УДК 616.216.3-002.2:616.15:575

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОЇ ДЕТЕРМІНАЦІЇ ПРОДУКЦІЇ IL-1β ТА IL-4 У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНИХ СИНУСИТІВ У ДІТЕЙ

Левицька С.А., Гоженко А.І., Бабалик О.Ф.

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м.Чернівці
ДП Український НДІ медицини транспорту, м.Одеса,

Проведено дослідження впливу поліморфізму генів IL-1в(С-511Т) і IL-4(С-590Т) на продукцію відповідних цитокінів і на особливості імунного профілю у дітей, хворих на хронічні синусити. Встановлено, що при хронічних синуситах мають місце депресія клітинної і активація гуморальної імунних відповідей, а також дефіцит факторів і механізмів неспецифічної резистентності. Цитозін в 511 позиції промоторної зони гена IL-1в поглиблював супресію клітинної ланки імунної відповіді і дефіцит факторів неспецифічної резистентності при хронічному ексудативному синуситі, а тимін в 590 позиції промоторної зони гена IL-4 збільшував дефіцит показників неспецифічної резистентності при хронічному поліпозному синуситі.

Ключові слова: *генетичний поліморфізм, інтерлейкіни 1в і 4, імунний профіль, хронічний синуїт*

Вступ

Факторами, що зумовлюють патогенетичні відмінності розвитку різних форм хронічного запального процесу в навколоносових синусах (ННС), можуть бути різна направленість і різна інтенсивність імунних реакцій у відповідь на етіологічний чинник, що викликає первинну альтерацію слизової оболонки [5]. Причиною імунологічних розладів у дітей, хворих на різні форми хронічного синуїту, може бути дисбаланс продукції прозапальних і протизапальних інтерлейкінів внаслідок генетично обумовлених особливостей цитокінового профілю [1].

Одним з перших цитокінів, що продукується клітинами у відповідь на вторгнення патогенів, є інтерлейкін 1 (IL-1) [4]. Важливу роль у взаємодії клітинних і гуморальних факторів грає інтерлейкін-4 (IL-4) — один з основних біохімічних маркерів TCD_4^+-2-асоційованого запалення [6].

Метою дослідження було вивчення впливу поліморфізмів С-511 гена IL-1β 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-1β та IL-4 та концентрація відповідних цитокінів в сироватці венозної крові вивчені у 135 дітей, об'єднаних в 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 ННП.

Матеріалом для імунологічного дослідження була периферійна венозна кров. Концентрацію цитокінів визначали за допомогою діагностичних тест–систем методом твердофазного імуноферментного аналізу. Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження була ДНК, виділена з лімфоцитів периферійної венозної крові пацієнтів, ПЛР-реакцію проводили із використанням Taq-ДНК-полімерази та специфічних праймерів, дискримінацію алелей проводили за допомогою специфічних ендонуклеаз рестрикції AVAI для гена IL-1β і AVAII для гена IL-4 («Fermentas®», Литва). Визначали «варіантну» Т-алель (два фрагменти довжиною 190 і 115 bp для

гена IL-1β; два фрагменти довжиною 92 і 103 bp для гена IL-4**)** та «дику» AVAI (AVAII)-резистентну, С-алель [3].

Статистичну обробку отриманих результатів виконували методами варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 6» із вирахуванням критерію Стьюдента (*t*) після перевірки нормальності розподілу величин за допомогою W-критерію Shapiro-Wilk, відповідність розподілу генотипів рівновазі Hardy-Weinberg — за критерієм c^2 із вирахуванням фактичної (H_0), очікуваної (H_E) гетерозиготностей і відносного відхилення (D) [2].

Результати та їх обговорення

Дослідження клітинної ланки системи імунітету показало, що формування ексудативного і поліпозного хронічних синуїтів відбувається на фоні зниження загального пулу TCD_3^+-лімфоцитів (39,85 ± 0,97 % в першій групі проти 45,94 ± 0,98 % в другій і 59,49 ± 0,10 % в третій групах відповідно; табл. 1), при цьому загальна кількість TCD_3^+-клітин була найнижчою у дітей із ексудативною формою запалення (*p*B0,05).

