірубін) аналізів крові таких розходжень у цих підгрупах між собою не виявилось. Вміст ІЛ-2 також має практично однакову в трьох підгрупах вираженість реакції. Однак вміст ІЛ-4 має досить виражене інформаційне значення, що доводить високу міру активації протизапальної реакції при синуситі, клінічні стани при якому ще вимагають оперативного

лікування. Це, ймовірно, може бути використане як діагностичний тест.

Є дані [3] про те, що ІЛ-4 продуктується активованим інфекційним фактором і антигеном Th-2-клітинами і базофілами, що є головними чинниками проліферації і диференціації клітин порівняно з ІЛ-2 у більш широкому діапазоні: В- і Т-лімфоцити, кілерні клітини, моноцити, тучні клітини, ендотелій, фібробласти, гемопоез. ІЛ-4 селективно стимулює антигілоутворення і секрецію імуноглобулінів (Jg1 і Jg). Таким чином, ІЛ-4 як і ІЛ-2, підсилює клітинні та гуморальні ланки імунітету. ІЛ-4 діє на рецептори клітин-мішеней, здійснює передачу сигналу на В-лімфоцити [23], регулює ген макрофагів [16], збільшує вміст хемокинів [22].

Значне підвищення вмісту ІЛ-4 при гострому синуситі призводить до більш вираженої активації клітинного і гуморального імунітету. ІЛ-4 – потужний протизапальний інтерлейкін [4, 13].

У літературі є посилання на те, що циклоферон змінює продукцію цитокінів у хворих на риносинусит [1]. При цьому встановлено 4 типи реагування. Тільки в двох типах реакцій відзначалася зміна вмісту ІЛ-4: у 24 % з 35 хворих спостерігалось збільшення продукції ІЛ-4 при гнійному запаленні, у 20 % - зниження вмісту ІЛ-4 при поліпозі. Зіставити ці дані з результатами нашого дослідження можна тільки умовно. По-перше, у цій роботі немає цифрових даних. По-друге, не досліджувався базальний початковий вміст цитокінів. По-третє, вивчалася зміна продукції цитокінів у відповідь на застосування циклоферону у разі лікування. Ми спробували провести відносне зіставлення. У наших дослідженнях ми також спостерігали збільшення вмісту ІЛ-4 при гострому гнійному запаленні та зниження його при хронічній формі цього запалення, що теж характеризується поліпозом.

Проведене нами лікування синуситів показано, що видужання пацієнтів за умов клініки супроводжувалося зміною вмісту ІЛ-2 і ІЛ-4.

Лікування гострого синуситу не змінило вмісту ІЛ-2. Вміст ІЛ-4 після операції став в 3,4 раза меншим (до цього він був надмірно високим), а після консервативного лікування він збільшився на 40 %. Порівняно з нормою вміст інтерлейкінів продовжував залишатися на високому рівні (в 3-х підгрупах у 8 разів, в 4-й – у 4 раза вище від норми). Це можна розглядати як позитивне явище, що відображає стан, який забезпечує рівень імунного захисту.

При хронічному синуситі лікування призвело до незначного зниження вмісту ІЛ-2 (8-20 %). До лікування воно було досить високе. Важко припустити, що це зниження могло істотно позначитися на стані імунного захисту. Слід особливо зазначити, що зниження вмісту ІЛ-4 нижче від норми при хронічному синуситі, що нами розглядалося як несприятливе явище, після проведеного лікування було збільшене в 3-4 рази. У цьому разі вміст інтерлейкінів відносно контролю при цій формі синуситу після лікування був збільшений в середньому в 4 рази в 3-х підгрупах дослідження. Навіть консервативне лікування хронічного синуситу дало приріст ІЛ-4 на 23 %.

Зіставлення між собою вмісту інтерлейкінів при гострому та хронічному синуситах свідчать, що воно хоча і було вище від норми і вище, ніж до лікування, але у разі хронічного синуситу було менше, ніж при гострому синуситі. Гострий процес легше піддається лікуванню, ніж хронічний. Про це, зокрема, свідчить інтерлейкінова реакція регуляції запалення.

Порівняння різних видів лікування свідчить про те, що після хірургічного втручання вміст ІЛ-2 і ІЛ-4 у 1,6 – 2 рази вищий, ніж при консервативному. Це доводить, що більш ефективним видом лікування є оперативне.

Поряд із багатоступінчастими і багатofакторними сторонами імунної відповіді на інфекційний агент при синуситі особливе значення має кооперація імунокомпетентних клітин, опосередкована інтерлейкінами. Вміст протизапальних інтерлейкінів ІЛ-2 і ІЛ-4 відзеркалює тяжкість запального процесу,

його гостроту, форму синуситу, прогноз і ефективність лікування. Він дає змогу також глибше зрозуміти патогенез цього розповсюдженого захворювання верхніх дихальних шляхів. Дисбаланс протизапальних ІЛ-2 і ІЛ-4 відображає гостроту і характер інтерлейкінової регуляції запалення. Вид лікування також по-різному впливає на цю регуляцію.

**K.G. Seleznyov, E.F. Barinov, K.V. Jelski, S.V. Zyablitsev**

### **CONTENT OF INTERLEUKIN 2 AND INTERLEUKIN 4 IN THE BLOOD IN SINUSITE**

In acute inflammation the content of cytokines (IL-2, IL-4) is increase. Especially considerable is increase the content of anti-inflammation interleukines (IL-2, IL-4) in the blood. There are different displacements in chronical inflammation: the content of IL-2 and is increase, the content IL-4 is decrease. The question about a pathogenic role of established facts is discussing. In result of treatment the content of anti-inflammation interleukines in the blood of ill people has increase, and the content of anti - inflammation citokine was decrease. The disbalance of anti - inflammation citokines is reflect the acuteness a from of treatment and disposition of treatment and disposition of interleukin regulation of inflammation.

*Donetsk State Medical University*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Коваленко А.Л., Аспель Ю.В. Продукция цитокинов у больных риносинуситом при лечении циклофероном // Леч. врач. - 2000. - № 4. - С. 71-73.
2. Бережная Н.М., Горецкий Б.А. Интерлейкин-2 и злокачественные новообразования. - К.: Наук. думка, 1992. - 172 с.
3. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины биологические и противоопухолевые свойства. - К.: Наук. думка, 1998. - 317 с.
4. Володин Н.Н. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей // Intern. Immunorehabilitation. - 2000. - 2, № 1. - P. 175-185.
5. Вядро М.М., Навашин С.М. Цитокины - полифункциональные регуляторы защитных реакций в норме и при патологии // Антибиотики и

- химиотерапія. - 1989. - 348, № 11. - С. 863-868.
6. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. - Томск: Изд-во Томс. ун-та, 1992. - 276 с.
  7. Клименко Н.А. Медиаторы воспаления и принципы противовоспалительной терапии // Врач. практика. - 1997. - № 5. - С. 3-9.
  8. Ковальчук Л.В. Новый класс биологически активных пептидов-иммуноцитокінов в клинической практике // Рос. мед. журн. - 1997. - С. 59-61.
  9. Кондратенко И.В., Ярилин А.А., Хахалин Л.Н. Интерлейкин-2 и его роль в развитии иммунодефицитов и других иммунопатологических состояний // Иммунология. - 1992. - № 1. - С. 6-10.
  10. Мельников О.Ф., Лакиза С.А. Иммуноактивные пептиды в небных миндалинах у больных хроническим тонзиллитом и их роль в защитных реакциях // Журн. вуш., нос. і горл. хвороб. - 1997. - № 5. - С. 88-93.
  11. Окунь О.С. Клініко-імунологічне обґрунтування протирецидивного способу лікування хворих на хронічний гнійний гайморит: Автореф. дис. канд.мед.наук. - К. - 1997. - 17 с.
  12. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодиагностика иммунодефицитов // Иммунология. - 1997. - № 4. - С. 4-7.
  13. Рабинович О.Ф., Ханухова Л.М., Пинежи Б.В. Влияние иммуномодулятора ликопада на синтез цитокінов и активационные молекулы лимфоцитов периферической крови больных с красным плоским лишаям // Стоматология. - 2000. - №2 - с.2.
  14. Селезнев К.Г., Малеев О.В., Ельський К.В., Долженко С.А., Зяблицев С.В. Вплив різних методів лікування синуситів на зміну вмісту цитокінів (ІЛ-1 б та ФНП а) у крові // Укр.-мед.вісті. - К.: 2001. - IV, № 1(62). - С. 102.
  15. Eun-Hwan, Jeong M.D. Amniotic Fluid Inflammatory Cytocines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and Intrauterine Infection on Preterm Labor with Intact Membranes Korean // J. Obst. Gyn. - 1998. - 41, № 2. - P. 545-558.
  16. Hague S. Jaharul, Harbor Phyllis, Tabrizi, Yi Taolin, Willliams R.G. Protein - tyrosine phosphatase Shp-1 is negative regulator of IL-4 and IL-13 dependent signal transduction // J. Biol. Chem. - 1998. - 273, № 51. - С. 33893-33896.
  17. Kortylewski Marcin, Mackiewicz Andrej Cytokiny i procesy przekazywania sugnalu: grupa cytokin typu interleukiny-6 jako uklad modelowy // Post. Biol. Komorki. - 2000. - 27, №2. - С. 213-227.
  18. Manna Sunil K, Aggarwal Bharat B. Interleukin-4 down - regulates both forms of tumor necrosis factor receptor and receptor-mediated apoptosis NF-kB AP-1 and c-Jun N-terminal kinase. Comparison with interleukin-13 // J. Biol. Chem. - 1998. - 273, № 50. - С. 33333-33341.
  19. Mitchell L.C., Davis L.S., Lipsky P.E. Promotion of human T lymphocyte proliferation by IL-4 // J.Immunol. - 1989. - 142, № 5. - P. 1548-1558.
  20. Mizel S.B. Interleukin 1 and T cell activation // Immunol. Rev. - 1982. - 64, № 4. - P. 51-72.
  21. Rudack C., Stoll W., Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis // Amer. J.Rhinol. - 1998. - 12 (6). - P. 383-388.
  22. Takano Yonji, Fukagawa Kazumi, Shimmura Shigetomo, tsubota Kazuo et al. IL-4 regulates chemokine production induced by TNF -a in keratocytes and corneal epithelial cells // Brit J. Ophthalmol. - 1999. - 83, № 9. - С.1074-1076.
  23. Taglor Naomi, Candotti Fabio, Smith Susan et al. Interleukin-4 signaling in B lymphocytes from patients with X-linked severe Combined immunodeficiency // J. Biol. Chem. - 1997. - 272, № 11. - С. 7314-7319.

*Донец. мед. ун-т М-ва охорони здоров'я  
України*

*Матеріал надійшов до  
редакції 19.04.2001*