

ВМІСТ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА СУПРЕСИВНИХ ЦИТОКІНІВ В КРОВІ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ ХОЗЛ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

ludaalex@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана в рамках програми кафедри торакальної хірургії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупіка МОЗ України "Діагностика та лікування контузійних пошкоджень легень у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень", № державної реєстрації – 01021U000122, 2011 рік.

Вступ. Патогенез ХОЗЛ асоціюється з хронічним запаленням легень, особливо у периферичних відділах дихальних шляхів і паренхімі. Процес запалення посилюється саме в період загострення захворювання.

Основою розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є неспецифічне, хронічне запалення в стінках термінальних бронхіол, що призводить до патологічного ремоделювання легеневої тканини [1].

Це захворювання характеризується прогресуючим і незворотнім погіршенням функціональної активності легень, що викликано звуженням периферичних дихальних шляхів. Цигарковий дим та інші поллютанти, які є причинами розвитку ХОЗЛ, активують толл-подібні рецептори клітин вродженого імунітету, що призводить до підвищеного синтезу та вивільненню прозапальних цитокінів [2].

Фактори некрозу пухлин- α (ФНП- α), ІЛ-1 β та ІЛ-6 підсилюють запалення шляхом активації NF- κ B, який підвищує експресію багатьох запальних генів [3].

Регуляторні Т-лімфоцити проявляють свою імуносупресивну активність шляхом секреції ІЛ-10 та трансформуючого фактору росту β (ТФР- β). Було встановлено, що рівні ІЛ-10 зворотно корелюють з важкістю ХОЗЛ [4].

Мета роботи: вивчення вмісту прозапальних/супресивних цитокінів в крові та їх порівняльна характеристика у хворих з загостренням ХОЗЛ.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідження було включено 104 хворих на ХОЗЛ. Групу контролю склали 98 практично здорових осіб.

Вміст цитокінів в периферичній крові досліджували імуноферментним методом з використанням реактивів виробництва Вектор-Бест. Оптичну щільність визначали на аналізаторі "STAT FAX 303 PLUS", США. Концентрацію визначали в пг/мл.

Всі отримані результати піддані статистичній обробці для параметричних і непараметричних критеріїв з використанням програми «Minitab 16». При аналізі перевірки розподілу на нормальність використовували тест Колмогорова-Смірнова, порівняння центральних тенденцій двох незалежних вибірок з використанням U-критерію Манна-Уїтні і порівняння середніх двох незалежних вибірок за критерієм Стюдента. Кількісні зміни представлені у вигляді середніх значень і середньоквадратичних відхилень для параметричних методів і медіани з 1 і 3 квартилем для непараметричних.

У всіх пацієнтів і волонтерів отримано добровільну письмову згоду на участь в науковому дослідженні, на яке є дозвіл комісії з біоетики.

Результати досліджень та їх обговорення. Рівні прозапальних цитокінів в контрольній групі та у хворих на ХОЗЛ представлені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Рівні прозапальних цитокінів при загостренні ХОЗЛ (М $\pm$ SD)

Параметри	Контроль, n=98	ХОЗЛ, n=104	P
ІЛ-1 β (пг/мл)	13,3 $\pm$ 5,1	66,42 $\pm$ 13,4	<0,001
ІЛ-6 (пг/мл)	8,2 $\pm$ 3,1	75,2 $\pm$ 13,9	<0,001
ФНП- α (пг/мл)	26,1 $\pm$ 7,6	107,2 $\pm$ 17,4	<0,001

Примітка: P – достовірність відмінностей показників контрольної та дослідної груп.

Результати, представлені в таблиці 1, вказують на значне та достовірне підвищення (P<0,001) рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α в периферичній крові при загостренні ХОЗЛ в порівнянні з контролем. Отже, на системному рівні відбувається підсилення хронічного запалення шляхом вивільнення в периферичну кров прозапальних цитокінів.

Дані щодо вмісту супресивних цитокінів в крові представлені в таблиці 2.

Таблиця 2.

Рівні супресивних цитокінів при загостренні ХОЗЛ (М $\pm$ SD)

Параметри	Контроль, n=98	ХОЗЛ, n=104	P
ІЛ-10 (пг/мл)	21,6 $\pm$ 5,7	69,6 $\pm$ 11,8	<0,001
ТФР- β (пг/мл)	12,0 $\pm$ 4,2	82,0 $\pm$ 14,9	<0,001

Примітка: P – достовірність відмінностей показників контрольної та дослідної груп.

Концентрація ІЛ-10 та ТФР- β (табл. 2) також була достовірно вище (P<0,001) контролю у хворих на ХОЗЛ.

В нещодавно проведеному дослідженні з включенням 384 пацієнтів з ХОЗЛ також було встановлено, що рівні ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-6 в периферичній крові були достовірно вище контролю. Крім цього, концентрація цих цитокінів достовірно відрізнялась в залежності від тяжкості (стадії) ХОЗЛ [5].