Розвиток ХГС асоціював із найнижчим рівнем TCD_4^+-клітин (18,25 ± 0,43 %; табл. 1). В той же час найбільший дефіцит TCD_8^+-клітин виявлений при ХПС (18,21 ± 0,67 проти 21,60 ± 1,08 і 21,86 ± 0,73 в 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 ± 0,67 %; табл. 1), в той час як відповідний показник у дітей другої і третьої груп був статистично значимо нижчим (24,87 ± 0,41 % і 22,14 ± 1,07 % відповідно; *p*B0,05).

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

ХГС і ХПС у дітей супроводжувалися підвищенням рівня ЦІК в периферичній крові (158,58 ± 1,75 ум.о. і 151,33 ± 2,18 ум.о. в першій і другій групах відповідно проти 80,57 ± 1,47 ум.о.

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.	IPI (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.	IgA (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.	IgM (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.	IgG (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 IL-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 IL-1β (пг/мл)	50,74 ± 1,16	64,87 ± 1,71	45,85 ± 1,64
		$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$		

в групі контролю; табл. 1).

Формування хронічного ексудативного і гіперпластичного запальних процесів в ННС відбувається за умов недостатності факторів і механізмів неспецифічної резистентності, про що свідчило зниження титру природних антитіл (2,77 ± 0,05 с.г. і 3,79 ± 0,04 с.г.), фагоцитарної активності (65,21 ± 0,40 % і 71,10 ± 0,70 %) і фагоцитарного числа (3,00 ± 0,08 ум.о. і 3,71 ± 0,12 ум.о.) в порівнянні з контрольними значеннями (*p* В 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 фоні активації продукції IL-4 та пригнічення синтезу IL-1β.

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

Продукція IL-4 при гетерозиготному генотипі поліморфізму C-590 T гена IL-4 була вірогідно вищою (*p* < 0,01) в порівнянні із гомозиготами за «диким» C-алелем (табл. 2). Так само вищим був вміст IL-4 при гомозиготному варіанті TT (*p* < 0,001). В той же час статистично значимої різниці між продукцією цитокіну гомозиготами за мінорним T-алелем і гетерозиготами виявлено не було (*p* = 0,05).

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що у розподілі C- і T-алелей простого однонуклеотидного поліморфізму C-511T промоторної зони гена IL-1β

Таблиця 2

Вміст IL-1β і IL-4 в сироватці крові при варіаціях генотипів C-511T поліморфізму гена IL-1β і C-590T гена IL-4

Генотип C-511T поліморфізму гена IL-1β	IL-1β (пг/мл) (M±m)	Генотип C-590T поліморфізму гена IL-4	IL-4 (пг/мл) (M±m)
CC (n=54)	62,21±2,17	CC (n=43)	46,03±1,37
CT (n=55)	73,54±1,97	CT (n=80)	58,07±1,37
TT (n=26)	71,17±3,23	TT (n=12)	65,73±3,98

Таблиця 3

Частоти генотипів C-511T поліморфізму гена ІЛ-1β в залежності 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 алелі C, P_T – відносна частота алелі T.
2. H_0 – 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 C-590T поліморфізму гена IL-4 в залежності 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

серед досліджуваних переважав «дикий» С-алель. Мутація в 511 позиції промоторної зони гена IL-1β виявлена в 39,6 % випадках.

Для хронічного запального процесу ННП характерними виявилися зменшення частки гетерозиготного СТ варіанта (33,0 % проти 62,85 % в групі контролю) і збільшення частоти зустрічання гомозигот (таблиця 3). Найбільша кількість носіїв «мінорного» Т-алелю даного поліморфізму виявлена у дітей, хворих на ХПС (42,3 % проти 28,1 % в групі дітей із хронічним ексудативним запаленням). У дітей із хронічним ексудативним запаленням в 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 зустрічання 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 % в групі хворих з ХГС і контрольній групі відповідно).

