

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ (IL-1, TNF, IL-4, IL-10) В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДОВ БРЮШНОГО ТИФА

Д.Б. Мирзажанова, Н.Г. Гулямов

Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

Dynamics of proinflammatory (IL-1, TNF), immunoregulatory (IL-4), and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in the various outcomes of abdominal fever development

D.B. Mirzajanova, N.G. Gulamov

Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

У 35 больных брюшным тифом с исходом заболевания в выздоровление и у 6 больных с исходом в острое брюшнотифозное бактерионосительство изучена динамика изменений уровней провоспалительных (IL-1, TNF), иммунорегуляторных (IL-4) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов. Содержание цитокинов в периферической крови больных изучали в период разгара (2-я неделя), в периоды ранней (4-я неделя) и поздней реконвалесценции (перед выпиской). Контролем служили показатели 24 здоровых лиц. У больных с острым течением брюшного тифа с исходами заболевания в выздоровление в период разгара болезни уровни главных провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF) были значительно выше, чем в группе больных с исходом в бактерионосительство. У обеих групп больных с острым течением брюшного тифа с исходами заболевания в выздоровление и в формирование острого брюшнотифозного бактерионосительства изменения уровней IL-4 и IL-10 имели схожую динамику: показатели повышались в период разгара, а в периоды ранней и поздней реконвалесценции имели стойкую тенденцию к дальнейшему повышению. Из полученных результатов исследования динамики показателей исследованных цитокинов следует, что для процесса хронизации инфекционного процесса при брюшном тифе (формирования острого брюшнотифозного бактерионосительства) характерно недостаточное повышение уровней провоспалительных цитокинов в крови.

Ключевые слова: брюшной тиф, исходы заболевания, бактерионосительство, цитокины.

Введение

Брюшной тиф — острое антропонозное инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи. Резервуар и источник инфекции — больной человек, реконвалесцент или здоровый бактерионоситель. В инкубационном периоде зараженный человек практически не опасен. Его опасность для окружающих увеличивается по мере развития болезни и достигает максимум

Abstract

Dynamics of proinflammatory (IL-1, TNF), immunoregulatory (IL-4) and anti-inflammatory (IL-10) cytokine levels was studied in 35 and 6 patients with abdominal fever with outcome of the disease in recovery and acute bacterial carriage, respectively. Level of cytokines in peripheric blood was studied at the height of the disease (the second week) and at the stages of early (the fourth week) and late (before hospital discharge) convalescence. Control group included 24 healthy individuals. At the height of the disease IL-1 and TNF levels were significantly higher in patients with disease recovery compared to patients with acute bacterial carriage. Dynamics of indices of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 in patients with acute abdominal fever with outcome in recovery and acute bacterial carriage was similar: the indices were increased at the height of the disease, at the stages of early and late convalescence the stable tendency to further increase was observed. Dynamics of proinflammatory (IL-1 and TNF) cytokines demonstrates that chronization of infectious process in abdominal fever/development of acute bacterial carriage is specified by insufficient increase of pro-inflammatory cytokines.

Key words: abdominal fever, outcome of the disease, bacterial carriage, cytokines.

ма на 2–3-й неделях заболевания при нарастающем выделении бактерий с фекалиями и мочой. Большинство реконвалесцентов освобождаются от возбудителя в течение 1–2 недель, однако у 10% переболевших этот процесс затягивается до 2–3 месяцев (острые бактерионосители). В 3–5% случаев бактерионосительство с периодическим выделением возбудителей в окружающую среду продолжается длительно, у некоторых — на протя-

жении всей дальнейшей жизни (хронические бактерионосители). Эпидемиологическая опасность хронического носителя зависит от соблюдения им правил личной гигиены.

Инфекционно-воспалительные заболевания остаются актуальной проблемой современной медицины. При многочисленных клинико-лабораторных наблюдениях выявлено, что при данных состояниях происходят изменения в иммунологической системе организма [2, 4, 5, 7]. В последние годы, благодаря развитию методов количественного определения уровней продукции цитокинов, был достигнут значительный прогресс в понимании роли некоторых цитокинов в норме и при патологии. Наиболее оптимальными для оценки уровней цитокинов являются иммуноферментные методы, которые высокоспецифичны, просты и быстры в исполнении. Сейчас практически невозможно назвать патологию, которая не была бы предметом изучения цитокинов [1]. Цитокинам принадлежит важная роль в развитии и течении заболеваний различных органов и систем. Эти белки различаются по физико-химическим свойствам, строению и функциональной активности [6].

IL-1 α и IL-1 β продуцируются моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, НК-клетками, В-лимфоцитами, эпителиальными клетками, гладкомышечными клетками сосудов. Мишенями являются клетки сосудистой стенки, гипоталамуса, печени, вызывают воспалительные сосудистые реакции, повышение температуры тела, индукцию секреции белков острой фазы. TNF продуцируется, в основном, макрофагами, а также моноцитами, НК- и Th1-клетками. Мишенью является сосудистая система, печень, нейтрофилы и многие типы клеток. Вызывает кахексию и воспалительные сосудистые реакции, индуцирует секрецию белков острой фазы, активирует нейтрофилы, вызывает апоптоз многих типов клеток, обладает прямым противоопухолевым эффектом.

IL-4 продуцируется Th-2 лимфоцитами, тучными клетками. Мишенью являются В и CD4⁺ Т-лимфоциты. Стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и их дифференцировку в Th-2 лимфоциты, стимулирует экспрессию МНС-II в В-лимфоцитах и переключение иммуноглобулинов на IgG1 и IgE [3]. Является одним из противовоспалительных цитокинов в плане стимуляции аллергических реакций, связанных с активацией Th2, а также обладает иммунорегуляторными свойствами, в ряде случаев снижая активацию Th-1. IL-10 продуцируется CD4⁺ Т-лимфоцитами и В лимфоцитами, Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами. Мишенью являются Th-1, цитотоксические Т-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки. Стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов и экспрессию ими МНС-II, но снижает экспрессию

МНС-II и продукцию цитокинов макрофагами, моноцитами и дендритными клетками, ингибирует секрецию цитокинов Th1.

Учитывая, что развитие хронического инфекционного процесса связано с неадекватным развитием иммунных реакций в ответ на воздействие антигена *S. typhi* и связь выраженности иммунного ответа с продукцией цитокинов, нами изучена динамика провоспалительных цитокинов: IL-1 α и TNF, иммунорегуляторного цитокина IL-4, а также противовоспалительного медиатора IL-10.

Материалы и методы

У 35 больных брюшным тифом с исходом заболевания в выздоровление и у 6 больных с исходом в острое брюшнотифозное бактерионосительство изучена динамика уровней цитокинов в периферической крови. Содержание цитокинов у больных изучали в период разгара (2-я неделя), в периоды ранней (4-я неделя) и поздней реконвалесценции (перед выпиской). Контролем служили показатели 24 относительно здоровых человек, составивших группу сравнения.

Определение цитокинов: IL-1 α , TNF, IL-4 и IL-10 в периферической крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест», Россия. Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к исследуемым цитокинам, сорбированных на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, и пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Измерение оптической плотности в каждой лунке проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшета при длине волны 450 нм на анализаторе «Stat-Fax» (США). Количественная оценка результатов проводилась с использованием программы в Excel 2004, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена. Чувствительность метода при использовании данных тест-систем – 2–30 пг/мл.

Результаты и обсуждение

У здоровых лиц содержание IL-1 в периферической крови составило 1,43 \pm 0,08 пг/мл (рис. 1). У больных брюшным тифом с исходом в выздоровление содержание в крови IL-1 в период разгара болезни составило 29,14 \pm 1,14 пг/мл, что многократно превышало показатели здоровых лиц. В периоды ранней и поздней реконвалесценции в крови у больных отмечалось понижение содержания IL-1 до 18,26 \pm 0,21 пг/мл и до 6,97 \pm 0,14 пг/мл соответственно. Тем не менее, к моменту выписки у больных данной группы показатели IL-1 в 4,9 раза превышали таковые у здоровых лиц (см. рис. 1).

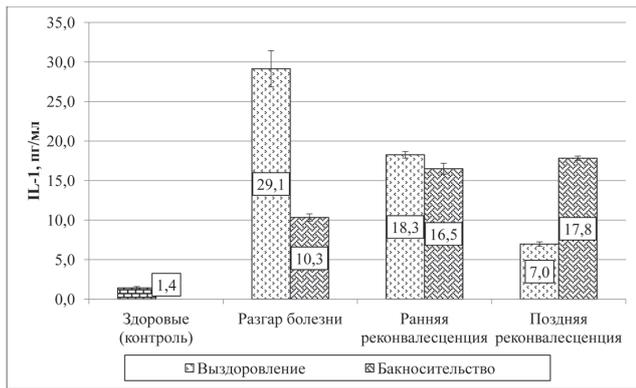


Рис. 1. Динамика изменений содержания IL-1 в периферической крови больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа

У больных брюшным тифом с исходом в острое брюшнотифозное носительство в период разгара болезни содержание в крови IL-1 составило $10,33 \pm 0,18$ пг/мл, что в 7 раз превышало показатели здоровых лиц против 20 раз у выздоровевших. В отличие от выздоровевших больных, у больных с исходом в острое брюшнотифозное носительство в периоды ранней и поздней реконвалесценции отмечается дальнейшее повышение в крови содержания IL-1 до $16,50 \pm 0,27$ пг/мл и до $17,83 \pm 0,11$ пг/мл. К моменту выписки у больных данной группы показатели IL-1 в 12,5 раза превышали таковые у здоровых лиц (против 4,9 раза у выздоровевших) (см. рис. 1).

У здоровых лиц содержание TNF в периферической крови составило $1,49 \pm 0,18$ пг/мл (рис. 2), а динамика изменений его уровней при различных исходах брюшного тифа оказалась сходна с изменениями показателей IL-1. У больных с исходом брюшного тифа в выздоровление в период разгара заболевания уровни TNF повышались более чем в 21 раз относительно показателей у здоровых лиц. В последующем в периоды ранней и поздней реконвалесценции брюшного тифа уровни TNF, как и IL-1, понижались и к периоду выписки больных лишь в 5 раз превышали показатели здоровых лиц (см. рис. 2).

У больных брюшным тифом с исходом в острое брюшнотифозное носительство в период разгара болезни содержание в крови TNF составило $11,83 \pm 0,23$ пг/мл, что в 8 раз превышало показатели здоровых лиц (против 21 раза у выздоровевших). В периоды ранней и поздней реконвалесценции брюшного тифа, в отличие от выздоровевших больных, у больных с исходом в острое брюшнотифозное носительство показатели TNF, как и показатели IL-1, продолжали повышаться и к моменту выписки почти в 13 раз превышали показатели здоровых лиц (см. рис. 2).

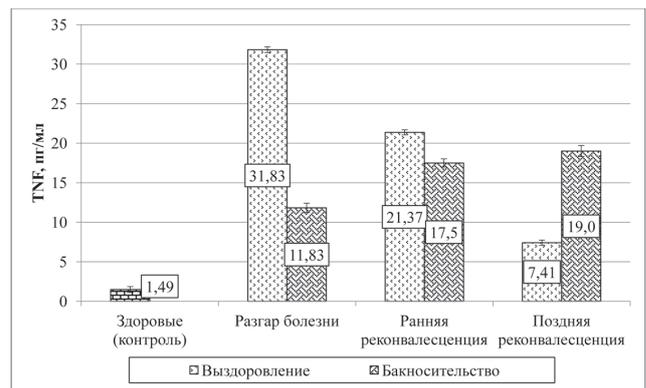


Рис. 2. Динамика изменений содержания TNF в периферической крови больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа

Итак, у больных брюшным тифом в процессе формирования исхода заболевания в выздоровление динамика основных провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF характеризуется резким повышением (более чем в 20 раз) в период разгара с последующим понижением в периоды ранней и поздней реконвалесценции заболевания. Однако к концу периода поздней реконвалесценции показатели IL-1 и TNF более чем в 4–4,5 раза превышали таковые у здоровых лиц.

У больных брюшным тифом в процессе формирования острого брюшнотифозного бактерионосительства динамика провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF имела существенные особенности. В период разгара брюшного тифа в периферической крови больных IL-1 и TNF повышались значительно меньше (в 7 и 8 раз соответственно), чем у больных с исходом в выздоровление (в 20 и более чем в 21 раз соответственно). В отличие от больных с исходом в выздоровление, у больных с исходом брюшного тифа в острое брюшнотифозное бактерионосительство в периоды ранней и поздней реконвалесценции отмечалось дальнейшее повышение показателей IL-1 и TNF (в 1,6 раза и в 1,1 раза), к моменту выписки в 12,8 раза превышая показатели здоровых лиц.

У здоровых лиц содержание IL-4 в периферической крови составило $2,67 \pm 0,10$ пг/мл (рис. 3). У больных брюшным тифом с исходом в выздоровление в период разгара болезни содержание в крови IL-4 составило $8,19 \pm 0,40$ пг/мл, что в 3 раза превышало показатели здоровых лиц. В периоды ранней и поздней реконвалесценции в крови у больных отмечается дальнейшее повышение содержания IL-4 до $17,54 \pm 0,16$ пг/мл и до $25,86 \pm 0,12$ пг/мл соответственно. К моменту выписки у больных данной группы показатели IL-4 почти в 10 раз превышали таковые у здоровых лиц (см. рис. 3).

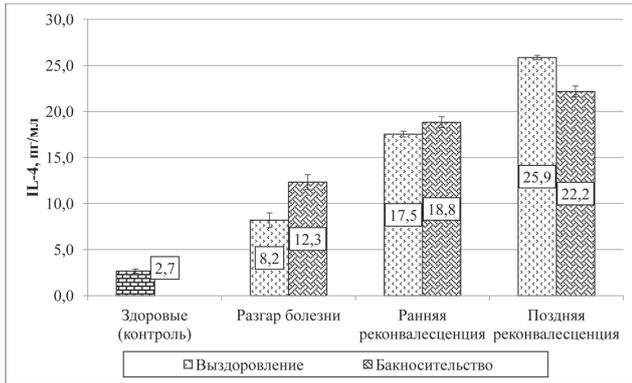


Рис. 3. Динамика изменений содержания IL-4 в периферической крови больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа

У больных брюшным тифом с исходом в острое брюшнотифозное носительство в период разгара болезни содержание в крови IL-4 составило $12,33 \pm 0,32$ пг/мл, что в 4,6 раза превышало показатели здоровых лиц. Кратность повышения была больше, чем у выздоровевших (в 2,1 раза). В отличие от выздоровевших больных, у больных с исходом в острое брюшнотифозное носительство в периоды ранней и поздней реконвалесценции отмечается дальнейшее повышение в крови содержания IL-4 до $18,83 \pm 0,23$ пг/мл и до $22,17 \pm 0,23$ пг/мл (в 1,5 раза и в 1,2 раза) соответственно. К моменту выписки у больных данной группы показатели IL-4 в 8 раз превышали таковые у здоровых лиц (см. рис. 3).

У здоровых лиц содержание IL-10 в периферической крови составило $2,31 \pm 0,12$ пг/мл (рис. 4). Динамика изменений показателей противовоспалительного цитокина IL-10 при различных исходах брюшного тифа идентична динамике изменений показателей IL-4. У больных с исходом брюшного тифа в выздоровление в период разгара заболевания показатели IL-10 повышаются в 3,6 раза относительно показателей у здоровых лиц. В последующем в периоды ранней и поздней реконвалесценции брюшного тифа показатели IL-10, как и IL-4, постепенно повышаются и к периоду выписки больных в 14 раз превышают показатели здоровых лиц (см. рис. 4).

У больных брюшным тифом с исходом в острое брюшнотифозное носительство в период разгара болезни содержание в крови IL-10 составило $12,50 \pm 0,34$ пг/мл, что примерно в 5 раз превышало показатели здоровых лиц (против 3,5 раз у выздоровевших). В периоды ранней и поздней реконвалесценции брюшного тифа у больных с исходом в острое брюшнотифозное носительство показатели IL-10, как и показатели IL-4, продолжали повышаться и к моменту выписки в 11 раз превышали показатели здоровых лиц (см. рис. 4).

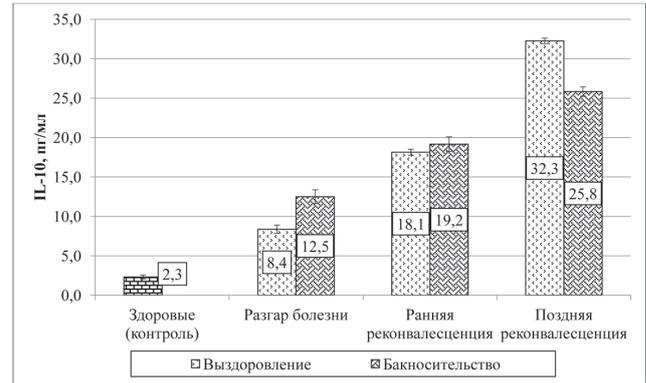


Рис. 4. Динамика изменений содержания IL-10 в периферической крови больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа

Данные по сравнительной динамике изменений содержания цитокинов IL-1, TNF, IL-4 и IL-10 в периферической крови больных в зависимости от формирования различных исходов брюшного тифа приведены в таблице.

На основании анализа полученных данных по изменениям содержания цитокинов в периферической крови больных брюшным тифом можно отметить следующие закономерности. У больных с острым течением брюшного тифа с исходами заболевания в выздоровление в период разгара болезни уровни главных провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF) значительно возрастали, вероятно, свидетельствуя о нормальной адекватной реакции иммунной системы на патоген с его последующей элиминацией. Вслед за этим их уровни снижались в связи с удалением патогена и отсутствием необходимости дальнейшей активации иммунной системы выздоравливающего больного. При этом у данной группы больных уровни иммунорегуляторного цитокина IL-4 и противовоспалительного цитокина IL-10 в разгар болезни увеличивались не так значительно, не препятствуя правильному развитию противоинфекционного иммунитета.

У другой группы больных при исходе в острое бактерионосительство в период разгара заболевания уровни провоспалительных цитокинов в периферической крови оказались существенно ниже, чем у больных с исходом в выздоровление, что может свидетельствовать о недостаточной активации иммунной системы, недостаточном контроле патогена с формированием бактерионосительства. В отличие от выздоровевших больных, у группы пациентов с исходом в бактерионосительство уровни всех исследованных цитокинов нарастают постепенно, что может свидетельствовать о присутствии патогена в организме и продолжении активации иммунной системы. У этой группы больных высокие уровни IL-4 и IL-10, вероятно, способствуют не ограничению гипервоспалительных реакций,

Сравнительная динамика показателей IL-1, TNF, IL-4 и IL-10 в процессе формирования различных исходов брюшного тифа

Показатели	Здоровые (контроль) (n = 24)	В числителе – исход болезни: выздоровление (n = 35) В знаменателе – исход болезни: острое бактерионосительство <i>S.typhi</i> (n = 6)						
		Периоды течения брюшного тифа						
		Разгар болезни	↑ОИИ или ↓ОИС	Ранняя реконвалесценция	↑ИИ или ↓ИС	Поздняя реконвалесценция	↑ИИ или ↓ИС	↑ОИИ или ↓ОИС
IL-1	1,43±0,08	29,14±1,14 10,33±0,18	↑20,37 ↑7,22	18,26±0,21 16,50±0,27	↓1,60 ↑1,59	6,97±0,14 17,83±0,11	↓2,63 ↑1,08	↑4,87 ↑12,47
TNF	1,49±0,18	31,83±0,18 11,83±0,23	↑21,36 ↑7,94	21,37±0,16 17,50±0,20	↓1,48 ↑1,48	7,41±0,17 19,00±0,27	↓2,88 ↑1,08	↑4,97 ↑12,75
IL-4	2,67±0,10	8,19±0,40 12,33±0,32	↑3,06 ↑4,62	17,54±0,16 18,83±0,23	↑2,14 ↑1,52	25,86±0,12 22,17±0,23	↑1,47 ↑1,18	↑9,69 ↑8,30
IL-10	2,31±0,12	8,37±0,27 12,50±0,34	↑3,62 ↑5,41	18,14±0,19 19,17±0,36	↑2,17 ↑1,53	32,26±0,17 25,83±0,23	↑1,78 ↑1,35	↑13,97 ↑11,18

↑ОИИ – индекс индукции – показатель кратности повышения показателя относительно контроля; ↓ОИС – индекс супрессии – показатель кратности понижения показателя относительно контроля; ↑ИИ или ↓ИС – относительно предыдущих показателей.

а подавлению адекватного функционирования иммунной системы, в частности, противоинфекционного иммунитета, связанного с активацией Th1. Действительно нарастание уровней IL-4 и IL-10 обнаружено в обеих группах обследованных больных с выздоровлением и формированием бактерионосительства. Однако у выздоровевших больных это может быть связано с нормальным процессом иммунорегуляции для ограничения избыточной активации иммунной системы, когда патоген уже уничтожен. Напротив, при бактерионосительстве продолжительное увеличение уровней IL-4 и IL-10 может приводить к развитию иммуносупрессии и длительной персистенции патогена в организме.

Заключение

Разница в иммунологических реакциях между обследованными группами больных, оцененная по уровням синтеза ключевых медиаторов, заключается в том, что у выздоровевших больных отмечен ранний значительный синтез основных провоспалительных цитокинов, очевидно, указывающий на своевременную активацию иммунной системы для удаления патогена из организма. У больных с развитием бактерионосительства синтез данных цитокинов оказался существенно ниже.

Литература

- Акбиева, Д.С. Роль цитокинов в развитии заболеваний гастроудоденальной зоны / Д.С. Акбиева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С.12–17.
- Ешмолов, С.Н. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционных поражениях ЦНС у детей / С.Н. Ешмолов, И.Г. Ситников, И.М. Мельникова // Детские болезни. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 17–21.

3. Варюшина, А.С. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации : дисс.... докт. мед. наук / А.С. Варюшина. – СПб., 2012. – 223 с.

4. Нагоев, Б.С. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева, Э.А. Камбачокова // Материалы III Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28–30 марта 2011 г.) // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, прил. № 1. – С. 260.

5. Прутулина, Ю.Т. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при инфекционных заболеваниях / Ю.Т. Прутулина [и др.] // Актуальная инфектология. – 2014. – № 1 (2). – С. 40–44.

6. Симбирцев, А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов / А.С. Симбирцев // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – № 18 (1). – С. 84–95.

7. Pekareva N.A., Chuprova A.V., Shvayuk A. P., Gorbenco O. M., Obukhova O.O., Trunov A.N. Comparative analysis of the balance of cytokines in blood serum and urine in children with chronic pyelonephritis in the stage of clinical remission // Allergology and Immunology, Volume 8, No. 1, 2007, P. 132–133.

References

- Akbieva D.S. The role of cytokines in the development of diseases of the gastroduodenal zone // Modern problems of science and education. – 2017. – No. 2. - S.12-17
- Yeshmolov S. N., Sitnikov I. G., Melnikova I. M. Cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8 and their role in the immune response in infectious lesions of the central nervous system in children // Children's diseases.-2018.-T17, No. 1.-P.17-21
- Varyushina A.S. Pro-inflammatory cytokines in the regulation of inflammation and repair // Diss Doctor of Medical Science – St. Petersburg, 2012.
- Nagoyev BS, Nagoyeva M.Kh., Kambachokova E.A. On the role of cytokines in the regulation of the immune system in infectious diseases // Materials of the III Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases (Moscow, March 28-30, 2011) // Infectious diseases. – 2011. – T. 9, adj. No. 1. – S. 260.

5. Pritulina Yu.T., Krivoruchko IV, Schentsova VV, Fil G.T. and other Practical significance of the analysis of the cytokine profile in infectious diseases // Actual infectology.- 2014.-№1 (2) .- P.40-44

6. Simbirtsev A.S. Immunopharmacological aspects of the cytokine system // Bulletin of Siberian medicine. -2019.-18 (1) .- С. 84 – 95

7. Pekareva N.A., Chuprova A.V., Shvayuk A. P., Gorbenko O. M., Obukhova O.O., Trunov A.N. Comparative analysis of the balance of cytokines in blood serum and urine in children with chronic pyelonephritis in the stage of clinical remission // Allergology and Immunology, Volume 8, No. 1, 2007, P. 132-133].

Авторский коллектив:

Мирзажанова Доно Баходировна – старший научный сотрудник Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, к.м.н.; тел.: +998-90-943-06-05

Гулямов Нариман Гулямович – профессор Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, д.м.н., профессор; тел.: +998-90-348-38-76,
e-mail: nariman1946@mail.ru