

О.Ф. МЕЛЬНИКОВ¹, Д.Д. ЗАБОЛОТНАЯ¹, А.Ю. БРЕДУН²,
Б.Н. БИЛЬ², А.Д. ПРИЛУЦКАЯ¹, А.С. ИСНЮК³, М.Д. ТИМЧЕНКО¹,
А.П. ВАХНИНА⁴, И.В. ФАРАОН¹

ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В СЛЮНЕ БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

¹ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко
НАМН Украины», Киев;

²Национальная академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев;

³Национальный медицинский университет
имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница;

⁴ВУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия МЗ Украины, Полтава

За последние годы факторам врожденного иммунитета – как клеточным, так и гуморальным, – уделяется большое внимание, поскольку они являются защитным барьером быстрого реагирования, и поэтому их наибольшая концентрация сосредоточена в секретах на стыке пищеварительного тракта и дыхательных путей [1, 4]. Имеются сообщения об изменении уровня макрофагального воспалительного протеина (MIP-1b) и дефензина-β (HNP-1) в слюне детей при остром фарингите [8], а также лизоцима и α-интерферона в ротоглоточном секрете при воспалительных процессах верхних дыхательных путей [10, 13]. Данные об уровне и активности факторов врожденного иммунитета в области верхних дыхательных путей при неспецифических воспалительных процессах в них отрывочны и немногочисленны, поэтому *целью* данного исследования было исследовать содержание гуморальных факторов врожденного иммунитета в ротоглоточном секрете (РГС) пациентов с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей (ВДП) в стадии клинической ремиссии.

Материал и методы исследований

Обследовано 16 пациентов с хроническим риносинуситом (ХРС) бактериального

генеза в возрасте от 15 до 40 лет, 12 больных с назофарингитом поствирусного генеза (возраст – 8-16 лет), 12 человек со склеромой (атрофическая форма) в возрасте от 30 до 52 лет, 10 пациентов с хроническим тонзиллитом вне стадии обострения (возраст – от 10 до 33 лет) и 11 практически здоровых доноров в возрасте от 12 до 40 лет (контрольная группа).

Критериями исключения из обследования были: повышенная температура, наличие кожных высыпаний, прием любых препаратов или пищевых добавок за неделю до обследования, менструальный период.

В нестимулированном ротоглоточном секрете, приготовленном согласно рекомендаций ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины» [] (2008), ИФА-методом (ридер Labline, Австрия) исследовали содержание макрофагального воспалительного протеина – MIP-1b (Assauro, США), дефензина-1β (Human, Германия), лактоферрина (Вектор-Бест, РФ), лизоцима (Assauro, США), α-интерферона (Цитокин, РФ). Результаты исследований статистически обработаны с применением критерия «U» (Вилкоксона, односторонний критерий) согласно рекомендаций А.Н. Герасимова 2007) [5].

Результаты

Было установлено, что содержание лактоферрина у обследованных всех групп было переменным, и по уровню средних значений было достоверно снижено у больных ХРС (рис. 1). Содержание дефензина- β и лизоцима было достоверно более низким у больных склеромой и хроническим тонзиллитом, а уровень лизоцима снижался при всех обследованных заболеваниях, но наиболее выражено – у больных склеромой (табл. 1). Уровень МР-1b в РГС обследованных был повышен у больных ХРС и склеромой (рис. 2). Содержание раннего интерферона (α) было снижено у больных склеромой и ХРС, а при других заболеваниях мало отличалось от контроля (рис. 3).

Полученные неоднозначные уровни содержания гуморальных факторов врожденного иммунитета в смешанной слюне могут быть вызваны остаточными явлениями воспалительного процесса в слизистой оболочке [12, 15].

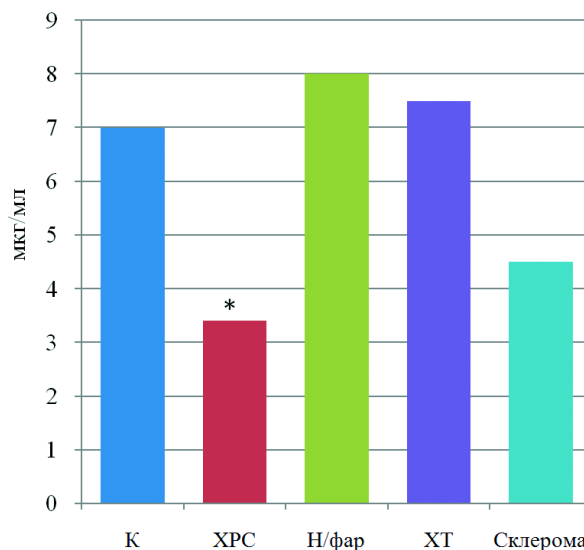


Рис. 1. Содержание лактоферрина в ротоглоточном секрете обследованных различных групп.