В результаті молекулярно-генетичного дослідження простого однонуклеотидного поліморфізму С-590Т промоторної зони гена IL-4 встановлено, що «дикий» С-алель зустрічався в більшості досліджуваних: у 61,5 % випадків з 270 виділених алелів в 590 позиції промотора гена IL-4 був цитозин, тоді як патологічний «мутантний» Т-варіант ідентифікували у 38,5 % випадках.

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, в 47,1 % випадках у 590 позиції промотора гена IL-4 був цитозин, тоді як тимін ідентифікували в 52,9 % випадках.

Розподіл генотипів за поліморфним варіантом С-590Т гена IL-4 серед дітей, хворих на ХГС, 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 (pB0,05). Алельне різноманіття поліморфізму С-590Т гена IL-4 в контрольній групі характеризувалося домінуванням гомозиготного СС-генотипу (54,3 %) і значною частотою гетерозигот (42,9 %), в той час як найменш розповсюдженим поліморфним варіантом був гомозиготний за «мінорним» Т-алелем — 2,9 %. У дітей з хронічним ексудативним запаленням в ННП алельне різноманіття поліморфізму С-590Т гена IL-4 зберігало ті ж особливості, що й в контрольній групі (табл. 4).

В 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 у носіїв «мінорного» Т-алеля С-511 Т поліморфізму гена IL-1β серед дітей, хворих на ХГС, показав, що тимін в 511 позиції промотора гена IL-1β асоціював із статистично значимим зростанням загального пулу TCD_3^+-лімфоцитів (45,43 ± 1,20 % проти 35,52 ± 0,73 %; табл. 5) і TCD_8^+-клітин (27,29 ± 1,43 % проти 17,19 ± 0,89 %; pB0,05), зменшенням IPI (0,73 ± 0,07 ум.о. проти 1,16 ± 0,08 ум.о.; pB0,05) за рахунок переважанням супресорної популяції TCD_3^+-клітин. У гетерозигот і ТТ-гомозигот спостерігали вірогідно менший рівень IgM (0,70 ± 0,04 г/л проти 0,98 ± 0,05 г/л; pB0,05), а також зменшення загального пулу BCD_{20}^+-лімфоцитів (29,43 ± 0,77 % проти 36,37 ± 0,51 %; pB0,05) на фоні зростання рівня ЦІК (166,76 ± 1,49 ум.о. проти 155,22 ± 2,23 ум.о; табл. 5). Неспецифічна резистентність у носіїв тиміну досліджуваного поліморфізму характеризувалася статистично значимим зростанням фагоцитарного числа

Таблиця 5

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

№п п	Показник	Генотип С-511Т поліморфізму гена IL-1β		Генотип С-590Т поліморфізму гена IL-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.	IPI(ум.о.)	1,16±0,08	0,73±0,07*	0,97±0,09	0,98±0,08
5.	BCD_{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

(рВ0,05; табл. 3).

Не виявлено впливу генетичної обумовленості 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 у носіїв «мінорного» Т-алеля С-511Т поліморфізму гена IL-1β серед дітей, хворих на ХПС, показав, що єдиною статистично значимою відмінністю в імунологічних показниках є зростання рівня ЦІК у носіїв «варіантного» алеля (рВ0,05; табл. 5).

В той же час носії тиміну в 590 позиції промотора гена IL-4 характеризувалася зростанням загального пулу TCD_3^+-лімфоцитів (47,52 ± 1,06 % проти 39,30 ± 0,90 %), їх TCD_4^+-субпопуляції (29,33 ± 0,54 % проти 21,00 ± 1,58 %) і зменшенням загального пулу BCD_{20}^+-лімфоцитів (24,19 ± 0,42 % проти 27,70 ± 0,63 %; табл. 6).

