

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В НАЗАЛЬНОМ СЕКРЕТЕ У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННЫМИ ФОРМАМИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ ДО И ПОСЛЕ 3 КУРСОВ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Емелина Ю.Н.^{1,2}, Зурочка А.В.^{1,3}

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

² Областная детская клиническая больница № 1, г. Екатеринбург, Россия

³ ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет» (Национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

Резюме. У детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии до и после трех курсов клинически эффективной сублингвальной иммунотерапии в назальном секрете исследовали уровни G-CSF, GM-CSF, IL-10, IL-12p70, IFN γ , IL-13, IL-17A, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, TNF α , IL-8, MCP-1, MIP-1 β . В периоде ремиссии аллергического заболевания дети с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии на уровне местного эпитопа (в слизистой оболочке носа) имели признаки хронического воспалительного процесса с нарушением иммунного ответа за счет увеличения синтеза про- и снижения выработки противовоспалительных цитокинов, а также усилением реакций, направленных на элиминацию аллергена. После проведения клинически эффективной сублингвальной иммунотерапии выявлено снижение иммунологического дисбаланса за счет снижения активности систем, регулирующих выраженность воспалительного процесса и выработку провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: цитокины, индексы соотношения цитокинов, аллергенспецифическая иммунотерапия, полиноз

CYTOKINE CONTENTS IN NASAL SECRETIONS OF CHILDREN WITH COMBINED FORMS OF RESPIRATORY POLLEN ALLERGY BEFORE AND AFTER THREE COURSES OF SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

Emelina Yu.N.^{a, b}, Zurochka A.V.^{a, c}

^a Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

^b Regional Pediatric Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russia

^c South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. We studied clinical efficacy of sublingual immunotherapy in children with combined respiratory forms of pollen allergy before and after three courses of treatment. The levels of G-CSF, GM-CSF, IL-10,

Адрес для переписки:

Емелина Юлия Николаевна
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32.
Тел.: 8 (963) 270-76-16.
E-mail: eyun75@mail.ru

Address for correspondence:

Emelina Yuliya N.
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian
Academy of Sciences
620149, Russian Federation, Ekaterinburg, S. Deryabina str., 32.
Phone: 7 (963) 270-76-16.
E-mail: eyun75@mail.ru

Образец цитирования:

Ю.Н. Емелина, А.В. Зурочка «Содержание цитокинов в назальном секрете у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии до и после 3 курсов сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии» // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 5. С. 443-450. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-443-450

© Емелина Ю.Н., Зурочка А.В., 2016

For citation:

Yu.N. Emelina, A.V. Zurochka "Cytokine contents in nasal secretions of children with combined forms of respiratory pollen allergy before and after three courses of sublingual allergen-specific immunotherapy", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 5, pp. 443-450. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-443-450

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-5-443-450>

IL-12p70, IFN γ , IL-13, IL-17A, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, TNF α , IL-8, MCP-1, MIP-1 β were measured in nasal secretions. In remission state, the children with combined forms of respiratory allergy to pollen allergens showed local signs of chronic inflammatory process (in the nasal mucosa) associated with disturbed immune response, with increased synthesis of proinflammatory cytokines and decreased production anti-inflammatory cytokines, as well as enhanced reactions aimed for allergen elimination. Following clinical success of sublingual immunotherapy, we have shown a reduction in immunological imbalance, due to decreased activity of the systems modulating severity of inflammation and production of pro-inflammatory cytokines.

Keywords: cytokines, cytokines ratio indexes, allergen-specific immunotherapy, hay fever

Введение

В последние десятилетия внимание многих исследователей обращено на изучение иммунологических реакций, происходящих на местном и системном уровне при аллергических заболеваниях. Изучались иммунные изменения, происходящие на различных стадиях аллергического процесса [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15], выявлено наличие персистирующего воспаления, даже при отсутствии клинических симптомов в периоде ремиссии АЗ [2, 4, 14, 16]. Исследовались иммунологические реакции, происходящие при различных способах лечебного воздействия [1, 2, 8, 9, 17, 18], в том числе при подкожной [19] и сублингвальной [1, 17] аллергенспецифической иммунотерапии как наиболее эффективном патогенетическом методе лечения АЗ. Тем не менее на сегодняшний день остаются недостаточно изученными механизмы иммунопатогенеза АЗ, протекающих в виде сочетания нескольких нозологических форм, и особенности взаимодействия ЦК в системе цитокиновой сети при сочетанных вариантах аллергопатологии, что является важным моментом для большего понимания иммунологических изменений и выбора оптимальных методов лечебного воздействия.

