

УДК 616.78.90.11-003
© Колектив авторів, 2012

ВПЛИВ ЦИКЛОФЕРОНУ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ ТА ПРОДУКЦІЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ В КУЛЬТУРАХ МОНОНУКЛЕАРІВ ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОНЗИЛІТ

Деменков В.Р., Фролов В.М., Пересадін М.О., Круглова О.В.,
Абакумова І.Є.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. Хронічний тонзиліт (ХТ) є однією з найбільш важливих та актуальних проблем сучасної оториноларингології, що викликає підвищений інтерес до вивчення його патогенезу [1, 9, 17]. Так, істотна увага приділяється порушенням цитокінового профілю крові (ЦПК) у хворих з ХТ та іншою патологією ЛОР-органів [10]. Показово, що у роботах останніх років особливості клінічного перебігу і результатів ХТ співвідносять з імунним статусом хворих з хронічною тонзиллярною патологією і динамікою імунологічних показників під впливом лікування, що проводиться [3, 20]. Так, істотне зростання частоти виникнення гнійно-некротичних ускладнень тонзиллогенної інфекції, що спостерігається за останній час, пов'язують з наявністю вторинних імунодефіцитних станів, у тому числі на тлі цукрового діабету і ожиріння [13, 15]. Саме імунним порушенням у хворих на ХТ надається найбільш важливе значення в патогенезі формування як тонзиллярної патології, так і її ускладнень [9, 15, 23].

У наших попередніх дослідженнях конкретизовані деякі основні механізми імунологічних розладів в патогенезі ХТ і повторних ангін [25]. Зокрема, було встановлено суттєва роль імунних порушень у хворих на ХТ різних професійних груп, в тому числі у працівників коксохімічних заводів [19] та гірноробітників [11]. В ході розробки раціональних підходів до патогенетично обгрунтованої терапії хворих із загостреннями ХТ, було встановлено, що застосування загальноприйнятих медикаментозних препаратів, і, передусім, антибіотиків, при лікуванні хворих з цією патологією не лише не забезпечує відновлення імунологічного гомеостазу, але, навпаки, може сприяти посилюванню імунодефіциту [4, 25].

При розробці патогенетично обгрунтованих підходів до терапії ХТ нашу увагу привернула можливість використання сучасного імунотропного препарату циклоферону, який має також протизапальну активність [7, 12, 22].

Циклоферон - препарат, який відноситься до гетероароматичних сполук класу акридіонів, що володіє інтерфероніндукуючими властивостями [12]. У експериментальних умовах і клінічних дослідженнях встановлена здатність циклоферону регулювати антитілоутворення, природну кілерну активність Т-лімфоцитів і стимулювати фагоцитоз, що поєднується з вираженим протизапальним ефектом препарату. Імуномодуючий ефект циклоферону проявляється в корекції імунного статусу організму при імунодефіцитних станах різного генезу, при цьому залежно від типу порушень має місце активація тих або інших ланок імунної системи [22]. Відомі окремі роботи, що стосуються

оцінки ефективності місцевого застосування циклоферону в профілактиці загострень ХТ і синуситів [14], проте механізми його фармакологічної дії у хворих на ХТ залишаються недостатньо вивченими.

В теперішній час системі цитокінів (ЦК) відводиться дуже важлива роль в патогенезі багатьох хвороб, особливо таких, що супроводжуються виникненням хронічного запального процесу [5, 6, 13, 27, 28]. Це питання стосовно ХТ залишається ще недостатньо відомим. Тому ми вважали доцільним проаналізувати ЦПК хворих на ХТ, виходячи з важливого діагностичної цінності вивчення рівня ЦК у хворих [5], після чого проаналізувати вплив циклоферону на ЦПК даних пацієнтів, оскільки циклоферон вважається перспективним препаратом для імунокорекції та імунореабілітації [7, 8, 22]. При цьому були використані основні принципи імунокорегуючої терапії в оториноларингології [16].

Метою роботи вивчення впливу циклоферону на цитокіновий профіль крові та продукцію прозапальних цитокінів в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на хронічний тонзиліт.

Матеріал і методи. Під спостереженням було 88 хворих із загостреннями ХТ, з них 40 чоловіків і 48 жінок у віці від 19 до 56 років. З урахуванням істотної ролі бактеріологічних досліджень в діагностиці ХТ [21] при збереженні в сучасності провідної ролі стрептококової інфекції в тонзиллярній патології [2, 17] нами були відібрані пацієнти зі встановленим етіологічним діагнозом ХТ. При проведенні бактеріологічного дослідження вмісту лакун піднебінних мигдалин були виділені наступні збудники: *Str. pyogenes* - 45 штамів (51,1%), *Str. anginosus* - 24 культури (27,3%), *Str. viridans* - 19 штамів (21,6%).

Обстежені нами хворі були розділені на дві групи - основну (46 осіб) і зіставлення (42 пацієнти), рандомізовані згідно статі, віку, тяжкості перебігу загострення захворювання і етіології ХТ. Лікування пацієнтів обох груп включало антибактеріальні препарати (антибіотики пеніцилінового ряду або цефалоспорини (за відсутності в анамнезі алергічних реакцій); протизапальні (мефенаминова кислота, амізон) і антигістамінні засоби (цетрин, лорано, лоратидин, фенкарол та ін.), аскорутин або аскорбінову кислоту [4, 17]. У основній групі пацієнтів додатково до загальноприйнятої терапії призначали циклоферон внутрішньом'язово у вигляді 12,5% розчину по 2 мл 1 раз на день упродовж 5 днів поспіль, далі по 2 мл через день здійснювали ще 5-7 ін'єкцій препарату [12]. При необхідності надалі в амбулаторних умовах використовували підтримувальну дозу циклоферону - по 150 мг пре-

парату 2 рази в тиждень всередину упродовж 2-4 тижнів [22].

Для реалізації мети дослідження в обох групах хворих вивчали рівень прозапальних ЦК - IL-1 β і TNF α , а також їх продукцію в системі *in vitro*. Визначення концентрації IL-1 β і TNF α в сироватці крові і в надосадовій рідині культур мононуклеарів після її центрифугування здійснювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) на імуноферментному аналізаторі PR2100 фірми "Sanofi Diagnostic Pasteur" (Франція) з використанням наборів для ІФА виробництва ТОВ "Протеїновий контур» (СПб, Росія) - ProConIL-1 β і ProConTNF α [24]. Інкубація клітинної суспензії культур мононуклеарів периферійної крові з концентрацією клітин $1,5 \times 10^6$ /мл середовища здійснювалася протягом доби в CO $_2$ -інкубаторі при температурі +30 °C [13, 18]. При цьому інкубація кожної клітинної культури проводилася в двох варіантах: без стимуляції (для визначення спонтанної продукції ЦК) і із стимуляцією ФГА. Статистичну обробку отриманих цифрових даних здійснювали на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo з використанням одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (застосовували пакети ліцензійних програм Microsoft Windows^{XP} professional, Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica); при цьому враховувалися принципи використання статистичних методів в оцінці клінічної ефективності лікарських засобів [26].

Отримані результати та їх обговорення. При проведенні імунологічних досліджень у хворих на ХТ в періоді загострення хронічного патологічного процесу у піднебінних мигдаликах було встановлено, що зміст вивчених прозапальних ЦК в сироватці крові пацієнтів обох груп до початку лікування був істотно підвищеним. Так, при нормі

концентрації TNF α (39,6 \pm 2,1) пг/мл в цей період обстеження рівень TNF α в сироватці складав у хворих основної групи (216,5 \pm 9,4) пг/мл, тобто був підвищений в середньому в 5,47 рази (P<0,001) і в групі зіставлення - (208,6 \pm 8,6) пг/мл, що в 5,27 рази перевищувало норму (P<0,001). Рівень IL-1 β в сироватці крові при нормі (18,8 \pm 1,3) пг/мл був підвищений в основній групі в середньому в 4,6 рази відносно норми і складав (86,5 \pm 3,6) пг/мл (P<0,001), в групі зіставлення концентрація IL-1 β була підвищена в 4,44 рази відносно норми і дорівнювала при цьому (82,7 \pm 3,5) пг/мл (P<0,001).

Спонтанна продукція IL-1 β в культурі мононуклеарів у хворих на ХТ основної групи була підвищена в середньому в 6,23 рази відносно норми (P<0,001) і складала в середньому (229,4 \pm 4,1) пг/мл, в групі зіставлення рівень спонтанної продукції IL-1 β був в 6,01 рази вище норми (P<0,001) і дорівнював (221,3 \pm 4,4) пг/мл. При стимуляції ФГА продукції IL-1 β рівень цього ЦК в надосадовій рідині збільшувався у хворих на ХТ основної групи в середньому в 1,23 рази в порівнянні з початковою концентрацією (P<0,05), в групі зіставлення - в 1,24 рази (P<0,05). При цьому зміст IL-1 β в надосадовій рідині культур мононуклеарів у хворих основної групи перевищувало норму в 2,67 рази (P<0,001) і в групі зіставлення - в 2,59 рази (P<0,001). Оскільки у практично здорових осіб кратність збільшення продукції IL-1 β мононуклеарами при стимуляції ФГА складала 2,88 \pm 0,12 разів, можна вважати, що при істотному підвищенні початкової спонтанної продукції цього ЦК, відповідь на стимуляцію мононуклеарів вступом в клітинну культуру ФГА у хворих на ХТ була істотно понижена - в середньому в 2,34 рази в основній групі (P<0,001) і в 2,32 рази в групі зіставлення (P<0,001) (табл. 1).

Таблиця 1. Продукція ЦК в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на ХТ *in vitro* до початку лікування (M \pm m)

Найменування ЦК	Характер продукції ЦК	Групи хворих		P $_2$
		основна (n=46)	зіставлення (n=42)	
IL-1 β , пг/мл	спонтанна	229,4 \pm 4,1 P $_1$ <0,001	221,3 \pm 4,4 P $_1$ <0,001	>0,05
	норма	(36,8 \pm 0,8) пг/мл		
	стимульована	282,9 \pm 3,0 P $_1$ <0,001	275,1 \pm 2,8 P $_1$ <0,001	>0,05
	норма	(106,1 \pm 3,5) пг/мл		
TNF α , пг/мл	спонтанна	141,5 \pm 3,6 P $_1$ <0,001	138,1 \pm 3,3 P $_1$ <0,001	>0,05
	норма	(48,6 \pm 1,4) пг/мл		
	стимульована	318,3 \pm 3,1 P $_1$ <0,001	320,8 \pm 2,8 P $_1$ <0,001	>0,05
	норма	(141,3 \pm 3,8) пг/мл		

Примітки: у табл. 1,2 P $_1$ – вірогідність різниці між показниками хворих та нормою; P $_2$ – між основною групою та групою зіставлення хворих.

Аналогічна тенденція була виявлена при вивченні здатності клітинних культур мононуклеарів периферійної крові хворих ХТ до синтезу TNF α . Рівень спонтанної продукції цього ЦК в основній групі був в 2,91 рази вище норми (P<0,001) і складав в середньому (141,5 \pm 3,6) пг/мл, в групі зіставлення спонтанна продукція TNF α була в 2,84 рази вище норми і досягала (138,1 \pm 3,3) пг/мл (P<0,001). При стимуляції продукції TNF α шляхом введення

ФГА в клітинну культуру мононуклеарів, рівень цього ЦК в надосадовій рідині збільшувався у хворих основної групи в середньому в 2,24 рази в порівнянні з початковою концентрацією (P<0,001), у хворих групи зіставлення - в 2,32 рази (P<0,001). У хворих на ХТ основної групи рівень цього ЦК складав в середньому (318,3 \pm 3,1) пг/мл, що було в 2,25 рази вище за норму (P<0,001), у хворих групи зіставлення - в середньому (320,8 \pm 2,8) пг/мл, що

перевищувало норму в 2,27 рази ($P < 0,001$). Оскільки у практично здорових осіб кратність збільшення спонтанної продукції TNF α в клітинних культурах мононуклеарів складає $2,91 \pm 0,12$ рази, виявлено достовірне збільшення спонтанної продукції цього ЦК у хворих на ХТ, що характерно для захворювань з наявністю загострення хронічного запального процесу, в тому числі в ЛОР-органах [5, 10]. В той же час, відповідь на стимуляцію мононуклеарів хворих ХТ неспецифічним митогеном (ФГА) можна вважати істотно пониженим, оскільки кратність збільшення концентрації TNF α у відповідь на стимуляцію ФГА в основній групі була нижча за норму в 1,3 рази ($P < 0,05$) і в групі зіставлення - в 1,28 рази ($P < 0,05$).

В ході терапії було встановлено позитивний вплив імуноактивного препарату циклоферону на рівень прозапальних ЦК у хворих на ХТ. Так, в основній групі хворих, які отримували циклоферон, відмічено зниження змісту TNF α і IL-1 β в сироватці крові до верхньої межі норми ($P > 0,05$). При цьому концентрація TNF α на момент завершення лікування із застосуванням циклоферону складала в середньому $(45,1 \pm 2,5)$ пг/л, тобто в ході лікуван-

ня знижувалася в 4,8 рази ($P < 0,001$). У групі зіставлення в процесі терапії загострення ХТ концентрація TNF α знижувалася в середньому в 3,7 рази в порівнянні з початковим показником, проте при цьому залишалася достовірно вище за норму в 1,42 рази ($P < 0,05$), складаючи при цьому $(56,4 \pm 2,1)$ пг/мл. Рівень TNF α в цей період обстеження в сироватці крові у хворих основної групи був в середньому в 1,25 рази нижче, ніж у пацієнтів групи зіставлення ($P < 0,05$) і відповідав верхньої межі норми. Концентрація IL-1 β в сироватці крові на момент завершення лікування у хворих основної групи дорівнювала в середньому $(24,6 \pm 2,5)$ пг/мл, тобто знижувалася в порівнянні з початковим рівнем в 3,5 рази ($P < 0,001$), і при цьому досягала верхньої межі норми. У групі зіставлення рівень IL-1 β в сироватці крові знижувався в ході лікування в 2,0 рази, проте складав $(41,4 \pm 2,3)$ пг/мл, тобто зберігався на рівні, що перевищував норму в 2,2 рази ($P < 0,01$). В цілому на момент завершення лікування рівень IL-1 β в сироватці крові хворих основної групи (яка отримувала циклоферон) був в середньому в 1,68 рази нижче, ніж у пацієнтів групи зіставлення ($P < 0,05$).

Таблиця 2. Продукція цитокінів в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на ХТ in vitro після завершення лікування ($M \pm m$)

Найменування цитокіну	Характер продукції цитокінів	Групи хворих		P ₂
		основна (n=46)	зіставлення (n=42)	
IL-1 β , пг/мл	спонтанна	$38,5 \pm 1,4$ P ₁ > 0,05	$59,7 \pm 1,5$ P ₁ < 0,05	< 0,05
	норма	$(36,8 \pm 0,8)$ пг/мл		
	стимульована	$114,6 \pm 2,5$ P ₁ > 0,05	$85,1 \pm 1,8$ P ₁ < 0,01	< 0,05
	норма	$(106,1 \pm 3,5)$ пг/мл		
TNF α , пг/мл	спонтанна	$50,4 \pm 1,7$ P ₁ > 0,05	$64,5 \pm 2,0$ P ₁ < 0,05	< 0,05
	норма	$(48,6 \pm 1,4)$ пг/мл		
	стимульована	$145,1 \pm 4,2$ P ₁ > 0,05	$86,1 \pm 3,1$ P ₁ < 0,01	< 0,01
	норма	$(141,3 \pm 3,8)$ пг/мл		

В ході лікування у хворих основної групи (яка додатково отримувала циклоферон) спонтанна продукція IL-1 β в культурах мононуклеарів знижувалася в порівнянні з початковим рівнем в середньому в 5,96 рази і складала $(38,5 \pm 1,4)$ пг/мл, що не відрізнялося від норми ($P > 0,05$). Стимульована продукція IL-1 β у пацієнтів основної групи на момент завершення терапії зменшувалася в середньому в 2,47 рази і складала $(114,6 \pm 2,5)$ пг/мл, що відповідало верхній межі норми ($P > 0,05$). У хворих групи зіставлення спонтанна продукція IL-1 β знижувалася в ході терапії в 3,71 рази і складала при цьому $(59,7 \pm 1,5)$ пг/мл, що, проте, перевищувало відповідний показник норми в середньому в 1,62 рази ($P < 0,05$). Стимульована ФГА продукція IL-1 β в культурах мононуклеарів хворих ХТ групи зіставлення на момент завершення лікування складала в середньому $(85,1 \pm 1,8)$ пг/мл, що було в 3,23 рази менше початкового значення цього показника і одночасно в 1,25 рази нижче за норму ($P < 0,05$).

На момент завершення лікування у хворих на ХТ основної групи рівень спонтанної продукції

TNF α складав $(50,4 \pm 1,7)$ пг/мл, що достовірно від норми не відрізнялося ($P < 0,05$). В той же час у пацієнтів групи зіставлення цей показник дорівнював $(64,5 \pm 2,0)$ пг/мл, що перевищувало норму в 1,33 рази ($P < 0,05$). Стимульована ФГА продукція TNF α в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих групи зіставлення на момент завершення лікування дорівнювала в середньому $(86,1 \pm 3,1)$ пг/мл, що було в 3,73 рази нижче за початковий рівень і в 1,64 рази - нижче за відповідний показник норми ($P < 0,01$).

Таким чином, отримані дані свідчать, що включення сучасного імуноактивного препарату циклоферону у хворих на ХТ патогенетично обґрунтовано і клінічно перспективно, оскільки застосування цього засобу сприяє нормалізації концентрації прозапальних ЦК (TNF α , IL-1 β) в сироватці крові та їх продукції в культурах мононуклеарів периферійної крові пацієнтів.

Висновки:

1. При проведенні імунологічних досліджень в періоді клінічної маніфестації чергового загострення ХТ було встановлено підвищення змісту прозапальних ЦК в сироватці крові: TNF α - в

основній групі в середньому в 5,47 рази, в групі зіставлення - в 5,27 рази відносно норми; IL-1 β - в основній групі в середньому в 4,6 рази, в групі зіставлення - в 4,4 рази відносно норми, що свідчить про активацію синтезу прозапальних ЦК у хворих ХТ.

2. У хворих із загостренням ХТ до початку лікування виявлено підвищення спонтанної продукції прозапальних ЦК в культурах мононуклеарів периферійної крові: в основній групі IL-1 β - в середньому в 6,23 рази відносно норми, TNF α - в 2,91 рази; у групі зіставлення IL-1 β - в 6,01 рази, TNF α - в 2,32 рази. При стимуляції продукції ЦК з використанням неспецифічного митогену (ФГА) в культурах мононуклеарів встановлено підвищення рівня IL-1 β в надосадовій рідині у хворих на ХТ основної групи в середньому в 1,23 рази, в групі зіставлення - в 1,24 рази; TNF α у хворих основної групи - в середньому в 2,26 рази, в групі зіставлення - в 2,35 рази. При цьому зміст IL-1 β в надосадовій рідині культур мононуклеарів хворих основної групи було вище за норму в 2,67 рази, групи зіставлення - в 2,59 рази, рівень TNF α відповідно в 2,25 рази і в 2,27 рази.

3. В основній групі хворих в ході лікування з використанням циклоферону відмічено зниження змісту TNF α і IL-1 β в сироватці крові до верхньої межі норми. Рівень спонтанної продукції IL-1 β в культурах мононуклеарів периферійної крові в цій групі знизився в порівнянні з початковим значенням в середньому в 5,96 рази і відповідав нормі. Стимульована ФГА продукція IL-1 β у пацієнтів основної групи зменшилася в ході лікування в середньому в 2,47 рази і в цілому відповідала верхній межі норми. Рівні спонтанної і стимульованої продукції TNF α у хворих основної групи, що отримувала циклоферон, в ході лікування нормалізувалися.

4. У групі зіставлення на момент завершення

лікування концентрація TNF α в сироватці крові була в 3,7 рази нижче за початковий показник, але в той же час в 1,42 рази перевищувала відповідний показник норми. Зміст IL-1 β в крові хворих групи зіставлення знижувалося в ході лікування в 2,0 рази, зберігаючись на рівні, що перевищував норму в 2,2 рази. Спонтанна продукція IL-1 β в культурах мононуклеарів периферійної крові зменшилася в ході лікування в порівнянні з початковим рівнем в 3,71 рази, але при цьому перевищувала норму в середньому в 1,62 рази; стимульована ФГА продукція IL-1 β після завершення лікування була в 3,23 рази нижче за початкове значення цього показника і в той же час залишалася в 1,25 рази менше норми. На момент завершення лікування рівень спонтанної продукції TNF α в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих групи зіставлення в 1,33 рази перевищував відповідний показник норми, стимульована ФГА продукція TNF α була в 3,73 рази нижче за початковий рівень і одночасно в 1,64 рази нижче за норму.

5. Таким чином, включення циклоферону до комплексу лікування хворих на ХТ позитивно впливає на показники ЦПК, сприяючи як нормалізації змісту прозапальних ЦК (TNF α , IL-1 β) в сироватці крові, так і оптимізації їх продукції в культурах мононуклеарів периферійної крові пацієнтів. При застосуванні лише загальноприйнятого лікування ХТ зберігаються достовірні зрушення з боку ЦПК і продукції прозапальних ЦК мононуклеарами периферійної крові хворих.

6. Отримані дані свідчать, що включення сучасного імуноактивного засобу циклоферону до комплексу лікування хворих з загостренням ХТ патогенетично обґрунтовано і клінічно перспективно, оскільки застосування цього препарату сприяє нормалізації концентрації прозапальних ЦК (TNF α , IL-1 β) в сироватці крові і їх продукції в культурах мононуклеарів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Актуальность проблемы хронического тонзиллита / **А.И. Крюков, Г.Н. Изотова, А.Ф. Захарова** [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2009. - № 5. – С. 4-6.
2. **Брико Н.И.** Стрептококковые инфекции в начале XX века: состояние проблемы и перспективы контроля: материалы II ежегодного Всерос. конгресса по инф. бол. (Москва, 29 – 31 марта 2010 г.) // Инфекционные болезни. – 2010. Т. 8. – С. 47.
3. Динамика иммунологических показателей и исследование апоптоза лимфоцитов небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом на фоне консервативного лечения / **Л.В. Мухомедзянова, С.Г. Вахрушев, А.В. Полевщиков** [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2011. - № 3. – С. 13-17.
4. **Деменков В.Р.** Диагностика и лечение хронического тонзиллита и повторных ангин / **В.Р. Деменков, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин**. - Киев; Луганск, 2005. - 23 с.
5. **Демьянов А.В.** Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / **А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев** // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20 – 33.
6. **Дранник Г.Н.** Клиническая иммунология и аллергология / **Г.Н. Дранник**. - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.
7. **Дранник Г.М.** Циклоферон как перспективный препарат при иммунореабилитации больных с синдромом повышенной утомляемости / **Г.М. Дранник, В.М. Фролов** // Укр. медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 5. – С. 56-60.
8. **Ершов Ф.И.** Интерфероны и их индукторы / **Ф.И. Ершов, О.И. Киселев**. - М.: Гэотар-Медиа, 2005. – 356 с.
9. **Заболотный Д.И.** Теоретические аспекты генеза и терапии хронического тонзиллита / **Д.И. Заболотный, О.Ф. Мельников**. - Киев: Здоровье, 1999. - 122 с.
10. **Завгородняя Е.Г.** Цитокины и их место в диагностике и лечении ряда заболеваний ЛОР-органов / **Е.Г. Завгородняя** // Вестник оториноларингологии. – 2008. - № 3. – С. 74-76.
11. Иммунологические показатели у горнорабочих, страдающих хроническим тонзиллитом, и перспективы проведения у них иммунокоррекции / **В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, А.М. Петруня, В.Р. Деменков** // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1993. – № 3. – С. 33 – 37.
12. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / под ред. **В.Н. Ковалко, А.П. Викторова**. – [в 2-х томах] – Киев: Морнион, 2007. - Т.2: циклоферон Л-1645.
13. **Кузнецова Л.В.** Клінічна та лабораторна імунологія / **Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, В.Д. Бабаджан**. - Київ, 2012. – 990 с.
14. **Лисовская Т.Л.** Местное применение препарата

«Циклоферон» в профилактике обострений хронического тонзиллита и синусита / Т.Л. Лисовская, С.В. Рязанцев, А.В. Полевщиков // Новости оториноларингологии. 2001; 3: 107-108.

15. **Машкова Т.А.** Уточняющая диагностика степени декомпенсации хронического тонзиллита / Т.А. Машкова, А.Н. Желтова, Л.Л. Белобородова // Вестник оториноларингологии. – 2010. - № 5. – С. 35-37.

16. **Плужников М.С.** Основные принципы иммунокорригирующей терапии в оториноларингологии / М.С. Плужников, Г.В. Ларенова, Е.Б. Катинас // Вестник оториноларингологии. – 2008. - № 4. – С. 38-44.

17. **Попа В.А.** Хронический тонзиллит / В.А. Попа. – Кишинев: Штиинца, 1984. – 252 с.

18. **Подчерняева Р.Я.** Клеточные культуры как модель исследования механизма синтеза цитокинов / Р.Я. Подчерняева, М.В. Мезенцева. - Интерферон-2011: сб. науч. статей к 80-летию акад. РАМН Ф.И. Ершова. - М., 2012. – С. 466-471.

19. Показатели иммунитета и микрогемодинамики у рабочих коксохимических производств при хроническом тонзиллите // В.М. Фролов, В.Р. Деменков, Н.А. Пересадин, А.М. Петруня // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. - 1994. - № 4. – С. 6-8.

20. **Попов Е.Л.** Иммунологические аспекты хронического тонзиллита / Е.Л. Попов, Г.С. Мальцева, В.В. Власова // Рос. оторинолар. – 2002. - № 2. – С. 37-44.

21. Роль бактериологического исследования в диагно-

стике хронического тонзиллита / А.И. Крюков, А.С. Товмасын, Н.А. Антонова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2008. - № 3. – С. 35-38.

22. **Романцев М.Г.** Иммунодефицитные состояния: коррекция циклофероном / М.Г. Романцев, Ф.И. Ершов, А.Л. Коваленко. – СПб, 1998. – 86 с.

23. Тактика лечения больных с осложненным течением тонзиллогенной инфекции // Е.А. Кирасирова, Д.Г. Горбан, Н.В. Лафуткина [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2010. - № 2. – С. 58-59.

24. Тест системы ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), TNF α (ФНО α) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.

25. **Фролов В.М.** Патогенез и терапия тяжелых форм ангины (клинико-биохимические и иммунологические исследования) / В.М. Фролов, Ю.Л. Волянский, К.Г. Заболотный. - Харьков; Луганск: изд-во ЛГМУ, 2007. - 236 с.

26. **Юнкеров В.И.** Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.

27. **Ярилин А.А.** Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.

28. **Wack A.** Contribution of cytokines to pathology and protection in virus infection / A. Wack, P. Openshaw, A. O'Garra // *Curr Opin Virol.* – 2011. – Vol. 1, № 3. – P. 184-195.

Деменков В.Р., Фролов В.М., Пересадин М.О., Круглова О.В., Абакумова І.Є. Вплив циклоферону на цитокіновий профіль крові та продукцію прозапальних цитокінів в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на хронічний тонзиліт // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 65-69.

Обстежено 88 хворих на хронічний тонзиліт (ХТ), з яких 46 хворих (основна група) отримували додатково сучасний імуноактивний препарат циклоферон, а 42 пацієнти (група зіставлення) - тільки загальноприйнятю терапію. При проведенні імунологічних досліджень на тлі клінічної маніфестації загострення ХТ було встановлено підвищення змісту прозапальних цитокінів (ЦК) (TNF α , IL-1 β) в сироватці крові, а також зростання рівня спонтанної продукції цих ЦК в культурах мононуклеарів периферійної крові обстежених хворих. При загальноприйнятю лікуванні зберігався підвищений рівень прозапальних ЦК в крові на тлі зниження їх стимульованої продукції в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на ХТ. Включення циклоферону до комплексу лікування хворих на ХТ сприяє нормалізації цитокінового профілю крові і продукції ЦК в культурах мононуклеарів периферійної крові.

Ключові слова: хронічний тонзиліт, цитокіни, продукція, культури мононуклеарів, циклоферон, лікування.

Деменков В.Р., Фролов В.М., Пересадин Н.А., Круглова О.В., Абакумова І.Є. Влияние циклоферона на цитокинный профиль крови и продукцию провоспалительных цитокинов в культурах мононуклеаров периферической крови больных хроническим тонзиллитом // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 65-69.

Обследовано 88 больных хроническим тонзиллитом (ХТ), из которых 46 пациентов (основная группа) получали дополнительно современный иммуноактивный препарат циклоферон, а 42 пациента (группа сопоставления) – только общепринятую терапию. При проведении иммунологических исследований на фоне клинической манифестации обострения ХТ было установлено повышение содержания провоспалительных цитокинов (ЦК) (TNF α , IL-1 β) в сыворотке крови, а также возрастание уровня спонтанной продукции данных ЦК в культурах мононуклеаров периферической крови обследованных больных. При общепринятом лечении сохранялся повышенный уровень провоспалительных ЦК в крови на фоне снижения их стимулированной продукции в культурах мононуклеаров периферической крови больных ХТ. Включение циклоферона в комплекс лечения больных ХТ способствует нормализации цитокинного профиля крови и продукции ЦК в культурах мононуклеаров периферической крови.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, цитокины, продукция, культуры мононуклеаров, циклоферон, лечение.

Demenkov V.R., Frolov V.M., Peresadin N.A., Kruglova O.V., Abakumova I.E. Influence of cycloferon at cytokines profile of the blood and production of cytokines in the cultures mononucleares of periferal blood of the patients with chronic tonsillitis // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 65-69.

The 88 patients with chronic tonsillitis (CT) was investigated. The 46 patients (basic group) got the modern immunoactive preparation cycloferon and 42 patients (comparison group) - only the generally accepted therapy. During immunological researches on a background clinical manifestation of CT the increase proinflammatory cytokines (CK) (TNF α , IL-1 β) in the serum, and also increase the level of spontaneous products of these CK in the cultures mononucleares of periferal blood was detected. At general accepted treatment took place increase level proinflammatory CK at the serum on background decline stimulated production of CK at mononucleares cultures. Application of cycloferon at the treatment of CT provided to normalization cytokines profile of the blood and production of CK in the cultures of mononucleares.

Key words: chronic tonsillitis, cytokines, production, mononucleares cultures, cycloferon, treatment.

Надійшла 24.03.2012 р.

Рецензент: проф. А.М.Петруня