Примечания: К – контроль, ХРС – хронический риносинусит; Н/фар – назофарингит; ХТ – хронический тонзиллит; * – изменения достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Таблица 1

Содержание дефензина- β и лизоцима в в ротоглоточном секрете обследованных различных групп

Группы обследованных	дефензин- β , мкг/мл		лизоцим, мкг /мл	
	М	ПК	М	ПК
Контроль	7,1	3-9	15,7	14-18
Хронический риносинусит	4,1	3-6	4,0**	3-7
Назофарингит	4,0	3-6	4,2 **	3-5
Хронический тонзиллит	3,4*	3-5	4,0**	3-7
Склерома	3,7*	3-5	2,9***	2-4

Примечание: М – среднее значение, ПК – пределы колебаний значений: мин.-макс.; достоверность изменений по отношению к контролю: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; *** – $p < 0,01$.

С точки зрения современной клинической иммунологии, использованный с иммунодиагностической целью набор факторов иммунитета следует разделить на 2 группы: индикаторные факторы и факторы защиты. К первым можно отнести макрофагальный ингибитор МР-1b и лактоферрин [3, 7, 15],

остальные исследованные в работе факторы несут выраженные защитные функции и их недостаток в РГС может свидетельствовать о локальном иммунодефиците, как это показано в ряде работ при отдельных инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей [2, 6, 9, 11].

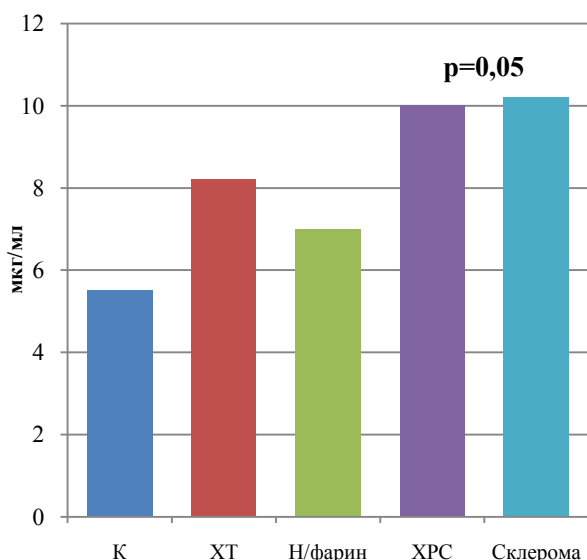


Рис. 2. Среднее содержание МР-1b в ротоглоточном секрете обследованных различных групп.

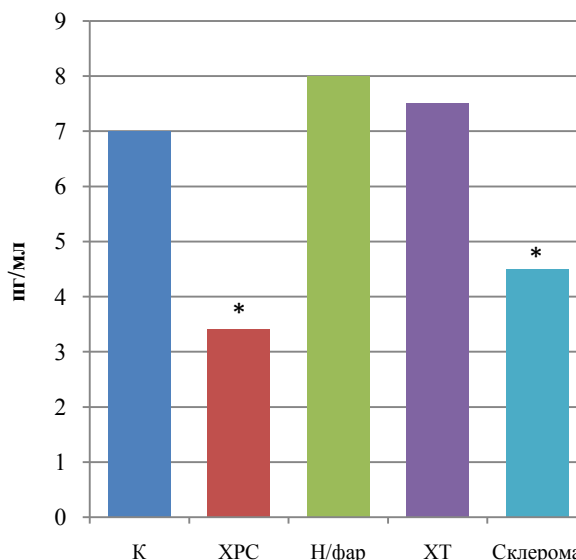


Рис. 3. Содержание α-интерферона в ротоглоточном секрете обследованных различных групп.

Примечания: К – контроль, ХРС – хронический риносинусит; Н/фар – назофарингит; ХТ – хронический тонзиллит; * – изменения достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$).

Заключение

Наибольшее количество отклонений в сторону снижения содержания исследованных неспецифических факторов защиты выявлено при склероме, хроническом тонзиллите и хроническом риносинусите. Можно считать доказанным, что снижение количественного состава факторов врожденного иммунитета в ротоглоточном секрете больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательных путей

является объективным основанием для проведения не только заместительной терапии, но и для применения модификаторов иммунного ответа – от фитоиммуномодуляторов до «истинных иммуномодуляторов» под контролем состояния в РГС как факторов врожденного иммунитета, так и иммуноглобулинов, прежде всего, секреторного типа, уровня и функциональной активности различных групп иммунокомпетентных и вспомогательных клеток.

Литература

1. Abaturov AE, Gerasimenko ON, Vysochina IL, Zavgorodnyaya NYu. [Defensins and defensin-dependent diseases]. Odessa: BMB; 2011. 264 p. [In Russian].
2. Diamond G, Beckloff N, Weinberg A, Kisich KO. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Curr Pharm Des.* 2009;15(21):2377-92.
3. Drannik GN, Kurchenko AI, Drannik AG. [Immune system of mucous membranes, physiological microflora and antibiotics]. Kiev: Polygraph Plus; 2009. 140 p. [In Russian].
4. Ganz T. Antimicrobial peptides in host defense on the respiratory tract. *J Clin Invest.* 2002 Mar;109(6):693-7. doi: 10.1172/JCI15218.
5. Gerasimov AN. [Medical statistics]. Moscow: MIA; 2007. 465 p. [In Russian].
6. Kolosova EYu, Melnikov OF. [The state of local immunity in patients with lichen planus of the oral

- mucosa and type 2 diabetes mellitus]. Zhurnal vushnih, nosovih i gorlovih hvorob. 2015;(4):78-83. [In Russian].
7. Kovalchuk LV, Gankovskaya LV, Meshkova RYa. [Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 640 p. [In Russian].
 8. Marushko Yu, Melnikov O, Movchan O, Lysovets O. Content of antimicrobial peptides in oropharyngeal secretions of children suffering from acute respiratory diseases. Fiziologichnyi zhurnal. 2013;59(4):22-3.
 9. Melnikov OF, Peleshenko ON, Zabolotnaya DD, Rylskaya OG. [Immunomodulation with phytopreparations in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract]. Kiev; 2013. 108 p. [In Russian].
 10. Melnikov OF, Zabolotnaya DD. [Modern approaches to the treatment of chronic tonsillitis]. Kiev; 2012. 80 p. [In Russian].
 11. Melnykov OF, Timchenko SV, Kizim AI, Goloborod'ko OP, Sambur MB, Timchenko MD, et al. [Indices of local reactivity in saliva of patients with pathology of upper respiratory tract. Report 3. Comparative study of immunobiochemical indicators of oropharyngeal secret in patients with allergic rhinitis on specific immunotherapy]. Rinologiya. 2015;(2):25-32. [Article in Ukrainian].
 12. Wehkamp J, Stange EF, Fellermann K. Defensin-immunology in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin Biol. 2009 Jun;33 Suppl 3:S137-44. doi: 10.1016/S0399-8320(09)73149-5.
 13. Yoon SS, Sun J. Probiotics, nuclear receptor signaling, and anti-inflammatory pathways. Gastroenterol Res Pract. 2011;2011:971938. doi: 10.1155/2011/971938.
 14. Zabolotny DI, Melnikov OF, Timchenko SV, Zabolotnaya DG. [Investigation of oropharyngeal secretion in patients with chronic inflammatory and allergic diseases of the upper respiratory tract. Guidelines]. Kiev; 2008. 27 p. [In Ukrainian].
 15. Zabolotny DI, Melnikov OF. [Clinical immunology in otolaryngology: achievements and prospects]. Proceedings of the 10th Congress of Ukrainian otolaryngologists. Sudak; 2010: 85. [Article in Russian].

Поступила в редакцію 26.03.2019.

© О.Ф. Мельников, Д.Д. Заболотная, А.Ю. Бредун, Б.Н. Биль, А.Д. Прилуцкая, А.С. Иснюк, М.Д. Тимченко, А.П. Вахнина, И.В. Фараон, 2019

ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ В СЛИНІ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

¹Мельников О.Ф., ¹Заболотна Д.Д., ²Бредун А.Ю., ²Биль Б.М., ¹Рильська О.Г.,
³Існюк О.С., ¹Тимченко М.Д., ⁴Вахнина А.П., ¹Фараон І.В.

¹ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» (Київ);

²Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (Київ);

³Національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України (Вінниця);

⁴ВНЗ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (Полтава)

А н о т а ц і я

Актуальність: За останні роки факторів вродженого імунітету - як клітинним, так і гуморальним, - приділяється велика увага, оскільки вони є захисним бар'єром швидкого реагування, і тому їх найбільша концентрація зосереджена в секретах на стику травних і дихальних шляхів. Дані про рівень і активності факторів вродженого імунітету в області верх-них дихальних шляхів при неспецифічних запальних процесах в них уривчасті і нечисленні, тому **метою** даного дослідження було дослідити вміст гуморальних факторів вродженого імунітету в ротоглотковій секреті (РГС) пацієнтів з хронічними інфекційно-запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів (ВДШ) у стадії клінічної ремісії.

Матеріал і методи досліджень: Обстежено 16 пацієнтів з хронічним риносинуситом (ХРС) бактеріального генезу (вік – від 15 до 40 років), 12 хворих на назофарингіт поствірусного генезу (8-16 років), 12 осіб зі склеромою віком від 30 до 52 років (атрофічна форма), 10 пацієнтів з хронічним тонзилітом поза стадії загострення (вік – від 10 до 33 років) і 11 практично здорових донорів (від 12 до 40 років), які склали контрольну групу.

Критеріями виключення з обстеження були: підвищена температура, наявність шкірних висипань, прийом будь-яких препаратів або харчових добавок за тиждень до обстеження, менструальний період.

У нестимульованому ротоглотковому секреті досліджувався вміст МІР-1b, дефензину-1β, лактоферину, лізоциму, α-інтерферону. Отримані результати були статистично оброблені із застосуванням критерію «U».

Результати: Найбільша кількість відхилень у бік зниження вмісту досліджених неспецифічних факторів захисту виявлено при склеромі, хронічному тонзиліті і хронічному риносинуситі ($p < 0,05$). Недостатність в ротоглотковому секреті захисних гуморальних факторів вродженого імунітету може свідчити про локальний імунodefіцит, навіть в стадії клінічної ремісії, що є патофізіологічним компонентом підтримки хронічного запалення.

Висновок: Зниження кількісного складу факторів вродженого імунітету в ротоглотковому секреті хворих на інфекційно-запальні захворювання дихальних шляхів є об'єктивною підставою для проведення не тільки замісної терапії, а й для застосування модифікаторів імунної відповіді – від фітоіммуномодуляторів до «справжніх імуномодуляторів» під контролем стану в РГС як факторів вродженого імунітету, так і імунoglobulinів, перш за все секреторного типу, рівня і функціональної активності різних груп імунокompetentних і допоміжних клітин.

Ключові слова: вроджений імунітет, гуморальні фактори, запальні захворювання верхніх дихальних шляхів.

HUMORAL FACTORS OF INNATE IMMUNITY IN THE SALIVA OF PATIENTS WITH INFECTIOUS INFLAMMATORY RESPIRATORY DISEASES

¹Melnikov OF, ¹Zabolotnaya DD, ²Bredun AY, ²Bil BN, ¹Rylskaya OG,
³Isnyuk AS, ¹Timchenko MD, ⁴Vakhnina AP, ¹Faraon IV.

¹State Institution "Institute of otolaryngology named after Prof. O.S. Kolomiychenko of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Kyiv, Ukraine; e-mail: amtc@kndio.kiev.ua

²National Medical Academy of Post-Graduate Education Named After P.L. Shupik (Kiev);

³Vinnitsia National Pirogov Medical University (Vinnitsia);

⁴Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava)

Abstract

Introduction: In recently ears factors of innate immunity both cellular and humoral have been paid considerable attention as they are a protective barrier of a fast response and that is why they are largely concentrated at the intersection of the digestive tract and airways. The data concerning the activity level of factors of innate immunity in the upper airways affected by nonspecific inflammatory processes is insufficient and sparse and therefore the purpose of this research was to study the content of humoral factors of innate immunity in the oropharyngeal secretion (ORS) of patients with chronic infectious inflammatory diseases of the upper airways in remission.

Materials and Methods: There was an examination of 16 patients with chronic rhinosinusitis (CRS) of bacterial genesis (15-40 years old), 12 patients with rhinopharyngitis of post-viral genesis (8-16 years old), 12 people with scleroma from 30 to 52 years of age (atrophic form), 10 patients with chronic tonsillitis in remission (from 10 to 33 years of age) and 11 patients of a control group (practically healthy donors from 12 to 40 years of age).

The content of MIP-1b, defensin-1 β , lactoferrin, lysozyme, α -interferon was studied in the nonstimulated OPS. Statistics were carried out using Mann-Whitney U-test.

Results: The greatest number of deviations in the decrease in the content of the examined nonspecific protective factors was found in cases of scleroma, chronic tonsillitis and chronic rhinosinusitis ($p < 0,05$). The lack of protective humoral factors of innate immunity can be evidence of local immunodeficiency even in remission, which is a pathophysiological component of the maintenance of chronic inflammation.

Conclusion: The decrease in the quantitative composition of factors of innate immunity in the oropharyngeal secretion of patients with chronic infectious inflammatory diseases of the airways is an objective ground not only for a replacement therapy, but also for the use of immune response modifiers from photo-immune modulators to "genuine immune modulators" controlling the state of the factors of both innate immunity and immunoglobulins, primarily of secretory type, the level and functionality of various groups of immunocompetent and accessory cells.

Key words: innate immunity, humoral factors, inflammatory diseases of the upper respiratory tract.