

УДК 616.216.3-002.2:616.15:575

С.А. Левицька

**СПАДКОВИЙ КОМПОНЕНТ У РОЗВИТКУ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ
ПРИ ХРОНІЧНИХ СИНУЇТАХ У ДІТЕЙ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Імунологічні розлади при ексудативній і гіперпластичній формах хронічного синуїту характеризуються депресією клітинної імунної відповіді і активацією гуморальної; дефіцитом факторів і механізмів неспецифічної резистентності організму. Висловлена гіпотеза про генетичну детермінованість імунних реакцій і розвиток певних типів хронічного запалення в навколоносових синусах. Цитозин у 511 позиції промоторної зони гена IL-1 β поглиблює супресію клітинної

ланки імунної відповіді і дефіцит факторів неспецифічної резистентності при хронічному ексудативному синуїті, а тимін у 590 позиції промоторної зони гена IL-4 збільшує дефіцит показників неспецифічної резистентності при хронічному поліпозному запаленні навколоносових пазух.

Ключові слова: генетичний поліморфізм, інтерлейкіни 1 β і 4, імунний стан, хронічний синуїт.

Вступ. Хронічні синуїти (ХС) – одна з найбільш поширених хронічних патологій верхніх дихальних шляхів у дітей, яка за своєю частотою поступається лише аденоїдним вегетациям [8]. Зниження імунологічного захисту відіграє вирішальну роль у хронізації запального процесу навколоносових синусів (ННС) [4]. Ефективність захисних реакцій неспецифічного і специфічного імунітету забезпечується тісною міжклітинною кооперацією і регулюється цитокиновим профілем [7]. Одним із перших цитокинів, що продукується клітинами у відповідь на вторгнення патогенів, є інтерлейкін 1 (IL-1) [5]. Важливу роль у взаємодії клітинних і гуморальних факторів відіграє інтерлейкін-4 (IL-4) – один з основних біохімічних маркерів TCD $_4^+$ -2-асоційованого запалення [6].

Причиною імунологічних розладів у дітей, хворих на ХС, може бути дисбаланс продукції прозапальних і протизапальних інтерлейкінів внаслідок генетично зумовлених особливостей цитокинового профілю [1].

Мета дослідження. Вивчити вплив поліморфізмів С-511 гена IL-1 β і С-590Т гена IL-4 на формування особливостей імунного профілю і типу хронічного запального процесу в ННС у дітей.

Матеріал і методи. Показники системи імунітету, фактори і механізми неспецифічної резистентності, поліморфізм генів IL-1 β та IL-4 та концентрація відповідних цитокинів у сироватці венозної крові вивчені в 135 дітей, об'єднаних у три групи спостереження. Першу групу (n=48) склали хворі на хронічний гнійний синуїт (ХГС), другу (n=52) – хворі на хронічний поліпозний синуїт (ХПС). Третя, контрольна група, складалася з 35 практично здорових дітей без запальної патології в ННС.

Матеріалом для імунологічного дослідження була периферична венозна кров. Концентрацію цитокинів визначали за допомогою діагностичних тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, Росія) методом твердофазного імуноферментного аналізу. Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження була ДНК, виділена

з лімфоцитів периферичної венозної крові пацієнтів за допомогою набору реагентів «ДНК-сорб-В». ПЛР-реакцію проводили із використанням Taq-ДНК-полімерази та специфічних праймерів (для гена IL-1 β : forward - 5'-GCC TGA ACC CTG C A T A C C G T і reverse 5'-GCCAATAGCCCTCCCTTCT; для гена IL-4: forward - 5'-TAA ACT TGG GAG AAC ATG GT і reverse 5'-TGG GGA AAG ATA GAG TAA TA). Ампліфікація включала «денатурацію» ДНК при t 93°C протягом 5 хвилин із наступними 36 циклами «відпалювання» по 3 хвилини кожен: 93°C – 1 хвилина, приєднання праймерів при t 48°C. Заключний етап «елонгації» (нарошування в довжину фрагмента ДНК) виконували за наявності термостабільної Taq-полімерази на матриці з приєднаними до неї праймерами при t 72°C 3 хвилини 1 цикл. Отримали продукт ампліфікації довжиною 305bp від 562-ї до 756-ї пари нуклеотидів промоторної ділянки гена IL-1 β і продукт ампліфікації довжиною 195bp від 562-ї до 756-ї пари нуклеотидів промоторної ділянки гена IL-4. Дискримінацію алелів проводили за допомогою специфічних ендонуклеаз рестрикції AVAI для гена IL-1 β і AVAI для гена IL-4 («Fermentas[®]», Литва) у реакції гідролізу при температурі 37°C протягом 16 годин (місце рестрикції для гена IL-1 β - 5'...G↓GA(orT)CC...3'; 3'...CCT(orA)G↑G...5'; місце рестрикції для гена IL-4 - 5'...G↓GA(orT)CC...3'; 3'...CCT(orA)G↑G...5'). Рестрикційні продукти ПЛР розділяли за допомогою електрофорезу у 2 % агарозному гелі за наявності трис-боратного буфера із додаванням бромистого етидію, 30-45 хвилин: розрізняли «варіантний» T-алель (два фрагменти довжиною 190 і 115 bp для гена IL-1 β ; два фрагменти довжиною 92 і 103 bp для гена IL-4) та «дику» AVAI(AVAI)-резистентну, C-алель [1]. Фрагменти візуалізували за допомогою трансїлюмінатора за наявністю маркера молекулярних мас 100-1000 bp («СибЭнзим», Росія).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували методами варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 6» із вирахуван-

ням критерію Стьюдента (t) після перевірки нормальності розподілу величин за допомогою W -критерію Shapiro-Wilk і гомогенності дисперсій за допомогою тесту Левена [3]. Відповідність розподілу генотипів рівновазі Hardy-Weinberg визначали за критерієм χ^2 із врахуванням фактичної (H_0), очікуваної (H_E) гетерозиготностей і відносного відхилення (D) [2].

Результати дослідження та їх обговорення.

Дослідження клітинної ланки системи імунітету показало, що формування ексудативного і поліпозного хронічних синуїтів відбувається на тлі зниження загального пулу TCD_3^+ -лімфоцитів ($39,85 \pm 0,97$ % у першій групі проти $45,94 \pm 0,98$ % у другій і $59,49 \pm 0,10$ % у третій групах відповідно; табл. 1), при цьому загальна кількість TCD_3^+ -клітин була найнижчою у дітей із ексудативною формою запалення ($p < 0,05$).

Розвиток ХГС асоціював із найнижчим рівнем TCD_4^+ -клітин ($18,25 \pm 0,43$ %; табл. 1). У той же час найбільший дефіцит TCD_8^+ -клітин виявлений при ХПС ($18,21 \pm 0,67$ проти $21,60 \pm 1,08$ і $21,86 \pm 0,73$ у першій і третій групах відповідно; табл. 1).

Гуморальна ланка імунної відповіді як при хронічному гнійному, так і при гіперпластичному синуїтах характеризувалася зростанням загального пулу BCD_{20}^+ -лімфоцитів. Найвищий рівень BCD_{20}^+ -клітин виявлений у дітей, хворих на ХГС ($33,33 \pm 0,67$ %; табл. 1), у той час як відповідний показник у дітей другої і третьої груп був статистично значимо нижчим ($24,87 \pm 0,41$ % і $22,14 \pm 1,07$ % відповідно; $p < 0,05$).

Найнижчі концентрації IgM та IgA в сироватці крові асоціювали з ексудативною формою запалення в ННП (табл. 1). Зниження рівнів продукції IgG порівняно з контролем відмічене як при ХГС ($10,69 \pm 0,34$ г/л), так і ХПС ($10,76 \pm 0,18$ г/л).

ХГС і ХПС у дітей супроводжувалися підвищенням рівня ЦіК в периферичній крові ($158,58 \pm 1,75$ ум.о. і $151,33 \pm 2,18$ ум.о. у першій і другій групах відповідно проти $80,57 \pm 1,47$ ум.о. у групі контролю; табл. 1).

Формування хронічного ексудативного і гіперпластичного запальних процесів у ННП відбувається за умов недостатності факторів і механізмів неспецифічної резистентності, про що свідчило зниження титру природних антитіл ($2,77 \pm 0,05$ с.г. і $3,79 \pm 0,04$ с.г.), фагоцитарної активності ($65,21 \pm 0,40$ % і $71,10 \pm 0,70$ %) і фагоцитарного числа ($3,00 \pm 0,08$ ум.о. і $3,71 \pm 0,12$ ум.о.) порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,05$; табл. 1).

Дослідження продукції цитокінів у дітей, хворих на різні форми хронічного синуїту, показало, що розвиток хронічного запалення в ННП у дітей відбувається на тлі активації продукції IL-4 та пригнічення синтезу IL-1 β .

Таким чином, перебіг ХГС і ХПС супроводжується односпрямованими змінами імунного профілю організму. Імунні розлади характеризуються депресією клітинної ланки системи імунітету, активацією гуморальної ланки на тлі зни-

ження секреторної здатності BCD_{20}^+ -лімфоцитів до продукції імуноглобулінів основних класів, недостатністю факторів і механізмів неспецифічної резистентності організму.

При дослідженні асоціації між продукцією IL-1 β лімфоцитами периферичної крові та генетичним поліморфізмом С-511Т гена IL-1 β встановлено, що продукція цитокіну при гетерозиготному генотипі була вірогідно вищою ($p < 0,05$) порівняно із гомозиготами за «диким» С-алелем (табл.2). Так само вищим був вміст IL-1 β при гомозиготному варіанті ТТ ($p < 0,05$). У той же час статистично значимої різниці між продукцією цитокіну гомозиготами за мінорним Т-алелем і гетерозиготами виявлено не було ($p = 0,5$).

Продукція IL-4 при гетерозиготному генотипі поліморфізму С-590Т гена IL-4 була вірогідно вищою ($p < 0,01$) порівняно з гомозиготами за «диким» С-алелем (табл.2). Так само вищим був вміст IL-4 при гомозиготному варіанті ТТ ($p < 0,001$). Водночас статистично значимої різниці між продукцією цитокіну гомозиготами за мінорним Т-алелем і гетерозиготами не виявлено ($p = 0,05$).

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що в розподілі С- і Т-алелей простого одонуклеотидного поліморфізму С-511Т промоторної зони гена IL-1 β серед досліджуваних переважав «дикий» С-алель. Мутація в 511 позиції промоторної зони гена IL-1 β виявлена в 39,6 % випадків.

Для хронічного запального процесу ННП характерними виявилися зменшення частки гетерозиготного СТ варіанта (33,0 % проти 62,85 % у групі контролю) і збільшення частоти зустрічальності гомозигот (табл. 3). Найбільша кількість носіїв «мінорного» Т-алеля даного поліморфізму виявлена в дітей, хворих на ХПС (42,3 % проти 28,1 % у групі дітей із хронічним ексудативним запаленням). У дітей із хронічним ексудативним запаленням у ННП домінував СС-гомозиготний генотип (56,25 % проти 12,5 % ТТ-гомозигот і 31,25 % гетерозигот), тоді як серед дітей, хворих на ХПС, зростала частота зустрічальності гетерозигот (40,4 % проти 34,6 % і 25,0 % гомозигот за С- і Т- алелями відповідно; табл. 3). Найбільша кількість гомозигот за Т-алелем виявлена серед дітей із гіперпластичним типом хронічного запалення в ННП (25,0 % проти 12,5 % і 14,3 % у групі хворих на ХГС і контрольній групі відповідно).

«Дикий» С-алель поліморфізму С-590Т промоторної зони гена IL-4 траплявся в більшості досліджуваних (у 61,5 % випадків), тоді як патологічний «мутантний» Т-варіант ідентифікували у 38,5 % випадків.

Найвища частота «дикого» С-алеля виявлена в контрольній групі (75,7 %), а також у дітей, хворих на ХГС (66,7 %). У дітей, хворих на ХПС, у 47,1 % випадків у 590 позиції промотора гена IL-4 був цитозин, тоді як тимін ідентифікували в 52,9 % випадків.

Розподіл генотипів за поліморфним варіантом С-590Т гена IL-4 серед дітей, хворих на ХГС,

Таблиця 1

Показники системи імунітету, а також факторів і механізмів неспецифічної резистентності залежно від форми хронічного запалення в навколоносових пазухах

№пп	Показник	1-Гнійний синуїт (n=48)	2-Поліпозний синуїт (n=52)	3-Контроль (n=35)
1.	TCD ₃ ⁺ (%)	39,85±0,97	45,94±0,98	59,49±0,10
		p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05; p ₁₋₃ <0,05		
2.	TCD ₄ ⁺ (%)	18,25±0,43	27,73±0,70	37,43±0,97
		p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05; p ₁₋₃ <0,05		
3.	TCD ₈ ⁺ (%)	21,60±1,08	18,21±0,67	21,86±0,73
		p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05; p ₁₋₃ >0,05		
4.	ІРІ(ум.о.)	0,97±0,06	1,64±0,08	1,81±0,10
		p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ >0,05; p ₁₋₃ <0,05		
5.	BCD ₂₀ ⁺ (%)	33,33±0,67	24,87±0,41	22,14±1,07
		p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05; p ₁₋₃ <0,05		
6.	ІgА(г/л)	0,77±0,05	2,05±0,04	2,04±0,04
		p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ >0,05; p ₁₋₃ <0,05		
7.	ІgМ(г/л)	0,85±0,04	1,26±0,01	1,22±0,04
		p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ >0,05; p ₁₋₃ <0,05		
8.	ІgG(г/л)	10,69±0,34	10,76±0,18	12,12±0,26
		p ₁₋₂ >0,05; p ₂₋₃ <0,05; p ₁₋₃ <0,05		
9.	ЦІК(ум.о.)	158,58±1,75	151,33±2,18	80,57±1,47
		p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05; p ₁₋₃ <0,05		
10.	О-лімфоцити (%)	26,40±0,77	29,96±1,31	24,58±3,39
		p ₁₋₂ >0,05; p ₂₋₃ >0,05; p ₁₋₃ >0,05		
11.	Титр природних антитіл (с.г.)	2,77±0,05	3,79±0,04	4,14±0,07
		p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05; p ₁₋₃ <0,05		
12.	Фагоцитарна активність (%)	65,21±0,40	71,10±0,70	83,31±0,89
		p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05; p ₁₋₃ <0,05		
13.	Фагоцитарне число (ум.о.)	3,00±0,08	3,71±0,12	6,18±0,16
		p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ <0,05; p ₁₋₃ <0,05		
14.	НСТ-тест (%)	10,30±0,08	11,49±0,12	11,52±0,18
		p ₁₋₂ <0,05; p ₂₋₃ >0,05; p ₁₋₃ <0,05		
15.	Вміст ІL-1β (пг/мл)	62,05±2,33	69,05±2,33	75,93±3,07
		p ₁₋₂ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ >0,05		
16.	Вміст ІL-1β (пг/мл)	50,74±1,16	64,87±1,71	45,85±1,64
		p ₁₋₂ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05		

Таблиця 2

Вміст ІL-1β і ІL-4 у сироватці крові при варіаціях генотипів С-511Т поліморфізму гена ІL-1β і С-590Т гена ІL-4

Генотип С-511Т поліморфізму гена ІL-1β	ІL-1β (пг/мл) (M±m)	Генотип С-590Т поліморфізму гена ІL-4	ІL-4 (пг/мл) (M±m)
СС (n=54)	62,21±2,17	СС (n=43)	46,03±1,37
СТ (n=55)	73,54±1,97	СТ (n=80)	58,07±1,37
ТТ (n=26)	71,17±3,23	ТТ (n=12)	65,73±3,98

Таблиця 3

Частоти генотипів С-511Т поліморфізму гена ІЛ-1 β залежно від форми хронічного запалення в ННП

Групи	Генотип			P _C	P _T	H _O	H _E	D	χ^2	P
	CC	CT	TT							
Хворі на ХГС (n=48)	27	15	6	0,72	0,28	0,31	0,20	0,35	3,18	>0,05
Хворі на ХПС (n=52)	21	18	13	0,58	0,42	0,35	0,24	0,31	2,91	>0,05
Контрольна (n=35)	8	22	5	0,54	0,46	0,63	0,5	0,21	3,44	>0,05
Всього	54	55	26	0,60	0,40	0,41	0,48	0,17	0,99	>0,05

Примітка. 1. P_C – відносна частота алеля С, P_T – відносна частота алеля Т. 2. H_O – фактична гетерозиготність (heterozygosity observed). 3. H_E – очікувана гетерозиготність (heterozygosity expected). 4. D – відносне відхилення очікуваної гетерозиготності від фактичної. 5. χ^2 – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю

Таблиця 4

Частоти генотипів С-590Т поліморфізму гена ІЛ-4 залежно від форми хронічного запалення в ННП

Групи	Генотип			P _C	P _T	H _O	H _E	D	χ^2	P
	CC	CT	TT							
Хворі на ХГС (n=48)	20	24	4	0,67	0,33	0,50	0,44	0,12	0,72	>0,05
Хворі на ХПС (n=52)	4	41	7	0,47	0,53	0,79	0,50	0,37	18,36	<0,05
Контрольна (n=35)	19	15	1	0,76	0,24	0,43	0,36	0,18	1,03	>0,05
Всього	43	80	12	0,60	0,40	0,59	0,47	1,44	2,89	>0,05

Таблиця 5

Показники системного імунітету, а також факторів і механізмів неспецифічної резистентності у дітей, хворих на хронічний гнійний синусит, залежно від поліморфізму генів ІЛ-1 β і ІЛ-4

№пп	Показник	Генотип С-511Т поліморфізму гена ІЛ-1 β		Генотип С-590Т поліморфізму гена ІЛ-4	
		CC(n=27)	CT і TT(n=21)	CC(n=20)	CT і TT(n=28)
1.	TCD ₃ ⁺ (%)	35,52±0,73	45,43±1,20*	39,70±1,36	39,96±1,38
2.	TCD ₄ ⁺ (%)	18,33±0,48	18,14±0,77	18,15±0,69	18,32±0,55
3.	TCD ₈ ⁺ (%)	17,19±0,89	27,29±1,43*	21,55±1,64	21,64±1,45
4.	ІРІ(ум.о.)	1,16±0,08	0,73±0,07*	0,97±0,09	0,98±0,08
5.	BСD ₂₀ ⁺ (%)	36,37±0,51	29,43±0,77*	33,70±1,01	33,07±0,90
6.	IgA(г/л)	0,77±0,06	0,77±0,08	0,81±0,09	0,75±0,06
7.	IgM(г/л)	0,98±0,05	0,70±0,04*	0,86±0,06	0,85±0,05
8.	IgG(г/л)	10,52±0,45	10,90±0,59	11,05±0,56	10,43±0,46
9.	ЦІК(ум.о.)	155,22±2,23	166,76±1,49*	160,20±2,15	157,43±2,60
10.	О-лімфоцити (%)	27,37±0,63	25,14±1,55	26,10±1,26	26,61±0,99
11.	Титр природних антитіл (с.г.)	2,78±0,07	2,76±0,07	2,80±0,08	2,75±0,06
12.	Фагоцитарна активність (%)	65,33±0,55	65,05±0,60	64,75±0,53	65,54±0,57
13.	Фагоцитарне число (ум.о.)	2,61±0,06	3,51±0,10*	2,94±0,12	3,05±0,12
14.	НСТ-тест (%)	10,33±0,10	10,27±0,13	10,31±0,12	10,30±0,11

Таблиця 6

Показники системного імунітету, а також факторів і механізмів неспецифічної резистентності у дітей, хворих на хронічний поліпозний синуйт, залежно від поліморфізму генів IL-1 β і IL-4

№п п	Показник	Генотип С-511Т поліморфізму гена IL-1 β		Генотип С-590Т поліморфізму гена IL-4	
		СС(n=21)	СТ і ТТ(n=31)	СС(n=10)	СТ і ТТ (n=42)
1.	TCD ₃ ⁺ (%)	45,57 \pm 1,76	46,19 \pm 1,15	39,30 \pm 0,90	47,52 \pm 1,06*
2.	TCD ₄ ⁺ (%)	27,38 \pm 1,05	27,97 \pm 0,94	21,00 \pm 1,58	29,33 \pm 0,54*
3.	TCD ₈ ⁺ (%)	18,19 \pm 1,27	18,23 \pm 0,75	18,30 \pm 0,90	18,19 \pm 0,81
4.	ІРІ(ум.о.)	1,66 \pm 0,14	1,63 \pm 0,09	1,21 \pm 0,15	1,74 \pm 0,08*
5.	BCD ₂₀ ⁺ (%)	24,57 \pm 0,72	25,06 \pm 0,48	27,70 \pm 0,63	24,19 \pm 0,42*
6.	IgA(г/л)	2,08 \pm 0,07	2,03 \pm 0,05	1,70 \pm 0,05	2,13 \pm 0,04*
7.	IgM(г/л)	1,26 \pm 0,02	1,25 \pm 0,02	1,22 \pm 0,03	1,26 \pm 0,01
8.	IgG(г/л)	10,59 \pm 0,23	10,87 \pm 0,26	12,33 \pm 0,31	10,38 \pm 0,16*
9.	ЦІК(ум.о.)	145,38 \pm 3,73	155,35 \pm 2,45*	151,50 \pm 5,27	151,29 \pm 2,43
10.	О-лімфоцити (%)	29,86 \pm 1,91	30,03 \pm 1,79	33,00 \pm 1,03	29,24 \pm 1,58
11.	Титр природних антитіл (с.г.)	3,77 \pm 0,06	3,81 \pm 0,06	4,12 \pm 0,06	3,72 \pm 0,04*
12.	Фагоцитарна активність (%)	70,62 \pm 1,07	71,42 \pm 0,94	73,90 \pm 1,61	70,43 \pm 0,75
13.	Фагоцитарне число (ум.о.)	3,44 \pm 0,16	3,88 \pm 0,16	4,83 \pm 0,24	3,44 \pm 0,09*
14.	НСТ-тест (%)	11,66 \pm 0,20	11,38 \pm 0,14	11,25 \pm 0,23	11,55 \pm 0,13

і серед дітей контрольної групи відповідає очікуваному при рівновазі Hardy-Weinberg (табл. 4; $p > 0,05$). Натомість для дітей, хворих на ХПС, відмічене збільшення рівня гетерозиготності ($p < 0,05$). Аallelне різноманіття поліморфізму С-590Т гена IL-4 у контрольній групі характеризувалося домінуванням гомозиготного СС-генотипу (54,3 %) і значною частотою гетерозигот (42,9 %), у той час як найменш поширеним поліморфним варіантом був гомозиготний за «мінорним» Т-алелем – 2,9 %. У дітей із хронічним ексудативним запаленням у ННП аallelне різноманіття поліморфізму С-590Т гена IL-4 зберігало ті ж особливості, що й у контрольній групі (табл. 4).

У групі дітей із поліпозним ураженням ННП абсолютно домінуючим варіантом генотипу були гетерозиготи (78,85 %), що знайшло своє відображення у статистично значимому зростанні рівня гетерозиготності ($p < 0,05$). Зростає частота виявлення «мутантних» гомозигот (13,5 %) та зменшується частка гомозигот за «диким» С-алелем (7,7 %; табл. 4).

Аналіз імунного гомеостазу в носіїв «мінорного» Т-алеля С-511Т поліморфізму гена IL-1 β серед дітей, хворих на ХГС, показав, що тимін у 511 позиції промотора гена IL-1 β асоціював із статистично значимим зростанням загального пулу TCD₃⁺-лімфоцитів (45,43 \pm 1,20 % проти 35,52 \pm 0,73 %; табл. 5) і TCD₈⁺-клітин (27,29 \pm 1,43 % проти 17,19 \pm 0,89 %; $p < 0,05$), зменшенням ІРІ (0,73 \pm 0,07 ум.о. проти 1,16 \pm 0,08 ум.о.; $p < 0,05$) за рахунок переважання супресорної популяції TCD₃⁺-клітин. У гетерозигот і ТТ-гомозигот спостерігали вірогідно менший рівень

IgM (0,70 \pm 0,04г/л проти 0,98 \pm 0,05г/л; $p < 0,05$), а також зменшення загального пулу BCD₂₀⁺-лімфоцитів (29,43 \pm 0,77 % проти 36,37 \pm 0,51 %; $p < 0,05$) на тлі зростання рівня ЦІК (166,76 \pm 1,49ум.о. проти 155,22 \pm 2,23ум.о.; табл. 5). Неспецифічна резистентність у носіїв тиміну досліджуваного поліморфізму характеризувалася статистично значимим зростанням фагоцитарного числа ($p < 0,05$; табл. 3).

Не виявлено впливу генетичної зумовленості рівня експресії IL-4 на формування імунологічних розладів, що мають місце при розвитку хронічного ексудативного запалення в ННП у дітей (табл. 5).

Аналіз показників системи імунітету в носіїв «мінорного» Т-алеля С-511Т поліморфізму гена IL-1 β серед дітей, хворих на ХПС, показав, що єдиною статистично значимою відмінністю в імунологічних показниках є зростання рівня ЦІК у носіїв «варіантного» алеля ($p < 0,05$; табл. 5).

У той же час носії тиміну в 590 позиції промотора гена IL-4 характеризувалася зростанням загального пулу TCD₃⁺-лімфоцитів (47,52 \pm 1,06 % проти 39,30 \pm 0,90 %), їх TCD₄⁺-субпопуляції (29,33 \pm 0,54 % проти 21,00 \pm 1,58 %) і зменшенням загального пулу BCD₂₀⁺-лімфоцитів (24,19 \pm 0,42 % проти 27,70 \pm 0,63 %; табл. 6).

Незважаючи на зменшення загального пулу BCD₂₀⁺-лімфоцитів, у гетерозигот і ТТ-гомозигот С-590Т поліморфізму гена IL-4 концентрація IgA в сироватці периферичної крові перевищувала відповідний показник гомозигот за «диким» алелем (2,13 \pm 0,04г/л проти 1,70 \pm 0,05г/л; $p < 0,05$). Натомість рівень IgG виявився статистично зна-

чимо нижчим у носіїв тиміну в 590 позиції гена IL-4 (табл. 6).

Точкова заміна в 590 позиції промотора гена IL-4 у дітей, хворих на ХПС, асоціювала із зниженням неспецифічної резистентності. Останнє проявилось у статистично значимому зниженні титру природних антитіл ($3,72 \pm 0,04$ с.г. проти $4,12 \pm 0,06$ с.г.) і фагоцитарного числа ($3,44 \pm 0,09$ ум.о. проти $4,83 \pm 0,24$; $p < 0,05$; табл. 6).

Отримані дані розкривають нові, генетично детерміновані механізми реалізації схильності людини до розвитку хронічного запального процесу у верхніх дихальних шляхах і дозволяють висловити припущення щодо причин вибіркової розвитку поліпозного або ексудативного запалення при рівноцінному впливі інших факторів ризику.

Висновки

1. Формування вогнища хронічного запалення в навколоносових пазухах у дитини супроводжується змінами імунного статусу організму. Імунологічні розлади при ексудативній і гіперпластичній формах хронічного синуситу характеризуються депресією клітинної ланки системи імунітету, активацією гуморальної ланки на тлі зниження секреторної здатності BCD_{20}^{+} -лімфоцитів, недостатністю факторів і механізмів неспецифічної резистентності організму.

2. Розвиток хронічного запалення в навколоносових пазухах у дітей відбувається на тлі активації продукції IL-4 та пригнічення синтезу IL-1 β . Причиною дисбалансу продукції інтерлейкінів можуть бути однонуклеотидні заміни в промоторних ділянках відповідних генів, що зумовлюють рівень експресії кодованого цитокіну. Наявність «варіантних» Т-алелів однонуклеотидних поліморфізмів С-511Т гена IL-1 β і С-590Т гена IL-4 асоціює із збільшенням продукції відповідних цитокінів.

3. Генетично успадковане зниження рівня продукції одного з основних прозапальних цитокінів – IL-1 β поглиблює супресію клітинної ланки імунної відповіді і дефіцит факторів неспецифічної резистентності, що мають місце при фор-

муванні хронічного гнійного запального процесу в навколоносових пазухах. Наявність тиміну в 590 позиції гена IL-4, результатом котрої є збільшення продукції відповідного цитокіну, впливає на перебіг імунних реакцій при формуванні хронічного поліпозного запалення в навколоносових пазухах шляхом активації клітинної ланки імунітету та поглиблення дефіциту факторів неспецифічної резистентності.

Перспективи подальших досліджень. Виявлення спадкових та набутих чинників ризику розвитку хронічних синуситів у дітей дозволить покращити ефективність реабілітаційних та профілактичних заходів, що буде наступним предметом вивчення.

Література

1. Левицкая С.А. Однонуклеотидный полиморфизм генов IL-1 β и IL-4 как маркер риска развития хронических воспалительных процессов околоносовых пазух / Modelling and Analysis of Safety and Risk in Complex Systems: Труды Международной научной школы МА БР – 2011 (Санкт-Петербург, 28 июня-2 июля, 2011г.). – СПб.: ГУАП, 2011. – С. 413-416.
2. Лепендина И.Н. Генофонд населения Белгородской области. Распределение иммунобиохимических маркеров генов / И.Н. Лепендина, Е.В. Балановская, М.И. Чурносков // Генетика. – 2008. – Т. 44, № 3. – С. 1-15.
3. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник / Халафян А.А. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с., ил.
4. Adaptive immune responses in Staphylococcus aureus biofilm-associated chronic rhinosinusitis / A. Foreman, G. Holtappels, A.J. Psaltis [et al.] // Allergy. – 2011. – Vol. 66 (11). – P. 1449-1456.
5. Analysis of cytotoxicity induced by proinflammatory cytokines in the human alveolar epithelial cell line A549 / M. Muroya, K. Chang, K. Uchida [et al.] // Biosci Trends. – 2012. – Vol. 6 (2). – P. 70-80.
6. MAPK Regulation of IL-4/IL-13 Receptors Contributes to the Synergistic Increase in CCL11/Eotaxin-1 in Response to TGF- β 1 and IL-13 in Human Airway Fibroblasts / X. Zhou, H. Hu, S. Balzar [et al.] // J. Immunol. – 2012. – Vol. 15 (12). – P. 6046-6054.
7. Trial Watch: Immunostimulatory cytokines / E. Vacchelli, L. Galluzzi, A. Eggermont [et al.] // Oncoimmunology. – 2012. – Vol. 1 (4). – P. 493-506.
8. Tuncer U. Chronic rhinosinusitis and adenoid hypertrophy in children / U. Tuncer, B. Aydogan, L. Soyulu // Am. J. Otolaryngol. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 5-10.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ КОМПОНЕНТ В РАЗВИТИИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ СИНУСИТАХ У ДЕТЕЙ

С.А. Левицкая

Резюме. Иммунологические нарушения при экссудативной и гиперпластической формах хронического синусита характеризуются депрессией клеточного иммунного ответа и активацией гуморального; дефицитом факторов и механизмов неспецифической резистентности организма. Высказана гипотеза о генетической детерминированности иммунных реакций и развитии определенных форм хронического воспаления в околоносовых синусах. Цитозин в 511 позиции промоторной зоны гена IL-1 β углубляет супрессию клеточного звена иммунного ответа и дефицит факторов неспецифической резистентности при хроническом экссудативном синусите, а тимин в 590 позиции промоторной зоны гена IL-4 увеличивает дефицит показателей неспецифической резистентности при хроническом полипозном воспалении околоносовых пазух.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, интерлейкины 1 β и 4, иммунный статус, хронический синусит.

**A HEREDITARY COMPONENT IN DEVELOPMENT OF IMMUNE DISTURBANCES
IN CHILDREN WITH CHRONIC SINUSITIS***S.A. Levytska*

Abstract. The immune disturbances in exudative and hyperplastic forms of chronic sinusitis are accompanied by depression of cell immune response and activation of the humoral one; by a deficit of the factors and mechanisms of non-specific resistance of organism. A hypothesis of genetic conditionality of the peculiarities of immune reactions and development of the type of chronic inflammation in paranasal sinuses was put forward. The cytosine in position 511 of the promoter zone of IL-1 β -gene aggravates the suppression of the cell-link of immunity response and a deficit of factors of non-specific resistance in case of chronic exudative sinusitis while thymine in position 590 of promoter zone of IL-4-zone increases the deficit of factors of non-specific resistance in case of chronic polypous inflammation of paranasal sinuses.

Key words: genetic polymorphism, interleukins 1 β and 4, immune status, chronic sinusitis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 3 (71). – P. 100-106

Надійшла до редакції 05.05.2014 року

© С.А. Левицька, 2014

УДК 618.146-006-08

*О.В. Лук'янчук, В.В. Лисенко, М.А. Лисенко***МУЛЬТИМОДАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПРОГРЕСУЮЧИМ
РАКОМ ШИЙКИ МАТКИ**Центр реконструктивної й відновної медицини (Університетська клініка)
Одеського національного медичного університету, м. Одеса

Резюме. Відомо, що однією з особливостей раку шийки матки (РШМ) на пізніх стадіях є місцевий прогресуючий ріст із залученням у пухлинний процес сечових шляхів при відсутності віддалених метастазів. До 68 % таких хворих на стадії Т3-Т4 мають ті чи інші порушення уродинаміки. При цьому тяжкість стану хворих найчастіше зумовлена саме наростаючою субренальною нирковою недостатністю або лихоманкою, пов'язаною з обструктивним пієлонефритом, які часто трактуються як канцерогенна інтоксикація. У зв'язку з цим будь-які методи спеціального протипухлинного лікування визнаються малоперспективними навіть для

пацієнок без супутньої соматичної патології. Автори провели ретроспективний аналіз лікування 11 пацієнок із місцевопоширеним неметастатичним РШМ, який включав як хірургічне лікування, так і неoad'ювантну поліхіміотерапію (ПХТ). Отримані результати демонструють доцільність мультимодального поетапного лікування таких хворих порівняно з паліативним променевим і симптоматичним лікуванням.

Ключові слова: місцевопоширений рак шийки матки, порушення уродинаміки, екзентерація таза, ілеокондукт.

Вступ (актуальність проблеми). На теперішній час, незважаючи на програми ранньої діагностики РШМ, відсоток хворих із пізніми стадіями цієї патології залишається досить високим [1]. Однією з особливостей раку даної локалізації є часте місцеве поширення із залученням у пухлинний процес сечових шляхів при відсутності віддалених метастазів. До 68 % таких осіб у стадії Т3-Т4 мають ті чи інші порушення уродинаміки [2]. При цьому тяжкість стану хворих найчастіше зумовлена саме наростаючою субренальною нирковою недостатністю або лихоманкою, пов'язаною з обструктивним пієлонефритом, що часто трактуються як канцерогенна інтоксикація, якою мотивують недоцільність проведення променевої або лікарської протипухлинної терапії [3-6]. У зв'язку з цим пацієнтки, навіть молодого віку, без супутньої соматичної патології змушені одержу-

вати тільки симптоматичну терапію до появи фатальних ускладнень.

Мета дослідження. Розробити алгоритм оптимального лікування хворих на пізніх стадіях неметастатичного раку шийки матки, використовуючи індивідуальний мультимодальний підхід.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз лікування 11 пацієнок із місцевопоширеним неметастатичним РШМ, які одержували мультимодальне лікування з травня 2009 р. по листопад 2013 р. в Університетській клініці Одеського національного медичного університету. З них 7 (63,6 %) мали порушення уродинаміки, у зв'язку з чим першим етапом була виконана черешкірна пункційна нефростомія (ЧПНС) під контролем УЗД під місцевою анестезією, що дозволило поліпшити азотовивідну функцію нирок.

© О.В. Лук'янчук, В.В. Лисенко, М.А. Лисенко, 2014