Отримані нами дані, які свідчать про високу концентрацію ІЛ-1, співпадають з літературними. Так, у пацієнтів з ХОЗЛ спостерігається збільшення рівня ІЛ-1 в сироватці та індукованому мокротинні [6].

Висока концентрація ІЛ-6 у пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ в порівнянні з контрольною групою може сприяти підвищенню ризику розвитку депресій та збільшенню кількості смертельних випадків [7,8].

Спостерігається підвищення рівнів ФНП- α в крові та мокротинні хворих на ХОЗЛ. Крім цього, було показано, що збільшення рівня розчинної форми рецептора ФНП- α корелює зі зменшенням значень об'єму

форсованого видиху за першу секунду у пацієнтів з загостренням ХОЗЛ [9].

ІЛ-10 є одним з основних протизапальних цитокінів, який необхідний для регулювання надмірної активності прозапальних цитокінів та хемокинів [10]. В одному з досліджень було показано, що ІЛ-10 знижує активність макрофагів легень шляхом пригнічення продукування гамма-інтерферону, ІЛ-2, ІЛ-12 та ІЛ-18. Гіперпродукція ІЛ-10 впливає на індукцію альтернативної активації альвеолярних макрофагів. Ця зміна фенотипу макрофагів легень викликає зниження рівня внутрішньоклітинного знищення бактерій, що, в свою чергу, викликає бактеріємію і загибель експериментальних тварин з хронічною патологією легень. Модуляція запальної реакції має важливе значення для збереження балансу імунної системи [11].

Таким чином, в рамках нашої роботи було встановлено, що системне запалення при загостренні ХОЗЛ асоціюється зі збільшення концентрації прозапальних та супресивних цитокінів. На нашу думку, такі дані можливо інтерпретувати як компенсаторне посилення супресивної активності імунокомпетентних клітин, яка впливає на підвищення активності хронічного запалення на стадії загострення ХОЗЛ.

Висновки. Хронічне запалення на системному рівні при загостренні ХОЗЛ характеризується підвищенням активності прозапального та супресивного компоненту імунної відповіді. У пацієнтів з ХОЗЛ у порівнянні з контролем спостерігається достовірне ($p < 0,001$) збільшення рівнів прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) та супресивних (ІЛ-10, ТФР- β) цитокінів в периферичній крові.

Перспективи подальших досліджень. Перспективними є дослідження, які сприятимуть вивченню участі імунокомпетентних клітин, а саме моноцитів крові і макрофагів легень, в забезпеченні ефективного функціонування вродженого і набутого імунітету. В умовах гіперпродукції ІЛ-10 відбувається активація альвеолярних макрофагів, яка впливає на зміну фенотипу останніх і призводить до бактеріємії та загибелі експериментальних тварин і хворих на ХОЗЛ. Тому подальше дослідження імунологічних механізмів розвитку патологічного процесу в легенях у період загострення ХОЗЛ та їх пошкодження сприятиме застосуванню найбільш ефективних методів лікування ХОЗЛ, з огляду на те, що рівень захворюваності не має тенденції до зниження і буде зростати у наступні роки.

Література

1. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. Clin Sci (Lond). 2017;131(13):1541-58.
2. Rovina N, Koutsoukou A, Koulouris NG. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand? Mediators Inflamm. 2013;15:35-46.
3. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest. 2008;118(11):3546-56.
4. Maneechotesuwan K, Kasetsinsombat K, Wongkajornsilp A, Barnes PJ. Decreased indoleamine 2,3-dioxygenase activity and IL-10/IL-17A ratio in patients with COPD. Thorax. 2013;68(4):330-7.
5. Singh S, Verma SK, Kumar S, Ahmad MK, Nischal A, Singh SK, et al. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers. Immunol Lett. 2018;196:1-10.
6. Pauwels NS, Bracke KR, Dupont LL, Van Pottelberge GR, Provoost S, Vanden Berghe T, et al. Role of IL-1 α and the Nlrp3/caspase-1/IL-1 β axis in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD. Eur Respir J. 2011;38:1019-28.
7. Kelly E, Owen CA, Pinto-Plata V, Celli BR. The role of systemic inflammatory biomarkers to predict mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Respir Med. 2013;7:57-64.
8. Lu Y, Feng L, Feng L, Nyunt MS, Yap KB, Ng TP. Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study. Respir Res. 2013;14:53-64.
9. Vernooy JH, Küçükaycan M, Jacobs JA, Chavannes NH, Buurman WA, Dentener MA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease – soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1218-24.
10. Sun L, Cornell TT, LeVine A, Berlin AA, Hinkovska-Galcheva G, Fleszar AJ. Dual role of interleukin-10 in the regulation of respiratory syncytial virus (RSV)-induced lung inflammation. Clin Exp Immunol. 2013;172:263-79.
11. Dolgachev VA, Yu B, Sun L, Shanley TP, Raghavendran K, Hemmila MR. Interleukin 10 overexpression alters survival in the setting of gram-negative pneumonia following lung contusion. Shock. 2014;41:301-10.

ВМІСТ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА СУПРЕСИВНИХ ЦИТОКІНІВ В КРОВІ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ ХОЗЛ

Кюн Л. О.

Резюме. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) проявляється ураженням легень, особливо периферичних дихальних шляхів і паренхіми, і цей процес посилюється в період активного загострення. Цигарковий дим та інші поллютанти, які є причинами розвитку ХОЗЛ, активують толл-подібні рецептори клітин вродженого імунітету, що призводить до підвищеного синтезу прозапальних цитокінів та їх вивільнення. У пацієнтів з ХОЗЛ у порівнянні з контролем спостерігається достовірне ($p < 0,001$) збільшення рівнів прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α) та супресивних (ІЛ-10, ТФР- β) цитокінів в периферичній крові. В рамках нашої роботи було встановлено, що системне запалення при загостренні ХОЗЛ асоціюється зі збільшенням концентрації прозапальних та супресивних цитокінів. На нашу думку, такі дані можливо інтерпретувати як компенсаторне посилення супресивної активності імунокомпетентних клітин, що зумовлює загострення хронічного запалення у хворих на ХОЗЛ.

Ключові слова: ХОЗЛ, цитокіни, системний імунітет.

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И СУПРЕССИВНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХОБЛ

Кюн Л. А.

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) проявляется поражением легких, особенно её периферических дыхательных путей и паренхимы, и этот процесс усиливается в период активного обострения. Сигаретный дым и другие поллютанты, которые являются причинами развития ХОБЛ, при этом ак-

тивируются толл-подобные рецепторы. Этот процесс приводит к активации клеток врожденного иммунитета и усилению синтеза и высвобождению провоспалительных цитокинов. У пациентов с ХОБЛ по сравнению с контролем наблюдается достоверное ($p < 0,001$) увеличение уровней провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и супрессивных (ИЛ-10, ТФР- β) цитокинов в периферической крови. В рамках нашей работы было установлено, что системное воспаление при обострении ХОБЛ ассоциируется с увеличением концентрации провоспалительных и супрессивных цитокинов. По нашему мнению, такие данные можно интерпретировать как компенсаторное усиление супрессивной активности иммунокомпетентных клеток, что приводит к обострению хронического воспаления у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, цитокины, системный иммунитет.

PROINFLAMMATORY AND SUPPRESSIVE BLOOD CYTOKINES DURING EXACERBATION OF COPD

Kuyun L. A.

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by lung damage, particularly of peripheral airways and the lung parenchyma distal to the terminal bronchioles, especially during the exacerbation stage. The disease is associated with systemic inflammation and damage to other systems and organs. It is connected with overmedication, which causes damage to peripheral segments of the lung. Damage to the functionality of the lung caused by narrowing of the peripheral airways during COPD is irreversible. Such factors as cigarette smoke and other pollutants bring on the development of this disease by activating Toll-like receptors of the innate immune cells, which in turn causes the increase of the synthesis and the release of proinflammatory cytokines.

Objective: comparative analysis of the content of proinflammatory/suppressive blood cytokines in COPD patients during exacerbation of the disease.

Object and methods: the study included 104 COPD patients during the exacerbation stage. 98 healthy persons were in the control group. Blood cytokine content was determined using enzyme-linked immunosorbent assay (Vector-Best). Optical density was measured on an analyzer "Stat FAX 303 PLUS" (USA, pg/ml).

The results of the study were statistically analyzed using parametrical and nonparametrical criteria using "Minitab 16" software. Colmogorov-Smirnov test was used to determine the differences between the group of patients and the control group. Key numerical data was gathered and compared using the U-criteria of Mann-Whitney, whereas the average of the two independent data sets were analyzed using the Student method. The average quantitative changes and root-mean-square values for parametrical methods and the median with 1 and 3 quartile for nonparametrical values are presented.

All persons who took part in the study gave their written consent as required by the bioethics committee.

Results and their discussion. The study has shown that exacerbation of COPD is associated with increased activity of the inflammatory process at the systemic level. When compared to the control group, patients with COPD exhibited significant ($p < 0.001$) increase in the levels of proinflammatory (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and suppressive (IL-10, TGF- β) cytokines in peripheral blood. In terms of our research it was determined that systemic inflammation during the exacerbation stage of COPD is characterized by increased levels of proinflammatory and suppressive cytokines. In our opinion, such data can be interpreted as compensatory increase of suppressive activity of immunocompetent cells, which causes increased activity of the chronic inflammation during exacerbation.

Relevance of the research. Chronic inflammation during COPD at the systemic level is accompanied by increased activity of proinflammatory and suppressive components of the immune response. In comparison with the control group, patients with COPD exhibited significant ($p < 0.001$) increase of the levels of proinflammatory (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and suppressive (IL-10, TGF- β) cytokines in peripheral blood. Continued research in this area will provide better understanding of pathological processes during COPD and develop much more effective immune therapies to aid patients during the exacerbation period of the disease. According to WHO, incidences of COPD are only going to grow exponentially. Therefore, there is great need for such discoveries.

Key words: COPD, cytokines, systemic immunity.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 24.07.2018 року