

ovarian inflammation and impaired progesterone production. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(4):309-12. doi: 10.3109/09513590.2014.994602

13. Nakamura T, Takeda T, Tokuji Y. The Oral Intake of Organic Germanium, Ge-132, Elevates  $\alpha$ -Tocopherol Levels in the Plasma and Modulates Hepatic Gene Expression Profiles to Promote Immune Activation in Mice. *Int J Vitam Nutr Res.* 2014;84(3-4):183-95. doi: 10.1024/0300-9831/a000205

14. Makogon N, Voznesenskaya T, Bryzgina T, Sukhina V, Grushka N, Alexeyeva I. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, 3-aminobenzamide, protects against experimental immune ovarian failure in mice. *Reprod Biol.* 2010;10(3):215-26.

15. Shimizu T. Molecular and cellular mechanisms for the regulation of ovarian follicular function in cows. *J Reprod Dev.* 2016;62(4):323-9. doi: 10.1262/jrd.2016-044.



УДК 616-022.854.2-08: 615.37:612.112:577.112

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part 1\).127241](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127241)

*Є.В. Корецкая*

## **ДИНАМИКА РІВНЯ ЦИТОКІНІВ ПІД ВПЛИВОМ ДІАЛІЗАТУ ЛЕЙКОЦИТІВ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО (ІМОДИНУ) НА ФОНІ АЛЕРГОСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ (АСІТ) ПІЛКОВИМИ АЛЕРГЕНАМИ У ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ**

*КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР»*

*консультативно-діагностичний центр*

*вул. В. Антоновича, 65, Дніпро, 49006, Україна*

*PI "Dnipropetrovsk Clinical Association of Emergency Medical Care"*

*Consultative and diagnostic center*

*V. Antovoycha str., 65, Dnipro, 49006, Ukraine*

*e-mail: el.kor.allergy@gmail.com*

**Ключові слова:** *поліноз, алергоспецифічна імунотерапія, діалізат лейкоцитів ліофілізованого (Імодину)*

**Key words:** *pollinosis, allergen-specific immunotherapy, dialysate leukocyte lyophilized*

**Реферат.** Динамика уровня цитокинов под влиянием диализата лейкоцитов лиофилизированного (Имодина) на фоне алергоспецифической иммунотерапии (АСИТ) пыльцевыми аллергенами у больных поллинозом. Корецкая Е.В. Проведен анализ IL-4, INF- $\gamma$  под влиянием диализата лейкоцитов лиофилизированного (Имодина) на фоне АСИТ пыльцевыми аллергенами у больных поллинозом. Обследовано 104 человека обоего пола, страдающих поллинозом, средний возраст составил  $34,3 \pm 1,0$  год. Все пациенты ранее получали АСИТ. Показано, что до начала лечения у половины больных поллинозом ( $n=58$  ( $55,8 \pm 4,9$ )%) уровень IL-4 в крови превышал норму. Уровень INF- $\gamma$  в сыворотке крови, напротив, был пониженным и выходил за пределы референтного интервала. После предсезонной АСИТ на фоне диализата лейкоцитов лиофилизированного (Имодин) отмечалось существенное снижение содержания в сыворотке крови IL-4 по сравнению с исходным уровнем – в 1,7 раза, или на 40,2% ( $p < 0,001$ ). Содержание IL-4 в сыворотке крови пациентов основной группы после лечения было на 32,0% ниже, чем у пациентов группы контроля ( $p < 0,001$ ). Уровень INF- $\gamma$  повысился в 2,4 раза у пациентов основной группы и в 1,9 раза – в группе контроля. Итак, на фоне

сопоставимых уровней  $INF-\gamma$  к лечению в обеих группах, под влиянием АСИТ в основной группе его концентрация в сыворотке крови стала на 33,9% больше, чем в контрольной. Результаты исследования показали, что АСИТ влияет на ингибиторы Th2, инактивируя его активность, однако на фоне Иммодина это происходит достоверно эффективнее уже после первого курса.