Не дивлячись на зменшення загального пулу BCD_{20}^+-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 ± 0,04 г/л проти 1,70 ± 0,05 г/л; $p < 0,05$). Натомість рівень IgG виявився статистично значимо 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 проявилося у статистично значимому зниженні титру

Таблиця 6

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

№п п	Показник	Генотип С-511Т поліморфізму гена IL-1β		Генотип С-590Т поліморфізму гена IL-4	
		CC(n=21)	CT і TT(n=31)	CC(n=10)	CT і TT (n=42)
1.	TCD_3^+(%)	45,57±1,76	46,19±1,15	39,30±0,90	47,52±1,06*
2.	TCD_4^+(%)	27,38±1,05	27,97±0,94	21,00±1,58	29,33±0,54*
3.	TCD_8^+(%)	18,19±1,27	18,23±0,75	18,30±0,90	18,19±0,81
4.	IPI(ум.о.)	1,66±0,14	1,63±0,09	1,21±0,15	1,74±0,08*
5.	BCD_{20}^+(%)	24,57±0,72	25,06±0,48	27,70±0,63	24,19±0,42*
6.	IgA(г/л)	2,08±0,07	2,03±0,05	1,70±0,05	2,13±0,04*
7.	IgM(г/л)	1,26±0,02	1,25±0,02	1,22±0,03	1,26±0,01
8.	IgG(г/л)	10,59±0,23	10,87±0,26	12,33±0,31	10,38±0,16*
9.	ЦІК(ум.о.)	145,38±3,73	155,35±2,45*	151,50±5,27	151,29±2,43
10.	О-лімфоцити (%)	29,86±1,91	30,03±1,79	33,00±1,03	29,24±1,58
11.	Титр природних антитіл (с.г.)	3,77±0,06	3,81±0,06	4,12±0,06	3,72±0,04*
12.	Фагоцитарна активність (%)	70,62±1,07	71,42±0,94	73,90±1,61	70,43±0,75
13.	Фагоцитарне число (ум.о.)	3,44±0,16	3,88±0,16	4,83±0,24	3,44±0,09*
14.	НСТ-тест (%)	11,66±0,20	11,38±0,14	11,25±0,23	11,55±0,13

природних антитіл (3,72 ± 0,04 с.г. проти 4,12 ± 0,06 с.г.) і фагоцитарного числа (3,44 ± 0,09 ум.о. проти 4,83 ± 0,24; $p < 0,05$; табл. 6).

Імунний профіль дитини, хворої на ХПС, характеризується активацією гуморальної ланки при зниженні показників клітинного імунітету і дефіциті факторів неспецифічної резистентності. Тимін в 590 позиції промотора гена IL-4, результатом котрої є збільшення експресії кодованого протеїну, здатний вплинути на взаємовідношення між компонентами імунної реакції. Так, носійство «варіантного» Т-алеля сприяє покращанню роботи клітинної ланки імунітету, проте поглиблює дефіцит факторів неспецифічної резистентності.

Отримані дані розкривають нові, генетично детерміновані механізми реалізації схильності людини до розвитку хронічного запального процесу в верхніх дихальних шляхах і дозволяють висловити припущення щодо причин вибірковості 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 профілю організму. Імунологічні розлади при ексудативній і гіперпластичній формах хронічного синуїту характеризуються депресією клітинної ланки системи імунітету, активацією гуморальної ланки на фоні зниження секреторної здатності BCD_{20}^{+}-лімфоцитів, недостатністю факторів і механізмів неспецифічної резистентності організму.
2. Розвиток хронічного запалення в навколоносових пазухах у дітей відбувається на фоні активації продукції IL-4 та пригнічення синтезу IL-1β. 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-1β і С-590Т гена IL-4 асоціює із збільшенням продукції відповідних цитокінів.
3. Генетично успадковане зниження рівня продукції одного із основних прозапальних цитокінів — IL-1β, поглиблює супресію клітинної ланки імунної відповіді і дефіцит факторів неспецифічної резистентності, що мають місце при формуванні 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.

Література

1. Левицька С.А. Вплив поліморфізму С-590Т гена інтерлейкіну 4 на продукцію інтерлейкіну 4 у хворих на хронічні запальні процеси біляносових пазух / С.А.Левицька // Клінічна та експериментальна патологія.-2011.-Т.X, №3(37).-С.110-113.
2. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник / Халафян А.А. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
3. Kamali-Sarvestani E. Cytokine Gene Polymorphism in BCG Lymphadenopathy / E.Kamali-Sarvestani, B.Gharesi-Fard, A.Alborzi // IJMS. – 2002. – Vol.27, №3. – P.125-130.
4. Muroya M. 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.
5. Peters E.M. The Neuroendocrine-Immune Connection Regulates Chronic Inflammatory Disease in Allergy / E.M.Peters // Chem Immunol Allergy. – 2012. – Vol.98. – P.240-252.
6. Seong K.P. Expression of cyclooxygenase-2

and 5-lipoxygenase in nasal polyps associated with interleukin-4 promoter polymorphism -590 / K.P.Seong, W.H.Kyung, J.Hyun, S.Y.Sung, Y.Young // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2006. – Vol.135, Issue 6. – P. 928-932.

References

1. Levytska S.A. Effect of polymorphisms C-590T gene interleukin 4 production of interleukin 4 in patients with chronic inflammation of the sinuses bilyanosovyh / S.A.Levytska // Clinical and Experimental patolohiya.-2011.-T.H, №3 (37).- C. 110-113.
2. Khalafyan A.A. Statistica 6. Statistical analysis of the data. 3rd ed. Textbook / A.A. Khalafyan — M.: "Bean-Press", 2007. — 512 p.
3. Kamali-Sarvestani E. Cytokine Gene Polymorphism in BCG Lymphadenopathy / E.Kamali-Sarvestani, B.Gharesi-Fard, A.Alborzi // IJMS. – 2002. – Vol.27, №3. – P.125-130.
4. Muroya M. 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.
5. Peters E.M. The Neuroendocrine-Immune Connection Regulates Chronic Inflammatory Disease in Allergy / E.M.Peters // Chem Immunol Allergy. – 2012. – Vol.98. – P.240-252.
6. Seong K.P. Expression of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase in nasal polyps associated with interleukin-4 promoter polymorphism -590 / K.P.Seong, W.H.Kyung, J.Hyun, S.Y.Sung, Y.Young // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2006. – Vol.135, Issue 6. – P. 928-932.

Резюме

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ ПРОДУКЦИИ IL-1В И IL-4 В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ СИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ

Левицкая С.А., Гоженко А.И., Бабалик О.Ф.

Проведено исследование влияния полиморфизма генов IL-1в(C-511T) и IL-4(C-590T) на продукцию соответствующих цитокинов и на особенности иммунного профиля у детей с хроническими синуситами. Установлено, что при хронических синуситах имеют место депрессия клеточного и активация гуморального иммунных ответов, а также дефицит факторов и механизмов неспецифической резистентности организма. Цитозин в 511 позиции промоторной зоны гена IL-1в усугублял супрессию клеточного звена иммунного ответа и дефицит факторов неспецифической резистентности при хроническом экссудативном синусите, а тимин в 590 позиции промоторной зоны гена IL-4 увеличивал дефицит показателей неспецифической резистентности при хроническом полипозном синусите.

Ключевые слова: *генетический полиморфизм, интерлейкины 1в и 4, иммунный профиль, хронический синусит.*

Summary

THE GENETIC CONDITIONALITY OF THE IMMUNE DYSTURBANCES IN CASE OF DEVELOPMENT OF CHRONIC INFLAMMATORY PROCESS IN PARANASAL SINUSES IN CHILDREN

Levytska S.A., Gozhenko A.I., Babalyk O.F.

The investigation of the influence of polymorphisms of genes IL-1в(C-511T) and IL-4(C-590T) on the production of proper cytokines and on the peculiarities of immune profile in children with chronic sinusitis was performed. It was found that immune disturbances in chronic sinusitis accompanied with depression of cell immune response and activation of humoral immune response and the deficit of the factors and mechanisms of non-specific resistance of organism. It was established that the cytosine in 511 position of promoter zone of IL-1в-gene aggravates the depression of the cell-link of immunity and deficit of factors of non-specific resistance in case of chronic exudative sinusitis as well as thymine in 590 position of promoter zone of IL-4-zone shows the increased deficit of factors of non-specific resistance in case of chronic polypous sinusitis.

Key words: *genetic polymorphism, interleukins 1в and 4, chronic sinusitis.*

Впервые поступила в редакцию 15.06.2016 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования