

УДК 618.3(616.233-002+616.921.5)612.071.1

DOI: 10.12737/23253

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА, ОБУСЛОВЛЕННОМ ВИРУСОМ ПАРАГРИППА 3 ТИПА, У ЖЕНЩИН В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Л.Г.Нахамчен¹, И.Н.Гориков¹, В.П.Колосов¹, А.Н.Одиреев¹, В.И.Резник²,
Т.В.Смирнова¹, А.В.Колосов¹, Е.И.Карапетян¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», 680013, г. Хабаровск, ул. Владивостокская, 9

РЕЗЮМЕ

Изучалось содержание интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерферона- γ (IFN- γ) в сыворотке крови у 89 женщин в первом триместре беременности. Первую группу (контрольную) составили 25 женщин с неосложненной беременностью; вторую – 23 пациентки с обострением хронического простого бронхита, обусловленным парагриппом 3 типа с титрами антител 1:16-1:64; третью – 21 больная с обострением хронического простого бронхита, индуцированным парагриппозной инфекцией с титрами антител 1:32-1:128; четвертую – 20 женщин с обострением хронического простого бронхита парагриппозной этиологии с титрами антител 1:64-1:256 на ранних сроках гестации. Во второй группе по сравнению с первой отмечалось более высокое содержание IL-4 – $21,1 \pm 2,00$ пг/мл и INF- γ – $29,5 \pm 2,31$ пг/мл, чем в контрольной группе – соответственно, $12,9 \pm 1,16$ пг/мл, ($p < 0,001$) и $22,3 \pm 2,08$ пг/мл ($p < 0,05$). В третьей группе по сравнению с первой обнаруживались более высокие значения IL-4 (повышение на 132,6%, $p < 0,001$), TNF- α (на 36%, $p < 0,01$) и IFN- γ (на 43%, $p < 0,01$). У больных в четвертой группе по сравнению с третьей не выявлялись достоверные различия TNF- α и IFN- γ . Однако наблюдалось снижение уровня IL-4 на 11,3% ($p < 0,05$), указывающее на дисбаланс цитокинов у женщин с обострением хронического простого бронхита, обусловленным парагриппом 3 типа с титрами антител 1:64-1:256 на ранних сроках гестации. Это может привести к персистирующему течению инфекционно-воспалительного процесса, а также к аутоиммунному поражению жизненно важных органов и формированию первичной плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: беременность, хронический простой бронхит, парагрипп 3 типа, титры противовирусных антител, цитокины.

SUMMARY

THE CHANGES IN CYTOKINES LEVEL AT THE EXACERBATION OF CHRONIC SIMPLE BRONCHITIS CAUSED BY VIRUS OF PARAINFLUENZA OF THE THIRD TYPE IN WOMEN IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

L.G.Nakhamchen¹, I.N.Gorikov¹, V.P.Kolosov¹,
A.N.Odireev¹, V.I.Reznik², T.V.Smirnova¹,
A.V.Kolosov¹, E.I.Karapetyan¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Center for Hygiene and Epidemiology in Khabarovsk Krai, 9 Vladivostokskaya Str., Khabarovsk, 680013, Russian Federation

The contents of interleukin-4 (IL-4), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (IFN- γ) in the blood serum were studied in 89 women in the first trimester of pregnancy. The first group (control) was made out of 25 women with uncomplicated pregnancy; the second had 23 women with the exacerbation of chronic simple bronchitis caused by parainfluenza of the 3rd type with antibody titer 1:16-1:64; the third one consisted of 21 patients with the exacerbation of chronic simple bronchitis induced by parainfluenza infection with antibody titers 1:32-1:128; the fourth group had 20 women with exacerbation of chronic simple bronchitis of parainfluenza etiology with antibody titer 1:64-1:256 at early stages of gestation. In the second group in comparison with the first one there were higher contents of IL-4: 21.1 ± 2.00 pg/ml and INF- γ : 29.5 ± 2.31 pg/ml than in the control group: 12.9 ± 1.16 pg/ml ($p < 0.001$) and 22.3 ± 2.08 pg/ml ($p < 0.05$), respectively. In the third group in comparison with the first one there were higher values of IL-4 (the growth by 132.6%, $p < 0.001$), TNF- α (by 36%, $p < 0.01$) and IFN- γ (by 43%, $p < 0.01$). The patients in the fourth group in comparison with the third one did not have significant differences in TNF- α and IFN- γ . But there was the decrease of the level of IL-4 by 11.3% ($p < 0.05$) that shows the imbalance of cytokines in women with exacerbation of chronic simple bronchitis caused by parainfluenza of the third type with antibody titer 1:64-1:256 at early stages of gestation. This may lead to persistent course of infectious-inflammatory process as well as to autoimmune damage of vital organs and the formation of initial placental insufficiency.

Key words: pregnancy, chronic bronchitis, parainfluenza virus type 3, antiviral antibodies titers, cytokines.

Парагрипп часто является причиной обострения хронической бронхолегочной патологии [2, 3], однако

до настоящего времени остается неизученным системный воспалительный ответ у больных с обострением хронического простого бронхита, индуцированным парагриппом 3 типа на ранних сроках гестации.

Цель работы – оценить изменения уровня цитокинов при обострении хронического простого бронхита, обусловленном парагриппом 3 типа у женщин в первом триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Проводилась ретроспективная оценка содержания интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и интерферона-γ (IFN-γ) у 89 женщин в первом триместре беременности. Среди обследованных пациенток были выделены 4 группы. Первую группу (контрольную) составили 25 женщин на 6-12 неделях гестации, неосложненной острой вирусной инфекцией и обострением хронических соматических заболеваний. Вторая группа была сформирована 22 женщинами с обострением хронического простого бронхита, индуцированным парагриппом 3 типа с титрами антител 1:16-1:64, третья – 21 женщиной с обострением хронического простого бронхита парагриппозной этиологии с титрами антител 1:32-1:128, а четвертая – 20 пациентками с обострением хронического простого бронхита, обусловленным парагриппом 3 типа с титрами антител 1:64-1:256.

При диагностике парагриппа 3 типа использовалась

реакция торможения гемагглютинации, позволяющая установить парагриппозную инфекцию 1, 2 и 3 типов при четырехкратном росте титров антител к возбудителю [5].

Определение концентрации противовоспалительного цитокина IL-4 (пг/мл) и провоспалительных цитокинов – TNF-α (пг/мл), IFN-γ (пг/мл) в сыворотке крови осуществлялось посредством твердофазового иммуноферментного анализа с помощью реагентов фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Оценка достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками проводилась с использованием непарного критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало (табл.), что у пациенток второй группы по сравнению с первой регистрировалось увеличение содержания IL-4 на 63,6% ($p < 0,001$) и IFN-γ на 32,3% ($p < 0,05$). В то же время не отмечалось существенного роста TNF-α. В третьей группе по сравнению с первой наблюдалось увеличение концентрации IL-4 на 132,6% ($p < 0,001$), TNF-α на 36% ($p < 0,01$) и IFN-γ на 43,0% ($p < 0,01$). При сопоставлении уровня противовоспалительных и провоспалительных цитокинов третьей и четвертой групп нами не обнаруживались достоверные различия.

Таблица

Содержание цитокинов в сыворотке крови у женщин в первом триместре беременности (M±m)

Показатели, пг/мл	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
IL-4	12,9±1,16	21,1±2,00 $p < 0,001$	30,0±2,07 $p < 0,001; p_1 < 0,01$	22,6±2,11 $p < 0,001; p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
TNF-α	24,7±2,27	31,4±2,71 $p > 0,05$	33,6±2,38 $p < 0,01; p_1 > 0,05$	36,6±2,19 $p < 0,001; p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
INF-γ	22,3±2,08	29,9±2,22 $p < 0,05$	32,0±2,53 $p < 0,01; p_1 > 0,05$	35,2±2,05 $p < 0,001; p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями первой группы; p_1 – то же с показателями второй группы; p_2 – то же с показателями третьей группы.

У женщин четвертой группы по сравнению с первой показатели IL-4 были больше на 75,2% ($p < 0,001$), TNF-α – на 48,2% ($p < 0,05$) и IFN-γ – на 57,8% ($p < 0,001$). В то же время в четвертой группе уровень IL-4 был ниже, чем в третьей группе.

Известно, что снижение содержания IL-4 при соматической патологии обычно объясняется более выраженными нарушениями цитокиновой регуляции, которые развиваются у больных с гипоксическим состоянием [6], а более высокая концентрация IL-4 рассматривается как один из факторов, стабилизирующих течение заболевания [7]. Обострение хронического

простого бронхита, индуцированное вирусом парагриппа с высокими титрами антител в первом триместре беременности, на фоне падения уровня IL-4 повышает риск развития угрозы невынашивания [4].

Несмотря на различия титров антител к парагриппу 3 типа при обострении хронического простого бронхита у пациенток на ранних сроках гестации, обращает на себя внимание менее выраженный рост концентрации TNF-α, участвующего в синтезе противовирусных антител [1], по сравнению с таковой при гриппе А(Н3N2) [5]. Возможно, что ключевой причиной этого феномена являются свойства возбудителя инфекции

[3].

Поддержание продукции противовирусных антител обеспечивается цитокинами, которые секретируются Th2 лимфоцитами, а также в процессе контактного взаимодействия В-клеток и Т-хелперов [8] и участия IL-4 [11]. Трансдукция сигнала с IL-4 приводит к пролиферации лимфоцитов, смещению в сторону Th2, активации В-лимфоцитов и изменению синтеза иммуноглобулинов [12, 13].

Выводы

1. Обострение у женщин хронического простого бронхита парагриппозной этиологии с титрами антител 1:16-1:64 в первом триместре беременности, по сравнению с физиологическим течением беременности, приводит к увеличению содержания IL-4 и IFN- γ , определяющих ответную реакцию их организма на вирусную агрессию.

2. У женщин с обострением хронического простого бронхита парагриппозного генеза рост титров антител с 1:16-1:64 до 1:32-1:128 не приводит к изменению уровней IFN- γ и TNF- α в сыворотке крови, концентрация которых регламентируется свойствами возбудителя и активацией цитодеструктивных процессов.

3. У пациенток с обострением хронического простого бронхита, индуцированным парагриппом 3 типа с титрами антител 1:64-1:256 на ранних сроках беременности, по сравнению с больными женщинами, у которых обострение аналогичной соматической патологией было обусловлено парагриппом с титрами антител 1:32-1:128, снижается концентрация IL-4. Это может привести к персистирующему течению инфекционно-воспалительного процесса, а также к аутоиммунному поражению жизненно важных органов и формированию первичной плацентарной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А., Акользина С.Е., Медуницын Н.В. Иммуноадьювантный эффект цитокинов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. №3. С.19–22.
2. Грипп: Руководство для врачей / под ред. Г.И.Карпухина. СПб: Гиппократ, 2001. 360 с.
3. Лобзин Ю.В., Михайленко В.П., Львов Н.И. Воздушно-капельные инфекции. СПб.: Фолиант, 2000. 184 с.
4. Михайлова Ю.В. Клиническое значение цитокинового профиля и способы его медикаментозной коррекции у женщин с несостоявшимся выкидышем: автореф. дис. канд. мед. наук. Волгоград, 2007. 23 с.
5. Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Колосов В.П., Одиреев А.Н., Резник В.И., Колосов А.В. Системный воспалительный ответ при обострении хронического простого бронхита, обусловленного вирусом гриппа А(Н3N2), у женщин в первом триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.59. С.41–43.
6. Павленко В.И., Колосов В.П., Нарышкина С.В.

Особенности коморбидного течения, прогнозирование и лечение хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Благовещенск, 2014. 260 с.

7. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина. 2004. Т.82, №5. С.4–7.

8. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Белоконов В.В., Зима А.П., Жукова О.Б., Наследникова И.О., Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Часовских Н.Ю. Цитокины и противовирусный иммунитет // Успехи физиологических наук. 2006. Т.37, №4. С.34–44.

9. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестник РАМН. 1999. №5. С.28–32.

10. Шипилов М.В., Иванов В.В. Интерферон- γ – основа противовирусной защиты при острых респираторных вирусных инфекциях // Уральский медицинский журнал. 2011. №7(85). С.72–75.

11. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. 608 с.

12. Paludan S.R. Interleukin-4 and interferon-gamma: the quintessence of a mutual antagonistic relationship // Scand. J. Immunol. 1998. Vol.48, №5. P.459–468.

13. Paul W.E. Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine // Blood. 1991. Vol.77, №9. P.1859–1870.

REFERENCES

1. Avdeeva Zh.I., Alpatova N.A., Akol'zina S.E., Medunitsyn N.V. Immunoadjuvant effect of cytokines. *Pacific medical journal* 2009; 3:19–22 (in Russian).
2. Karpukhin G.I., editor. Influenza: the manual for doctors. St. Petersburg: Gippokrat; 2001 (in Russian).
3. Lobzin Yu.V., Mikhaylenko V.P., L'vov N.I. Droplet infection. St. Petersburg: Foliant; 2000 (in Russian).
4. Mikhaylova Yu.V. The clinical significance of cytokine profile and methods for medical correction in women with missed abortion: PhD thesis (Med. Sci.). Volgograd; 2007 (in Russian).
5. Nakhamchen L.G., Gorikov I.N., Kolosov V.P., Odireev A.N., Reznik V.I., Kolosov A.V. System inflammatory response at the exacerbation of chronic simple bronchitis caused by influenza virus A(H3N2) in women in the first trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2016; 59:41–43 (in Russian).
6. Pavlenko V.I., Kolosov V.P., Naryshkina S.V. Features of comorbid flow, predicting and treatment of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Blagoveshchensk*; 2014 (in Russian).
7. Paleev N.R., Paleev F.N. Cytokines and their role in pathogenesis of heart disease. *Klinicheskaya meditsina* 2004; 82(5):4–7 (in Russian).
8. Ryazantseva N.V., Novitskii V.V., Belokon V.V., Zima A.P., Zhukova O.B., Naslednikova I. O., Litvinova L. S., Kolobovnikova U.B., Chasovskih N.U. Cytokines and antiviral immunity. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2006; 37(4):34–44 (in Russian).
9. Freydlin I.S., Nazarov P.G. Regulatory functions of

pro-inflammatory cytokines and acute-phase proteins. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 1999; 5:28–32 (in Russian).

10. Shipilov M.V., Ivanov V.V. Interferon- γ – the basis of antiviral protection in acute respiratory viral infections *Uralskiy meditsinskiy zhurnal* 2011; 7:72–75 (in Russian).

11. Yarilin A.A. Basics of immunology. Moscow: Med-

itsina; 1999 (in Russian).

12. Paludan S.R. Interleukin-4 and interferon-gamma: the quintessence of a mutual antagonistic relationship. *Scand. J. Immunol.* 1998; 48(5):459–468.

13. Paul W.E. Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. *Blood* 1991; 77(9):1859–1870.

Поступила 22.07.2016

Контактная информация

Леонид Гиршевич Нахамчен,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Leonid G. Nakhamchen,

MD, PhD, Senior staff scientist of Laboratory

of Functional Research of Respiratory System,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru