

УДК [612.211:616.216]-002.2-006.5-078:57.083.6'175.8;612.017.1  
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.63

*А.И. Онищенко, О.А. Наконечная, А.С. Ткаченко*

## ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ МЕЛАТОНИНА И ИЛ-12 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНИТИТОМ

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

**Резюме.** В статье представлены результаты определения содержания мелатонина и интерлейкина-12 у больных хроническим полипозным риносиницитом. Развитие заболевания сопровождается снижением уровня гормона эпифиза и повышением содержания интерлейкина-12. Дефицит мелатонина у больных хроническим полипозным риносиницитом частично тормозит развитие иммунного ответа  $T_{H1}$  – типа, оказывая инги-

бирующее действие на синтез интерлейкина-12 антиген-презентирующими клетками, препятствуя гиперактивации последнего и поддерживая тем самым баланс между клеточно-опосредованным  $T_{H1}$  путем и гуморальным  $T_{H2}$ -типом иммунного ответа.

**Ключевые слова:** хронический полипозный риносиницит, интерлейкин-12, мелатонин,  $T_{H1}$ -иммунный ответ, воспаление.

**Введение.** Мелатонин (N-ацетил-5-метокси-триптамин) представляет собой гормон эпифиза, который регулирует целый ряд физиологических функций и обладает плейотропными эффектами в отношении иммунной системы. Многочисленные данные демонстрируют наличие у мелатонина иммуномодулирующих свойств [1, 2]. В то же время E. Esposito et al. и A. Triantafyllidis et al. показали, что для мелатонина характерны противовоспалительные эффекты [3, 4]. Таким образом, мелатонин рассматривается в качестве иммунного буфера, действующего в качестве иммуномодулятора при нормальных или иммуносупрессивных условиях, или выступающего в роли противовоспалительного агента при интенсивном иммунном ответе.

Мелатонин взаимодействует с иммунной системой на уровне активации синтеза цитокинов иммунокомпетентными клетками, что является характерным для воспалительного ответа любого генеза [5, 6]. В частности, García-Mauriño S. et al. продемонстрировали способность мелатонина индуцировать экспрессию интерлейкина – 12 (ИЛ-12) макрофагами [7]. ИЛ-12 состоит из субъединиц IL-12p35 и IL-12p40 и секретируется различными типами клеток, однако основными физиологическими продуцентами данного цитокина являются антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки и макрофаги. Рецепторы к ИЛ-12 (IL-12R $\beta$ 1 / IL-12R $\beta$ 2) локализованы на активированных Т-клетках, НК-клетках и дендритных клетках. ИЛ-12 индуцирует дифференцировку незрелых CD4<sup>+</sup> клеток в Th1-клетки, развивая иммунный ответ в направлении  $T_{H1}$  – типа [8].

Таким образом, взаимодействия мелатонина и ИЛ-12 в комплексном ответе иммунной системы определяют характер патологического процесса при различных воспалительных заболеваниях. При этом состоянии системы мелатонин – ИЛ-12 в организме больных хроническим полипозным риносиницитом, который диагностируют при наличии полипов на фоне хронического воспалительного процесса слизистой оболочки околоносовых пазух, не изучено.

**Цель исследования.** Определить содержания ИЛ-12 и гормона эпифиза мелатонина в сыворотке крови больных полипозной формой хронического риносиницита.

**Материал и методы.** Обследовано двадцать пациентов с диагнозом: «хронический полипозный риносиницит», находившихся на стационарном лечении в оториноларингологическом отделении КУОЗ «ЦЕНТР ЭМП и МК» г. Харькова. Диагноз верифицировался с помощью углубленных клинико-анамнестического и лабораторно-инструментального исследований с использованием критериев, утвержденных соответствующим комитетом ВОЗ. Контрольная группа состояла из 20 условно здоровых людей с искривлением носовой перегородки без признаков патологии со стороны других органов и систем.

При выполнении данного исследования мы руководствовались общепринятыми мировыми и отечественными нормами биоэтики в соответствии с Конвенцией Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997 г.), Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964-2000 гг.) и приказа МЗ Украины № 281 от 01.11.2000 г.

Забор материала для исследования (периферической крови) осуществлялся в соответствии с общепринятыми требованиями с последующим получением сыворотки. Содержание мелатонина в сыворотке крови больных хронической формой полипозного риносиницита и представителей контрольной группы определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов фирмы «IBL Hamburg» (Германия). Уровень ИЛ-12 в сыворотке крови пациентов и контрольной групп также определялся с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Orgenium» (Финляндия). Оптическую плотность полученных растворов определяли на стриповом иммуноферментном анализаторе StatFax 303+ («Awareness Technology Inc», США).

Таблица

**Содержание мелатонина и интерлейкина-12 в крови пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и здоровых лиц ( $M \pm m$ ,  $n=40$ )**

Показатели, единицы измерения	Здоровые лица (контрольная группа)	Больные хроническим полипозным риносинуситом
	n=20	n=20
Мелатонин, пг/мл	32,98±1,35	14,48±1,97**
Интерлейкин-12, пг/мл	9,75±0,26	25,40±4,64*

Примечание. \* -  $p < 0,005$ ; \*\* -  $p < 0,0001$  по сравнению с контрольной группой

Полученные в результате исследования данные подвергались статистической обработке с помощью программы GraphPad Prism 5. Достоверной считалась разница при показателе достоверности  $p < 0,05$  при определении параметрического  $t$ -критерия Стьюдента. Одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова использовался для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Установлено, что содержание мелатонина в сыворотке крови больных хроническим полипозным риносинуситом снижено в 2,27 раза по сравнению с контролем (табл.). Снижение содержания мелатонина может способствовать интенсификации воспалительного процесса, поскольку мелатонину присущи антиоксидантные свойства и при дефиците данного гормона усиливается окислительный стресс. Известно, что мелатонин снижает транслокацию в ядро и связывание транскрипционного ядерного фактора «каппа-би» (NF- $\kappa$ B) с ДНК, уменьшая экспрессию провоспалительных цитокинов [9]. Таким образом, наблюдаемый дефицит мелатонина в крови больных с хронической формой полипозного риносинусита может утяжелять течение заболевания за счет промоции экспрессии ФНО- $\alpha$  и провоспалительных интерлейкинов.

Помимо сниженного уровня мелатонина в сыворотке крови обследуемых, нами выявлено достоверное повышение сывороточной концентрации ИЛ-12 в 2,6 раза при изучаемой патологии (табл.), что может рассматриваться как клеточно-опосредованный иммунный ответ в отношении возбудителей риносинусита бактериальной, вирусной и грибковой природы, поскольку именно этот цитокин вовлечен в запуск иммунного ответа путем дифференцировки незрелых  $T_{H1}$ -хелперов. Мы полагаем, что дефицит мелатонина у больных хронической формой полипозного риносинусита частично тормозит иммунный ответ  $T_{H1}$ -типа, оказывая ингибирующее действие на синтез ИЛ-12 антигенпрезентирующими клетками, препятствуя гиперактивации последнего и поддерживая тем самым баланс между клеточно-опосредованным  $T_{H1}$  путем и гуморальным  $T_{H2}$ -типом иммунного ответа.

Таким образом, анализируя полученные данные, можно утверждать, что течение и характер иммунного ответа в организме больных с хроническим полипозным риносинуситом регулируется в том числе и системой мелатонин – ИЛ-12 на уровне дифференцировки CD4+ клеток.

Выводы

1. У больных хроническим полипозным риносинуситом наблюдается снижение уровня мелатонина и повышение концентрации интерлейкина-12 в сыворотке крови.
2. Дефицит мелатонина оказывает влияние на содержание ИЛ-12 в сыворотке крови, что приводит к частичной супрессии  $T_{H1}$ -опосредованного иммунного ответа при полипозной форме хронического риносинусита.
3. Выявленный дисбаланс содержания в крови больных ИЛ-12 и мелатонина может быть использован для терапевтической регуляции компонентов системы мелатонин-интерлейкин-12, что в свою очередь может оказывать влияние на интенсивность воспалительного процесса при хроническом полипозном риносинусите.

**Перспективы дальнейших исследований** заключаются в изучении особенностей системы мелатонин-интерлейкин-12 и ее роли в регуляции иммунного ответа при хроническом гнойном риносинусите.

### Литература

1. Evaluation of the immunomodulatory effect of melatonin on the T-cell response in peripheral blood from systemic lupus erythematosus patients / P. Medrano-Campillo, H. Sarmiento-Soto, N. Álvarez-Sánchez [et al.] // J. Pineal. Res. – 2015. – Vol. 58(2). – P. 219-26.
2. Immunomodulation by melatonin: its significance for seasonally occurring diseases / V. Srinivasan, D.W. Spence, I. Trakht [et al.] // Neuroimmunomodulation. – 2008. – Vol. 15 (2). – P. 93-101.
3. Esposito E. Antiinflammatory Activity of Melatonin in Central Nervous System / E. Esposito, S. Cuzzocrea // Curr. Neuropharmacol. – 2010. – Vol. 8 (3). – P. 228-242.
4. Triantafyllidis A. Melatonin: A potent antioxidant agent with anti-inflammatory and anti-apoptotic effects that might be useful in the treatment of IBD patients / A. Triantafyllidis, J.K. Triantafyllidis // Annals of gastroenterology. – 2009. – Vol. 22 (1). – P. 10-12.
5. Ткаченко А.С. Уровень VEGF и ФНО- $\alpha$  при хроническом каррагенан-индуцированном гастроэнтероколите / А.С. Ткаченко // Вісн. проб. біол. і мед. – 2013. – Т. 2 (103), вип. 3. – С. 231-234.
6. Жуков В.И. Уровень фактора некроза опухолей альфа и активность матриксной металлопротеиназы-2 при хроническом каррагенан-индуцированном гастроэнтероколите / В.И. Жуков, А.С. Ткаченко // Науч. ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 18 (189). – С. 122-126.

7. Melatonin activates Th1 lymphocytes by increasing IL-12 production / S. Garcia-Mauriño, D. Pozo, A. Carrillo-Vico [et al.] // Life Sci. – 1999. – Vol. 65 (20). – P. 2143-2150.
8. Interleukin 12 (IL-12) Family cytokines: role in immune pathogenesis and treatment of cns autoimmune disease / L. Sun, C. He, L. Nair [et al.] // Cytokine. – 2015. – Vol. 75 (2). – P. 249-255.

### ЗМІНИ ВМІСТУ МЕЛАТОНІНУ ТА ІЛ-12 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПОЛІПОЗНИЙ РИНОСИНУЇТ

*A.I. Оніщенко, O.A. Наконечна, A.C. Ткаченко*

**Резюме.** У статті представлені результати визначення вмісту мелатоніну та інтерлейкіну-12 у хворих на хронічний поліпозний риносинусит. Розвиток захворювання супроводжується зниженням рівня гормону епіфіза і підвищенням вмісту інтерлейкіну-12. Дефіцит мелатоніну у хворих на хронічний поліпозний риносинусит частково гальмує розвиток імунної відповіді  $T_{H1}$  - типу, завдяки інгібуючому ефекту на синтез ІЛ-12 антиген-презентуючими клітинами та перешкоджанню гіперактивації останнього і підтриманню тим самим балансу між клітинно-опосередкованим  $T_{H1}$  шляхом і гуморальним  $T_{H2}$  - типом імунної відповіді.

**Ключові слова:** хронічний поліпозний риносинусит, інтерлейкін-12, мелатонін,  $T_{H1}$ - імунна відповідь, запалення.

### CHANGES IN THE CONTENT OF MELATONIN AND IL-12 IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC POLYPOID RHINOSINUSITIS

*A.I. Onischenko, O.A. Nakonechna, A.S. Tkachenko*

**Abstract.** The article deals with the results of determination of melatonin and interleukin-12 blood serum levels in patients with chronic polypoid rhinosinusitis. The development of the disease is accompanied by a decrease in the level of the pineal gland hormone and an increase in the content of interleukin-12. Melatonin deficiency in patients with chronic polypoid rhinosinusitis partially blocks the development of the  $T_{H1}$  immune response by providing an inhibitory effect on the synthesis of IL-12 by antigen-presenting cells, preventing its hyperactivation and thereby maintaining a balance between the cell-mediated  $T_{H1}$  pathway and the humoral  $T_{H2}$  type of immune response.

**Key words:** chronic polypoid rhinosinusitis, interleukin-12, melatonin,  $T_{H1}$ -immune response, inflammation.

Kharkiv National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 2. – P. 75-77

Надійшла до редакції 15.05.2017 року