**Abstract. Dynamics of cytokines level under the influence of lyophilized dialysate of leucocytes (Immodin) on the background of allergen-specific immunotherapy (ASIT) by pollene allergens in patients with pollinosis. Koretskaia Ye.** The analysis of IL-4,  $INF-\gamma$  has been performed on the background of lyophilized dialysate of leucocytes (Immodin) in the course of the ASIT with pollen allergens among patients with pollinosis. 104 people of both genders were examined, average age was  $34.3 \pm 1.0$  years. All patients took the ASIT course before. It is denoted that prior to treatment half of the patients with hay fever ( $n=58$  ( $55.8 \pm 4.9\%$ )) had blood IL-4 level above the norm. The level of  $INF-\gamma$  in blood serum, in contrast, was lower and beyond the reference range. After preseasonal ASIT under the influence of lyophilized dialysate of leukocyte (Immodin) a significant decrease of IL-4 content in blood serum comparing to initial level – by 1.7 times or 40.2% ( $p < 0.001$ ) is observed. IL-4 content in blood serum of the main group after treatment was lower by 32.0%, comparing to the control group ( $p < 0.001$ ).  $INF-\gamma$  level increased by 2.4 times among patients of the main group and by 1,9 times among patients of the control group. Hence, in presence of comparable levels of  $INF-\gamma$  before treatment in both groups, under the influence of ASIT the  $INF-\gamma$  concentration in blood serum in the main group is 33.9% higher than in control group. Studies indicate that ASIT effects on Th2 inhibitors, disenabling its activity, although under the influence of Immodin it proceeds reliably more efficiently already after the first course.

В останні роки поліноз представляє велику медичну та соціальну проблему людства. За даними різних дослідників, поширеність полінозу в Україні становить до 10% [2].

Поліноз характеризується підвищеною здатністю В-лімфоцитів синтезувати IgE, який у свою чергу взаємодіє з FcεR1-рецепторами базофілів і тучних клітин, що призводить до вивільнення біологічно активних речовин (гістаміну, прозапальних цитокінів і хемокінів), які індують розвиток алергічного запалення. При потраплянні алергенів в організм відбувається активація Т-лімфоцитів (Тл), які синтезують цитокіни, характерних для Th2. Розвиток імунної відповіді з переважним синтезом антитіл класу IgE регулюється Тл, шляхом синтезу і секреції IL-4, IL-5 і IL-13 [6, 7, 10].

Вважається, що обидва типи Т-хелперів утворюються з Th0. Перехід Th0 в Th1 опосередкований  $INF-\gamma$  та IL-12, а Th2 утворюється під впливом IL-4.

IL-4 (В-клітинний стимулюючий фактор) у здорових людей не визначається і з'являється тільки при активації реакцій імунної системи за типом розвитку Th2, який здійснює гуморальний імунітет. Дисрегуляція секреції IL-4 є ключовою у розвитку atopічних захворювань. Спостерігається кореляція між IL-4 і рівнем IgE. Основна функція IL-4 складається в перемиканні синтезу IgG1 на синтез IgG4 і IgE. Інтерлейкін-4 є антагоністом гамма-інтерферону ( $INF-\gamma$ ) [3, 4, 5, 8, 9].

Гамма-інтерферон продукується Th1-клітинами і ЕК-клітинами. Th1 здійснює хелперну функцію у формуванні клітинного імунітету. Оцінка його рівня має значення для визначення поляризації імунної відповіді за типом активації Th1 [1, 11].

Основним методом лікування полінозу, який впливає на всі ланки патогенезу, залишається алергоспецифічна імунотерапія (АСИТ). На жаль, сталий ефект від проведення АСИТ настає, як правило, після проведення 3-5-річного курсу лікування [2].

Імуномодулюючий ефект Імодину реалізується за рахунок: здатності прискорювати проліферацію, дозрівання і диференціацію попередників імунокомпетентних клітин; стимулювання експресії рецепторів цитокінів; стимулювання реакції клітин імунної системи на міжклітинні молекулярні сигнали; стимуляції функцій фагоцитів (кисеньзалежний метаболізм, мікробіцидна активність), а також підвищення продукції гамма-інтерферону, інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-2 з наступною нормалізацією співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів Th1 на Th2 на користь з Th1 фенотипом.

У зв'язку з вищевикладеним, метою цього дослідження було вивчення динаміки показників цитокінового профілю у хворих на поліноз під впливом специфічної імунотерапії пилковими алергенами (АСИТ) на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (Імодину) і без нього.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні взяли участь 104 хворих на поліноз. Вік пацієнтів коливався від 19 до 57 років, середній вік становив ( $M \pm m$ )  $34,3 \pm 1,0$  рік, що відповідає віковій структурі алергічних захворювань в Україні. Серед 104 пацієнтів було 57 (54,8%) чоловіків та 47 (45,2%) жінок. Тривалість захворювання на поліноз (від моменту постановки діагнозу) коливалася від 1 до 38 років і в середньому становила  $9,59 \pm 0,77$  року.

Пацієнти були розподілені на 2 групи. Перша група (основна) – 62 пацієнти (59,6%) отримували АСІТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (Імодину), друга група (контрольна) – 42 пацієнти (40,4%) отримували АСІТ. Всі пацієнти раніше не отримували АСІТ.

Для виявлення причинно-значущих алергенів всім хворим виконано шкірні проби методом ргік-тестів зі стандартними пилковими алергенами виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця,

Україна). Дослідження проводились у період ремісії полінозу (з листопада по березень).

Всім пацієнтам була проведена передсезонна АСІТ причинно-значущими алергенами. Для цього використовували водно-сольові розчини алергенів (у 1 мл розчину – 10000 PNU алергену) виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна).

Пацієнтам основної групи паралельно з АСІТ вводився діалізат лейкоцитів ліофілізованого (Імодин) за схемою (табл. 1).

Таблиця 1

### Схема введення діалізату лейкоцитів ліофілізованого (Імодин)

Термін прийому	Доза	Спосіб застосування
1 тиждень	1 доза лікарського засобу (вміст однієї ампули) відповідає кількості діючої речовини, що міститься в 200 млн лейкоцитів донора.	Підшкірно
2 тиждень		Підшкірно
3 тиждень	Приготування розчину: ліофілізований лікарський засіб розчиняють безпосередньо перед використанням у 4 мл води для ін'єкцій.	Підшкірно
7 тиждень		Підшкірно

У всіх хворих визначався рівень ІЛ-4, ІFN- $\gamma$  у сироватці крові до і після курсу АСІТ.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензованого програмного продукту STATISTICA v.6.1<sup>®</sup>. З урахуванням закону розподілу кількісних даних (критерії Колмогорова-Смирнова і Лілієфорса) використовували параметричні і непараметричні характеристики й методи порівняння: у випадках нормального закону розподілу – середню арифметичну та її стандартну похибку ( $M \pm m$ ), 95% довірчий інтервал (95% ДІ), критерії Стьюдента

для незв'язаних і зв'язаних (t) вибірок, в інших випадках – медіану (Me) та квартилі (25-75%), критерії Манна-Уїтні (U) і Вілкоксона (T). Інтенсивні показники представлені як % і стандартна похибка ( $M \pm m$ ), порівняння проводили за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). Статистично значущим вважалось значення  $p < 0,05$  (5%).

Обидві групи були статистично порівняними за віком і статтю пацієнтів, а також за тривалістю захворювання ( $p > 0,05$  для всіх випадків порівняння) (табл. 2).

Таблиця 2

### Загальна характеристика хворих на поліноз

Група	Вік, років ( $M \pm m$ )	Стать (абс. ч./%)		Стаж захворювання, років ( $M \pm m$ )
		чол.	жін.	
Основна група (n=62)	32,9 $\pm$ 1,2	35/ 56,5	27/43,5	9,83 $\pm$ 1,00
Контрольна (n=42)	36,5 $\pm$ 1,6	22/ 52,4	20/47,6	9,24 $\pm$ 1,20

Примітка:  $p > 0,05$  для всіх випадків порівняння між групами.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження показали, що до початку лікування в половини хворих на поліноз (n=58; (55,8 $\pm$ 4,9)%) рівень ІЛ-4 у крові переви-

щував норму (0-4,0 пг/мл), у тому числі в 32 (51,6 $\pm$ 6,3%) пацієнтів основної групи і в 26 (61,9 $\pm$ 7,5%) – у контрольній групі ( $p > 0,05$ ). Рівень ІFN- $\gamma$  у сироватці крові, навпаки, був

зниженим і виходив за межі референсного інтервалу (2,0-15,0 пг/мл) у 16 (25,8±5,6%) і 11 (26,2±6,8%) пацієнтів з основної і контрольної груп відповідно (p>0,05).

У динаміці спостереження після передсезонної АСІТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (Імодин) (табл. 3) відзначається вірогідне

зниження вмісту в сироватці крові ІЛ-4 (p<0,001) та підвищення продукції ІFN-γ (p<0,001). Ці дані переконливо свідчать про позитивний вплив АСІТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого на цитокіневий профіль хворих на поліноз і перемикаання відповіді з Th2 на Th1-клітини.

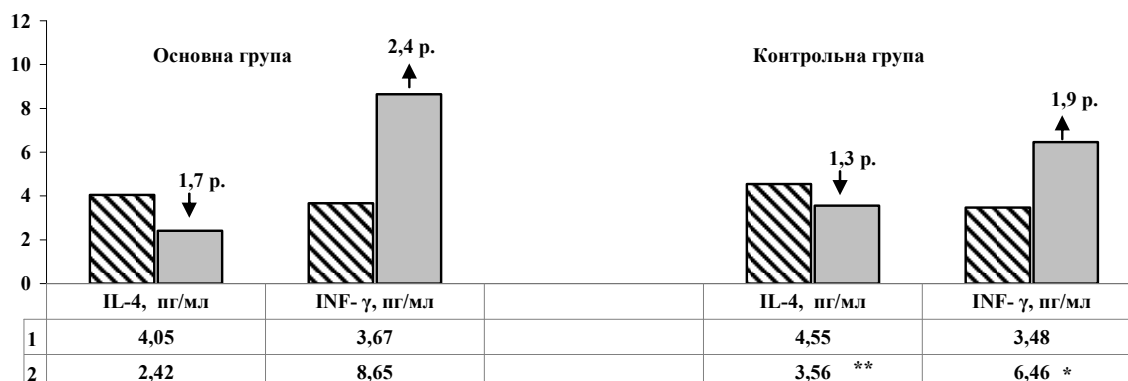
Таблиця 3

**Динаміка цитокинів у хворих на поліноз під впливом АСІТ на тлі діалізату лейкоцитів ліофілізованого (Імодин) (основна група) (n=62)**

Показник	Референтні інтервали	Середній рівень: M±m або Me [25-75%]		(p) у динаміці за критерієм	
		до лікування	після лікування	Стьюдента	Вілкоксона
ІЛ-4, пг/мл	0-4,0	4,05±0,21	2,42±0,17	<0,001	<0,001
ІFN- γ, пг/мл	2,0-15,0	3,67 [1,99-6,54]	8,65 [4,29-17,50]	<0,001	<0,001

Результати відповідного дослідження показали, що у хворих на поліноз після парентеральної АСІТ на тлі Імодину відзначалося істотне зниження вмісту в сироватці крові ІЛ-4 порівняно з вихідним рівнем – в 1,7 разу, або на 40,2% (p<0,001), що відповідає початку алергічного запалення та вказує на еозинофільну інфільтрацію тканини (рис. 1). Аналогічні зміни рівня ІЛ-4 у пацієнтів контрольної групи були менш вира-

женими – середній показник зменшився в 1,3 разу, або на 21,8% (p<0,05) (табл. 4, рис. 1). Як наслідок – вміст ІЛ-4 в сироватці крові пацієнтів основної групи після лікування був на 32,0% нижчим, ніж у пацієнтів групи контролю (p<0,001). Таким чином, одержані нами дані підтверджують більш виражену інгібіцію активності Th2-клітин під час проведення АСІТ на тлі Імодину.



■ 1 □ 2 дослідження

Примітки: 1 – дослідження – до лікування, 2 – дослідження – після лікування, вказано зміни показника (рази) порівняно з 1-м дослідженням, \* – p<0,05; \*\* – p<0,001 відносно показника в основній групі.

Рис. 1. Динаміка середніх рівнів цитокинів під впливом АСІТ в основній і контрольній групах

## Динаміка цитокінів у хворих на поліноз під впливом АСІТ (контрольна група) (n=42)

Показник	Референтні інтервали	Середній рівень: M±m або Me [25-75%]		(p) у динаміці за критерієм	
		до лікування	після лікування	Стьюдента	Вілкоксона
IL-4, пг/мл	0-4,0	4,55±0,30	3,56±0,21	0,012	0,035
INF- γ, пг/мл	2,0-15,0	3,48 [1,97-5,40]	6,46 [3,82-8,81]	0,003	<0,001

Про підвищення активності Th1-клітин після проведення передсезонної АСІТ свідчить позитивна динаміка продукції INF-γ. Так, його рівень підвищився в 2,4 разу в пацієнтів основної групи (p<0,001) і в 1,9 разу – у групі контролю (p<0,001) (рис. 1). Отже, на тлі зіставних рівнів INF-γ до лікування в обох групах (p>0,05), під впливом АСІТ в основній групі його концентрація у сироватці крові стала на 33,9% більше, ніж у контрольній (p<0,05).

Таким чином, результати дослідження показали, що АСІТ впливає на інгібітори Th2, інактивуючи його активність, проте на тлі Імодину це відбувається достовірно ефективніше вже після першого курсу, що відрізняється від даних, раніше представлених у літературі.

**ВИСНОВКИ**

1. Визначено виражену інгібуючу дію діалізату лейкоцитів ліофілізованого (Імодину) на

активність Th2-клітин після першого курсу АСІТ пилюковими алергенами, що виявлялось зниженням продукції IL-4 на 40,2% порівняно з вихідним рівнем і на 32,0% відносно пацієнтів контрольної групи (p<0,001).

2. Підвищення в 2,4 разу продукції INF-γ з одночасним суттєвим зниженням рівня сироваткового IL-4 (p<0,001) підтверджує здатність застосування препарату Імодин вже після першого курсу АСІТ пилюковими алергенами перемикає імунну відповідь з Th2 на Th1.

3. При застосуванні препарату Імодин не спостерігалось будь-яких побічних реакцій протягом всього курсу АСІТ.

4. Комбінація АСІТ пилюковими алергенами на тлі Імодину є ефективним методом патогенетичного лікування хворих на поліноз.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
2. Дитятковська Є.М. Алергічний риніт, епідеміологія, патогенез, діагностика, лікування / Є.М. Дитятковська, І.В. Гогунська, В.О. Дитятковський. – Київ: Вістка, 2014. – 208с.
3. Долгих В.Т. Основы иммунологии / В.Т. Долгих. – Москва: Медицинская книга, 2000. – 201 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник. – Одесса: АстроПринт, 1999. – 603 с.
5. Паттерсон Р. Аллергические болезни (диагностика и лечение) / Р. Паттерсон, Л. Грэммер, П. Гринберг. – Москва: Гэотар, 2000. – 734 с.
6. Хаитов Р.М. Иммуноterapia (руководство для врачей) / Р.М. Хаитов, Р.И. Атауллаханова. – Москва: Гэотар. – 2014. – 670 с.
7. Foley S. Inflammatory patterns in allergic rhinitis / S. Foley, Q. Hamid // Clin. Exp. Allergy Rev. – 2006. – P. 91-99.
8. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage-derived CD4(+), CD8(+), and γδ T cells in people with asthma after segmental allergen challenge / N. Krug, V. Erpenbeck, K. Balke [et al.] // Am. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2001. – Vol. 25. – P. 125-131.
9. O'Rourke F. The role of CD8 in cytotoxic T lymphocyte function / F. O'Rourke, M. Mescher // Immunol. Today. – 1993. – Vol. 14. – P. 183-188.
10. Thomson A. The Cytokine Handbook. – London: Acad. Press, 1992. – 418p.
11. Hurlock E.C. Interferons: potential role in effects / E.C. Hurlock // Med. Hypothes. – 2001. – N 5. – P. 558-566.

**REFERENCES**

1. Demyanov AV, Kotov AYu, Simbirtsev AS. [Diagnostic value of the study of cytokine levels in clinical practice]. 2003;2(3):20-35. Russian.
2. Dytiatkovska YM, Hohunskaya IV, Dytiatkovskiy VO. [Allergic rhinitis, Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment]. Kyiv, Vistka. 2014;1-208. Ukrainian.
3. Dolgih VT. [Fundamentals of Immunology]. Meditsinskaya kniga. 2000;201. Russian.
4. Drannik GN. [Clinical Immunology and Allergy]. AstroPrint. 1999;603. Russian.
5. Patterson R, Gremer L, Grinberg P. [Allergic diseases (diagnosis and treatment)]. Geotar. 2000;734. Russian.
6. Haitov RM, Ataullahanova RI. [Immunotherapy (guide for doctors)]. Geota. 2014;670. Russian.
7. Foley S, Hamid Q. Inflammatory patterns in allergic rhinitis Clin. Exp. Allergy Rev. 2006;91-99.
8. Krug N, Erpenbeck V, Balke K, et al. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage-derived CD4(+), CD8(+), and  $\gamma\delta$  T cells in people with asthma after segmental allergen challenge. Am. Respir. Cell. Mol. Biol. 2001;25:125-31.
9. O'Rourke F, Mescher M. The role of CD8 in cytotoxic T lymphocyte function. Immunology Today. 1993;14:183-8.
10. Thomson A. (Ed.) The Cytokine Handbook. London: Acad. Press, 1992;418.
11. Hurlock EC. Interferons: potential role in effects Med. Hypothes. 2001;5:558-66.



УДК 616.24-007.272-036.1:613.25]-07-037-002

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1\(part 1\).127242](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.1(part 1).127242)

**Н.В. Корж**

**ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ  
РОЗВИТКУ ЗАГОСТРЕНЬ ХОЗЛ  
У ХВОРИХ З НАДМІРНОЮ ВАГОЮ**

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»  
кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб  
(зав. – д. мед. н., проф. М.М. Островський)  
вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76000, Україна  
SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»  
Department of tuberculosis and pulmonology with a course of occupational disease  
Halycska str., 2, Ivano-Frankivsk, 76000, Ukraine  
e-mail: nadiyakorz@gmail.com*

**Ключові слова:** *хронічна обструктивна хвороба легень, надмірна вага, ІЛ-6, С-реактивний білок*  
**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease, overweight, IL-6, C-reactive protein*

**Реферат.** *Диагностика и прогнозирование развития обострений ХОЗЛ у больных с избыточным весом. Корж Н.В. Рост заболеваемости хроническим обструктивным заболеванием легких (4 место среди всех причин смерти в общей популяции) и избыточного веса, как одного из факторов прогрессирования патологии респираторного тракта (избыточным весом страдает более 30% населения планеты), позволяют утверждать, что дальнейшее изучение патогенетических особенностей их сочетанного течения и поиск новых путей дифференцированной патогенетической терапии является актуальным. Целью данного исследования была диагностика и прогнозирование развития обострений ХОЗЛ у больных с избыточным весом. В результате исследования выявлено, что избыточный вес является предиктором более тяжелого течения ХОЗЛ, что сопровождалось значительным ростом ИЛ-6 и СРБ в сыворотке периферической крови.*