Цель исследования: изучить содержание G-CSF, GM-CSF, IL-10, IL-12p70, IFN γ , IL-13, IL-17A, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, TNF α , IL-8, MCP-1, MIP-1 β в назальном секрете у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии, вызванной пыльцой деревьев, в периоде ремиссии АЗ до и после проведения 3 курсов СЛИТ.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 20 детей в возрасте $11,8 \pm 0,7$ лет с сочетанными формами поллиноза, вызванного пыльцой деревьев, получивших 3 курса СЛИТ препаратом Сталораль «Пыльца березы» по предсезонно-сезонной схеме с хорошей клинической эффективностью (суммарная курсовая доза препарата – 36930 ИР, что эквивалентно 18465 мкг аллергена березы rBet v 1). Группу сравнения составили 20 детей в возрасте $9,1 \pm 1,2$ лет с сочетанными формами поллиноза, не получавших АСИТ, контрольную группу –

20 детей в возрасте $14,6 \pm 1,1$ лет без аллергических проявлений и отягощенного семейного анамнеза по аллергопатологии. При анализе нозологической структуры вариантов течения поллиноза в группах детей с АЗ достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$): 70,0% детей ($n = 14$) в основной группе и в группе сравнения имели сочетание аллергического риноконъюнктивита (АРК) с бронхиальной астмой (БА). Сочетание АРК с БА и атопическим дерматитом (АД) имели 15,0% ($n = 3$) детей в основной и 20,0% ($n = 4$) в группе сравнения, сочетание АРК с гиперреактивностью дыхательных путей имели 15,0% ($n = 3$) в основной и 10,0% ($n = 2$) в группе сравнения.

Во всех группах в назальном секрете исследовали 17 цитокинов на фоне отсутствия признаков обострения АЗ и отсутствия признаков воспалительного процесса. Назальный секрет для исследования собирали на смоченный изотоническим раствором 0,9% NaCl ватный тупфер, который помещали в средний носовой ход на 30 секунд, затем ватку переносили в пластиковую микропробирку с физиологическим раствором в объеме 0,75 мл и замораживали при температуре -20° . Перед исследованием производили быстрое размораживание. Пробирки центрифугировали в течение 10 минут при 1500 оборотов/минуту, в дальнейшем работали с надосадочной жидкостью.

Уровень ЦК в назальном секрете определяли на приборе MAGPIX-100 (USA) с использованием системы мультиплексного анализа Bio-Plex компании Bio-Rad (USA) для определения 17 цитокинов (G-CSF, GM-CSF, IL-10, IL-12p70, IFN γ , IL-13, IL-17A, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, TNF α , IL-8, MCP-1, MIP-1 β). Полученные результаты округляли до 0,01 пкг/мл. Количество белка в назальном секрете определяли пироголловым методом. В дальнейшем показатели ЦК переводили в мкг/г белка, что, по нашему мнению, позволило оценить истинную концентрацию исследуемых ЦК в назальном секрете. Подсчитывались индивидуальные значения индексов соотношения цитокинов с последующим расчетом средних показателей.

Полученные данные обработаны непараметрическими методами с помощью критерия

Манна–Уитни с вычислением средней арифметической и ее ошибки ($M \pm m$). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании ЦК в пг/мл в назальном секрете у детей с поллинозом, не получивших АСИТ, было отмечено значительное повышение уровня провоспалительного IL-1 β в сравнении с показателями основной группы (после 3 курсов СЛИТ) и группой условно здоровых детей – $90,28 \pm 27,62$ в сравнении с $59,37 \pm 7,94$ ($p < 0,05$) и $55,09 \pm 16,64$ ($p < 0,05$) (табл. 1). Кроме того, у детей с сочетанными формами поллиноза, не получивших ИТ, отмечены значительно более высокие показатели MIP-1 β (хемоаттрактант для мононуклеаров) и IL-5 (эозинофильный колониестимулирующий фактор) в сравнении с группой детей без АЗ: соответственно, $278,26 \pm 78,31$ в сравнении с $161,21 \pm 31,84$ ($p < 0,05$) и $2,14 \pm 0,58$ в сравнении с $0,81 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). Тогда как уровни MIP-1 β и IL-5 не различались у детей, получивших 3 курса СЛИТ, и условно здоровых детей.

При исследовании ЦК в назальном секрете у детей в основной и в группе сравнения (без АСИТ) в пг/мл было отмечено значительное

($p < 0,05$) повышение провоспалительных IL-7 и IL-13 в сравнении с группой условно здоровых детей (без АЗ) – $11,61 \pm 1,32$ и $9,81 \pm 0,8$ в сравнении с $6,36 \pm 0,61$ и $2,59 \pm 0,39$ и $2,75 \pm 0,52$ в сравнении с $1,34 \pm 0,21$ соответственно. IL-7 – провоспалительный ЦК, вырабатываемый Т-лимфоцитами, фибробластами и клетками, обладающий эффектом ростового фактора для незрелых Т- и В-лимфоцитов. IL-13 – ЦК, секретируемый тучными клетками и Th2-лимфоцитами, участвует в индукции синтеза хемокинов и увеличении экспрессии молекул адгезии, стимулирует синтез IgE, вызывает индукцию бронхиальной гиперреактивности и гиперсекрецию слизи, а также активацию и миграцию эозинофилов в очаг воспаления [6-10]. Кроме того, у детей с поллинозом после 3 курсов СЛИТ, как и у детей, не получивших АСИТ, в сравнении с группой условно здоровых детей в пг/мл отмечено значительно более высокое содержание в назальном секрете хемокина IL-8 (специфический хемоаттрактант для нейтрофилов) – $1280,31 \pm 126,53$ и $1301,87 \pm 251,99$ в сравнении с $847,75 \pm 127,63$ ($p < 0,05$), ростовых факторов G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) – $323,46 \pm 66,98$ и $400,98 \pm 177,53$ в сравнении с $168,87 \pm 42,65$ ($p < 0,05$) и GM-CSF (гранулоци-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В НАЗАЛЬНОМ СЕКРЕТЕ У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННЫМИ ФОРМАМИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ ДО И ПОСЛЕ ТРЕХ КУРСОВ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ, $M \pm m$, пг/мл

| Цитокины | Без АСИТ, n = 20 | Сталораль, n = 20 | Без АЗ, n = 20 |
|-----------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| Провоспалительные | | | |
| IL-1 β | $90,28 \pm 27,62^*$ | $59,37 \pm 7,94^{**}$ | $55,09 \pm 16,64$ |
| IL-2 | $2,5 \pm 0,48$ | $1,91 \pm 0,25$ | $3,2 \pm 0,61$ |
| IL-4 | $0,66 \pm 0,08$ | $0,61 \pm 0,05$ | $0,61 \pm 0,08$ |
| IL-6 | $11,22 \pm 2,2^*$ | $11,61 \pm 1,32^*$ | $36,92 \pm 13,24$ |
| IL-7 | $9,81 \pm 0,8^*$ | $11,61 \pm 1,32^*$ | $6,36 \pm 0,61$ |
| IL-12p70 | $11,74 \pm 1,68$ | $11,58 \pm 1,28$ | $10,85 \pm 1,37$ |
| IL-13 | $2,75 \pm 0,52^*$ | $2,59 \pm 0,39^*$ | $1,34 \pm 0,21$ |
| IL-17A | $38,77 \pm 10,15$ | $24,15 \pm 2,01$ | $28,79 \pm 4,85$ |
| IFN γ | $45,01 \pm 7,09$ | $36,34 \pm 3,06$ | $38,1 \pm 5,62$ |
| TNF α | $6,56 \pm 1,1$ | $5,1 \pm 0,48$ | $6,35 \pm 1,34$ |
| Противовоспалительные | | | |
| IL-10 | $3,2 \pm 0,29$ | $3,35 \pm 0,27$ | $3,15 \pm 0,40$ |
| Хемокины | | | |
| IL-8 | $1301,87 \pm 251,99^*$ | $1280,31 \pm 126,53^*$ | $847,75 \pm 127,63$ |
| MCP-1 | $12,08 \pm 1,15^*$ | $11,43 \pm 0,91^*$ | $23,83 \pm 6,3$ |
| MIP-1 β | $278,26 \pm 78,31^*$ | $185,53 \pm 28,86$ | $161,21 \pm 31,84$ |
| Ростовые факторы | | | |
| IL-5 | $2,14 \pm 0,58^*$ | $0,97 \pm 0,14$ | $0,81 \pm 0,13$ |
| G-CSF | $400,98 \pm 177,53^*$ | $323,46 \pm 66,98^*$ | $168,87 \pm 42,65$ |
| GM-CSF | $105,83 \pm 7,97^*$ | $105,2 \pm 7,56^*$ | $45,01 \pm 7,1$ |

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с группой без АЗ; ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой без АСИТ.

тарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) – $105,2 \pm 7,56$ и $105,83 \pm 7,97$ в сравнении с $45,01 \pm 7,1$ ($p < 0,05$) на фоне снижения провоспалительного ИЛ-6 – $11,61 \pm 1,32$ и $11,22 \pm 2,2$ в сравнении с $36,92 \pm 13,24$ ($p < 0,05$), а также хемокина MCP-1 (специфический хемоаттрактант для моноцитов) – $11,43 \pm 0,91$ и $12,08 \pm 1,15$ в сравнении с $23,83 \pm 6,3$ ($p < 0,05$). ИЛ-6 синтезируется активированными макрофагами и Т-лимфоцитами, участвует в активации пролиферации и дифференцировке В- и Т-лимфоцитов, является медиатором острой фазы воспаления [2, 7, 9, 15].

При исследовании уровней ЦК в пересчете в мкг/г белка у детей в основной группе и детей в группе сравнения отмечено значительно ($p < 0,05$) более низкое содержание провоспалительного ИЛ-2 и противовоспалительного ИЛ-10 в сравнении с группой детей, не имеющих АЗ: соответственно, $0,08 \pm 0,018$ и $0,054 \pm 0,009$ в сравнении с $0,16 \pm 0,04$, и $0,11 \pm 0,014$ и $0,18 \pm 0,047$ в сравнении с $0,38 \pm 0,053$ (табл. 2). ИЛ-2 синтезируется активированными Th1, участвует в неспецифической пролиферации и активации Т- и В-лимфоцитов, индукции синтеза $IFN\gamma$, ИЛ-6 и ИЛ-8. ИЛ-10 – ЦК, вырабатываемый преимущественно Th2-лимфоцитами, опреде-

ляет направленность иммунного ответа, обладает противовоспалительным эффектом через активацию Treg и подавление функциональной активности макрофагов, дендритных и тучных клеток, участвующих в аллергическом воспалительном процессе. В представленной литературе имеются данные о наличии корреляционной зависимости между уровнем снижения ИЛ-10 и тяжестью симптомов АЗ [2, 7, 15].

В назальном секрете детей, получивших 3 курса СЛИТ, в сравнении с детьми, не получившими АСИТ, и условно здоровыми детьми при расчете в мкг/г белка отмечен значительно более высокий уровень ИЛ-7 – $0,43 \pm 0,066$ в сравнении с $0,33 \pm 0,048$ и $0,31 \pm 0,045$, $p < 0,05$ и низкий уровень GM-CSF – $3,76 \pm 0,47$ в сравнении с $4,07 \pm 0,47$ и $5,06 \pm 0,41$, $p < 0,05$.

У детей в основной группе в сравнении с группой детей без ИТ при исследовании в мкг/г белка выявлены значительно более низкие уровни провоспалительного ИЛ-17 – $0,90 \pm 0,13$ и $1,35 \pm 0,20$ ($p < 0,05$), хемокина MIP-1 β – $6,84 \pm 1,26$ и $10,69 \pm 1,82$ ($p < 0,05$) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора G-CSF – $9,93 \pm 1,67$ и $16,01 \pm 3,86$ ($p < 0,05$). Между тем, при сравнении уровней ИЛ-17, MIP-1 β и G-CSF в назальном

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В НАЗАЛЬНОМ СЕКРЕТЕ У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННЫМИ ФОРМАМИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ ДО И ПОСЛЕ ТРЕХ КУРСОВ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ, М \pm m, мкг/г БЕЛКА

| Цитокины | Без АСИТ, n = 20 | Сталораль, n = 20 | Без АЗ, n = 20 |
|-----------------------|---------------------|------------------------|-------------------|
| Провоспалительные | | | |
| IL-1 β | $3,01 \pm 0,51$ | $2,17 \pm 0,37$ | $2,99 \pm 1,26$ |
| IL-2 | $0,054 \pm 0,009^*$ | $0,08 \pm 0,018^*$ | $0,16 \pm 0,04$ |
| IL-4 | $0,023 \pm 0,002$ | $0,023 \pm 0,003$ | $0,033 \pm 0,007$ |
| IL-6 | $0,28 \pm 0,048$ | $0,42 \pm 0,088$ | $1,98 \pm 0,847$ |
| IL-7 | $0,33 \pm 0,048$ | $0,43 \pm 0,066^{***}$ | $0,31 \pm 0,045$ |
| IL-12p70 | $0,39 \pm 0,053$ | $0,42 \pm 0,064$ | $0,56 \pm 0,11$ |
| IL-13 | $0,084 \pm 0,009$ | $0,087 \pm 0,014$ | $0,066 \pm 0,012$ |
| IL-17A | $1,35 \pm 0,20$ | $0,90 \pm 0,13^{**}$ | $1,48 \pm 0,42$ |
| $IFN\gamma$ | $1,59 \pm 0,15$ | $1,32 \pm 0,18$ | $1,93 \pm 0,42$ |
| $TNF\alpha$ | $0,208 \pm 0,02$ | $0,195 \pm 0,027$ | $0,33 \pm 0,104$ |
| Противовоспалительные | | | |
| IL-10 | $0,18 \pm 0,047^*$ | $0,11 \pm 0,014^*$ | $0,38 \pm 0,053$ |
| Хемокины | | | |
| IL-8 | $42,87 \pm 6,18$ | $50,57 \pm 7,20$ | $38,8 \pm 7,06$ |
| MCP-1 | $0,42 \pm 0,032$ | $0,44 \pm 0,082$ | $1,30 \pm 0,49$ |
| MIP-1 β | $10,69 \pm 1,82$ | $6,84 \pm 1,26^{**}$ | $8,27 \pm 2,41$ |
| Ростовые факторы | | | |
| IL-5 | $0,043 \pm 0,01$ | $0,033 \pm 0,007$ | $0,038 \pm 0,004$ |
| G-CSF | $16,01 \pm 3,86^*$ | $9,93 \pm 1,67^{**}$ | $8,59 \pm 3,35$ |
| GM-CSF | $4,07 \pm 0,47^*$ | $3,76 \pm 0,47^{***}$ | $5,06 \pm 0,41$ |

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с группой без АЗ; ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой без АСИТ.

секрете у детей, получивших 3 курса СЛИТ, с соответствующими показателями в группе условно здоровых детей достоверных различий не отмечено.

Таким образом, дети с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии, получившие 3 курса эффективной СЛИТ и не получившие АСИТ, в назальном секрете имели повышение уровней ЦК, выполняющих функции провоспалительных (IL-7, IL-13), функции хемотаксиса (IL-8) и функции ростовых факторов (G-CSF и GM-CSF) на фоне снижения уровня провоспалительного IL-6 и хемокина MCP-1 – в сравнении с детьми без АЗ при исследовании в пг/мл. При расчете в мкг/г белка у детей с сочетанными формами поллиноза до и после 3 курсов АСИТ отмечено снижение уровней IL-2 и IL-10 в сравнении с детьми, не имевшими АЗ, что соответствует имеющимся литературным данным об уровне указанных ЦК при АЗ [2, 7, 15].

У детей с сочетанными формами поллиноза, не получивших АСИТ, при исследовании в пг/мл отмечены более высокие уровни IL-1β – в сравнении с детьми, получившими 3 курса СЛИТ, и условно здоровыми детьми, а также MIP-1β и IL-5 – в сравнении с группой детей без АЗ.

При исследовании ЦК в назальном секрете в мкг/г белка у детей с сочетанными формами

респираторной аллергии, получивших 3 курса СЛИТ, отмечено повышение уровня провоспалительного IL-7 на фоне снижения GM-CSF – в сравнении с детьми без АСИТ и условно здоровыми детьми, а также снижение уровней IL-17, MIP-1β и G-CSF – в сравнении с группой детей, не получивших АСИТ.

Выявленные изменения свидетельствуют о наличии персистирующего воспаления в слизистой носа у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии в периоде ремиссии при отсутствии аллергенной стимуляции. Дети, не получившие АСИТ, имеют более высокие уровни ЦК, участвующих в развитии неспецифического воспалительного процесса в сравнении с детьми, получившими 3 курса клинически эффективной СЛИТ.

При исследовании индексов соотношения ЦК в пг/мл у детей с сочетанными формами поллиноза до и после 3 курсов АСИТ в сравнении с показателями условно здоровых детей отмечены достоверно ($p < 0,05$) более высокие показатели IL-1β/IFNγ, IL-1β/IL-4, IL-1β/IL-10, IL-1β/IL-12, а также IL-8/IFNγ, IL-8/IL-4, IL-8/IL-10 (табл. 3).

В основной группе в сравнении с группой условно здоровых детей отмечен значительно более низкий показатель IL-17A/IFNγ – $0,68 \pm 0,037$

ТАБЛИЦА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНДЕКСОВ СООТНОШЕНИЯ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННЫМИ ФОРМАМИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ ДО И ПОСЛЕ ТРЕХ КУРСОВ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ, $M \pm m$, пг/мл

| Соотношение ЦК | Без АСИТ, n = 20 | Сталораль, n = 20 | Без АЗ, n = 20 |
|----------------|------------------|-------------------|----------------|
| IL-4/IFNγ | 0,016±0,0007 | 0,018±0,0011 | 0,018±0,0018 |
| IL-17A/IFNγ | 0,83±0,081 | 0,68±0,037* | 0,79±0,074 |
| IL-1β/IFNγ | 1,82±0,47* | 1,675±0,3* | 0,87±0,16 |
| IL-8/IFNγ | 30,3±4,5* | 39,07±3,73* | 23,31±1,77 |
| MIP-1β/IFNγ | 5,67±0,65* | 4,97±0,56 | 4,06±0,58 |
| IL-1β/IL-4 | 137,22±45,64* | 111,58±18,25* | 55,59±9,88 |
| IL-8/IL-4 | 1920,7±260,2* | 2248,2±183,3* | 1395,2±106,8 |
| MIP-1β/IL-4 | 371,7±47,4* | 288,2±28,96** | 214,3±21,3 |
| IL-4/IL-10 | 0,214±0,014 | 0,199±0,023 | 0,202±0,014 |
| IFNγ/IL-10 | 13,92±1,08 | 11,36±1,09 | 12,36±1,08 |
| IL-1β/IL-10 | 27,36±7,66* | 17,55±2,03* | 12,45±1,91 |
| IL-8/IL-10 | 439,19±84,89* | 444,2±57,7* | 305,77±35,93 |
| MIP-1β/IL-10 | 83,25±15,39* | 56,74±6,72 | 45,52±4,63 |
| IL-4/IL-12 | 0,061±0,004 | 0,063±0,0038 | 0,054±0,0036 |
| IFNγ/IL-12 | 4,12±0,47 | 3,69±0,30 | 3,45±0,37 |
| IL-1β/IL-12 | 11,17±5,33* | 7,73±1,76* | 3,36±0,53 |
| IL-8/IL-12 | 120,15±20,8 | 152,85±21,92* | 84,12±11,09 |
| MIP-1β/IL-12 | 21,27±2,82* | 16,87±1,29** | 11,76±1,82 |
| IL-4/IL-17A | 0,023±0,0024 | 0,028±0,0016 | 0,025±0,0023 |

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с группой без АЗ; ** – $p < 0,05$ в сравнении с группой без АСИТ.

ТАБЛИЦА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНДЕКСОВ СООТНОШЕНИЯ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАНЫМИ ФОРМАМИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ ДО И ПОСЛЕ ТРЕХ КУРСОВ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ, М±m, мкг/г БЕЛКА

| Соотношение ЦК | Без АСИТ, n = 20 | Сталораль, n = 20 | Без АЗ, n = 20 |
|-----------------------------|------------------|-------------------|----------------|
| IL-4/IFN γ | 0,016±0,0018 | 0,018±0,0012 | 0,022±0,0025 |
| IL-17A/IFN γ | 0,83±0,081 | 0,68±0,031 | 0,79±0,061 |
| IL-1 β /IFN γ | 1,82±0,47* | 1,85±0,29* | 0,86±0,13 |
| IL-8/IFN γ | 30,4±4,51* | 38,97±4,01* | 23,29±1,92 |
| MIP-1 β /IFN γ | 5,71±0,66* | 4,96±0,48* | 4,06±0,54 |
| IL-1 β /IL-4 | 95,91±26,98* | 84,47±13,69* | 48,24±8,64 |
| IL-8/IL-4 | 1352,2±195,8 | 1856,1±190,1*** | 1217,7±129,5 |
| MIP-1 β /IL-4 | 320,7±52,48* | 211,1±35,9 | 224,8±22,3 |
| IL-4/IL-10 | 0,2±0,027* | 0,197±0,016* | 0,298±0,041 |
| IFN γ /IL-10 | 12,24±0,97 | 11,33±1,07 | 13,09±0,99 |
| IL-1 β /IL-10 | 24,43±8,23 | 17,59±2,06 | 13,9±2,28 |
| IL-8/IL-10 | 396,56±87,9 | 442,3±56,56 | 337,88±42,92 |
| MIP-1 β /IL-10 | 67,71±11,63* | 56,91±6,79 | 48,09±4,88 |
| IL-4/IL-12 | 0,066±0,01 | 0,062±0,006 | 0,065±0,007 |
| IFN γ /IL-12 | 4,04±0,44 | 3,73±0,31 | 3,46±0,27 |
| IL-1 β /IL-12 | 10,63±4,93* | 7,85±1,77* | 3,38±0,53 |
| IL-8/IL-12 | 118,59±20,3 | 154,88±21,89* | 84,62±9,87 |
| MIP-1 β /IL-12 | 21,05±2,69* | 17,06±1,44* | 11,41±1,06 |
| IL-4/IL-17A | 0,026±0,005* | 0,027±0,002* | 0,077±0,019 |

Примечание. * – p < 0,05 в сравнении с группой без АЗ; ** – p < 0,05 в сравнении с группой без АСИТ.

и 0,79±0,074 (p < 0,05) и более высокий IL-8/IL-12 – 152,85±21,92 и 84,12±11,09 (p < 0,05). Отмечены однонаправленные изменения показателей MIP-1 β /IL-4 и MIP-1 β /IL-12 при расчете в пг/мл – в группе детей, получивших три курса СЛИТ, эти показатели были достоверно ниже показателей детей без АСИТ, но значительно больше показателей условно здоровых детей.

При исследовании индексов соотношения ЦК в пересчете на мкг/г белка у детей с сочетанными формами поллиноза до и после трех курсов СЛИТ отмечены достоверно (p < 0,05) более высокие показатели соотношений IL-1 β /IFN γ , IL-1 β /IL-4, IL-1 β /IL-12, IL-8/IFN γ , MIP-1 β /IFN γ и MIP-1 β /IL-12 на фоне значительного (p < 0,05) снижения показателей IL-4/IL-10 и IL-4/IL-17A – в сравнении с детьми, не имеющими АЗ (табл. 4).

В основной группе детей отмечен достоверно (p < 0,05) более высокий показатель IL-8/IL-4 в сравнении с детьми, не получившими ИТ, и условно здоровыми детьми – 1856,1±190,1 в сравнении с 1352,2±195,8 и 1217,7±129,5, а также

более высокий показатель IL-8/IL-12 в сравнении с детьми без АЗ – 154,88±21,89 и 84,62±9,87; p < 0,05.

Заключение

Таким образом, у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии на уровне местного эпитопа (в слизистой оболочке носа) в периоде ремиссии АЗ в отсутствие антигенной стимуляции причинно-значимым аллергеном отмечаются признаки хронического воспалительного процесса с нарушением иммунного ответа за счет увеличения синтеза про- и снижения выработки противовоспалительных ЦК, а также усилением реакций, направленных на элиминацию аллергена. После проведения трех курсов клинически эффективной сублингвальной иммунотерапии причинно-значимым аллергеном выявлено снижение иммунологического дисбаланса за счет снижения активности систем, регулирующих выраженность воспалительного процесса и выработку провоспалительных цитокинов.

Список литературы / References

1. Гайдук И.М., Коростовцев Д.С., Шапорова Н.Л., Брейкин Д.В., Трусова О.В., Камаева И.А. Изменения иммунологических показателей при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у детей с поллинозом // Медицинская иммунология, 2013, Т. 15, № 1. С. 51-54. [Gaiduk I.M., Korostovtsev D.S., Shapорова N.L., Breykin D.V., Trusov O.V., Kamaeva I.A. Changes in immunological parameters during sublingual

allergen-specific immunotherapy in children with hay fever. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013. Vol. 15, no. 1, pp. 51-54. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2013-1-51-54>

2. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт, 1998. 252 с. [Gushin I.S. Allergic inflammation and pharmacological control]. Moscow: Farmarus Print, 1998. 252 p.

3. Зурочка А.В., Шестакова Е.В., Квятковская С.В., Дворчик Е.Е. Оценка иммунного статуса и продукции цитокинов у больных atopической и смешанной бронхиальной астмой // Медицинская иммунология, 2009. № 2-3. С. 279-286. [Zurochka A.V., Shestakova E.V., Kvyatkovskaya S.V., Dvorchik E.E. Evaluation of the immune status and cytokine production in patients with atopic and mixed asthma. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, no. 2-3, pp. 279-286. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2009-2-3-279-286>

4. Зурочка А.В., Долгушин И.И., Квятковская С.В., Рябова Л.В. Латентная сенсибилизация. Челябинск: Челябинская государственная медицинская академия, 2005. 181 с. [Zurochka A.V., Dolgushin I.I., Kvyatkovskaya S.V., Ryabova L.V. Latent sensitization]. Chelyabinsk: Chelyabinsk State Medical Academy, 2005. 181 p.

5. Иванова Ю.В., Просекова Е.В., Шестовская Т.Н., Деркач В.В., Нетесова С.Ю. Аллергические заболевания у детей: особенности цитокинового и иммунного статуса // Иммунология, 2007. № 3. С. 157-161. Ivanova Yu.V., Prosekova E.V., Shestovskaya T.N., Derkach V.V., Netesova S.Yu. Allergic diseases in children: cytokine and immune status. *Immunologiya = Immunology*, 2007, no. 3, pp. 157-161. (In Russ.)]

6. Иванова Ю.В., Рожка К.Ш., Просекова Е.В., Шестовская Т.Н., Деркач В.В., Нетесова С.Ю., Щеголева О.В. Цитокиновый профиль и динамика синтеза IGE при аллергических заболеваниях у детей // Иммунология, 2010. № 3. С. 140-143. [Ivanova Yu.V., Rozsa K.S., Prosekova E.V., Shestovskaya T.N., Derkach V.V., Netesova S.Yu., Shchegolev O.V. Cytokine profile and dynamics of IGE synthesis in allergic diseases in children. *Immunologiya = Immunology*, 2010, no. 3, pp. 140-143. (In Russ.)]

7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.

8. Просекова Е.В., Деркач В.В., Сабыныч В.А., Шестовская Т.Н., Иванова Ю.В., Нетесова С. Ю. Состояние иммунных и цитокиновых механизмов при аллергических заболеваниях у детей // Тихоокеанский медицинский журнал, 2007. № 2. С. 57-60. [Prosekova E.V., Derkach V.V., Sabynych V.A., Shestovskaya T.N., Ivanova Yu.V., Netesova S.Yu. Condition of immune and cytokine mechanisms at allergic diseases in children. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2007, no. 2, pp. 57-60. (In Russ.)]

9. Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н., Нетесова С.Ю., Иванова Ю.В. Особенности цитокинового профиля и иммунного статуса при аллергических заболеваниях у детей // Тихоокеанский медицинский журнал, 2005. № 3. С. 44-48. [Prosekova E.V., Derkach V.V., Shestovskaya T.N., Netesova S.Yu., Ivanova Yu.V. Features cytokine profile and immune status in allergic diseases in children. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2005, no. 3, pp. 44-48. (In Russ.)]

10. Просекова Е.В., Нетесова С.Ю., Сабыныч В.А., Забелина Н.Р., Щеголева О.В. Клинико-лабораторный алгоритм диагностики аллергического ринита у детей // Дальневосточный медицинский журнал, 2012. № 3. С. 76-79. [Prosekova E.V., Netesova S.Yu., Sabynych V.A., Zabelina N.R., Shchegoleva O.V. Clinical and laboratory diagnosis of allergic rhinitis in children algorithm. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal*, 2012, no. 3, pp. 76-79. (In Russ.)]

11. Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н., Нетесова С.Ю., Иванова Ю.В. Аллергические заболевания у детей: особенности цитокинового и иммунного статуса // Иммунология, 2007. Т. 28, № 3. С. 157-161. [Prosekova E.V., Derkach V.V., Shestovskaya T.N., Netesova S.Yu., Ivanova Yu.V. Allergic diseases in children: features of cytokine and immune status. *Immunologiya = Immunology*, 2007, Vol. 28, no. 3, pp. 157-161. (In Russ.)]

12. Рябова Л.В., Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Черешнев В.А. Особенности иммунологических показателей в зависимости от фазы аллергического ринита // Аллергология и иммунология, 2009. Т. 10, № 4. С. 469-473. [Ryabova L.V., Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Chereshevnev V.A. Features immunological parameters depending on the phase of allergic rhinitis. *Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology*, 2009, Vol. 10, no. 4, pp. 469-473. (In Russ.)]

13. Рябова Л.В., Зурочка А.В. Различия каскада цитокинов у больных бронхиальной астмой в зависимости от стадии течения заболевания // Медицинская иммунология, 2007. Т. 9, № 4-5. С. 493-498. [Ryabova L.V., Zurochka A.V. Differences cascade of cytokines with bronchial asthma depending on the stage of the disease. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2007, Vol. 9, no. 4-5, pp. 493-498. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2007-4-5-493-498>

14. Рябова Л.В., Зурочка А.В., Хайдуков С.В. Местные и системные механизмы хронического воспаления у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести // Медицинская иммунология, 2009. Т. 11, № 2-3. С. 169-176. [Ryabova L.V., Zurochka A.V., Khaidukov S.V. Local and systemic mechanisms of chronic inflammation in patients with bronchial asthma mild. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, Vol. 11, no. 2-3, pp. 169-176. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2009-2-3-169-176>

15. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с. [Khaitov R.M.,

Pinegin B.V., Yarilin A.A. Manual of clinical immunology. Diagnosis of diseases of the immune system. Guidelines for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 352 p.

16. Canonica G.W., Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, Vol. 158, no. 3, pp. 260-271.

17. Novak N., Bieber T., J.-P. Allam. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2011, Vol. 66, no. 6, pp. 733-739.

18. Okamoto T., Iwata S., Ohnuma K., Dang N.H., Morimoto C. Histamine H1-receptor antagonists with immunomodulating activities: potential use for modulating T helper type 1 (Th1)/Th2 cytokine imbalance and inflammatory responses in allergic diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, Vol. 157, no. 1, pp. 27-34.

19. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin. Exp. Allergy*, 2011, Vol. 41, no. 9, pp. 1235-1246.

Авторы:

Емелина Ю.Н. — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН; аллерголог-иммунолог поликлиники, Областная детская клиническая больница № 1, г. Екатеринбург, Россия
Зурочка А.В. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург; профессор кафедры «Промышленные биотехнологии» ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет» (Национальный исследовательский университет), г. Челябинск, Россия

Authors:

Emelina Yu.N., Junior Research Associate, Laboratory of Inflammatory Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Clinical Allergologist/Immunologist, Regional Pediatric Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russian Federation
Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Inflammatory Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; Professor, Department of Industrial Biotechnology, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 06.06.2016
Отправлена на доработку 20.06.2016
Принята к печати 06.07.2016

Received 06.06.2016
Revision received 20.06.2016
Accepted 06.07.2016