ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE CURRENT CHRONIC HCV-INFECTION AND ITS CORRECTION BY PREPARATION L-ARGININE

M.A. Andreychyn, Yu.Yu. Ryabokon

SUMMARY. In work indicators an endotheliumdependent function of endothelium at patients with chronic hepatitis C are studied. Signs of endothelial dysfunction are registered at the majority patients with chronic HCV-infection, and play a part in activity of hepatitis and formation of extrahepatic implications of disease. At patients with chronic hepatitis C signs of endothelial dysfunction are combined with the low maintenance of a L-arginine, that has allowed to prove necessity of pathogenetic correction of the taped disturbances. For correction of endothelial dysfunction L-arginine application (Tivortin) is effective that confirms depression of the maintenance of endothelin-1, rising of the maintenance of nitrites in blood serum and restoration of an indicator of a reactive hyperemia of a humeral artery against treatment.

Key words: *chronic hepatitis C, endothelial dysfunction, L-arginine.*

Отримано 29.12.2011 р.

© Волянський А.Ю., 2012
УДК 576.851.47.078.39

А.Ю. Волянський

ЦИТОКІНОВА РЕАКЦІЯ ОРГАНІЗМУ У ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», Харків

Проаналізовано стан проблеми вакцинопрофілактики в Україні та означено перспективу розробки вітчизняних імунобіологічних препаратів. Виявлено прямі та опосередковані взаємозв'язки між рівнем поствакцинальних специфічних антитіл, терміном їх перебування в крові вакцинованих і ступенем прояву цитокінової реакції. Доведено, що суттєве підвищення продукції ІЛ-1, ІЛ-2 та ІЛ-15 призводять до активації макрофагально-фагоцитарної ланки специфічного імунітету, Т- та В-лімфоцитів. Означено також роль ІЛ-10 як регулятора про- та протизапальних процесів. Формування клітин специфічної імунологічної пам'яті у поствакцинальному періоді пов'язано з продукцією ІЛ-15 та ІЛ-21, що може бути використано в якості маркеру-індикатора напруженості формування стійкого імунітету.

Ключові слова: *вакцини, цитокіни, специфічна профілактика, Т- і В-лімфоцити.*

За теперішнього часу захворюваність і смертність від інфекційних та неінфекційних хронічних соматичних хвороб у світі потребує постійного удосконалення вакцинопрофілактики. Це диктується неухильним зростанням числа захворілих серед щеплених, підвищенням дитячих інфекцій в осіб, старших за 18 років, збільшенням числа ускладнень після перенесених захворювань, швидким згасанням вакцинального імунітету з віком, проблематичністю створення напруженого імунітету у літніх осіб. Ефективна боротьба з інфекціями потребує не тільки документального 95%-го охоплення вакцинацією, але і фактичного досягнення захищеності від інфекцій більше 95 % населення, оскільки слабкий імунітет і вразливість до інфекційних захворювань створює нішу для циркуляції збудників і слугує джерелом розвитку епідемій та пандемій [1, 2].

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває питання підвищення ефективності вакцинопрофілактики, що має бути досягнуто шляхом конструювання високоімуногенних та нереактогенних багатокомпонентних вакцинних препаратів, а також примусового включення імунних регуляторних механізмів у формування повноцінного довготривалого поствакцинального імунітету. На шляху вирішення такого завдання уявляється

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

важливим вивчення поствакцинального процесу, який охоплює всі регуляторні системи організму, а також характеру імунних перебудов у поствакцинальному періоді в залежності від компонентності та властивостей антигенів вакцинних препаратів. Виходячи з цього, метою даного дослідження було виявлення зв'язку між рівнем поствакцинальних антитіл (АТ), тривалістю їх перебування у крові та цитокіновою реакцією організму при щепленнях різними типами вакцин.

Відомо, що у розвитку гуморальних і клітинних імунних реакцій та формуванні клітин пам'яті дуже важливу роль відіграють цитокіни. Під їх впливом відбуваються процеси гемопоезу та лімфоцитопоезу, вони беруть участь у підтриманні пулу антигенреактивних лімфоцитів, контролюють та регулюють процеси формування Т-цитотоксичних клітин та антитілопродуцентів, переключення синтезу імуноглобулінів з одного класу на інший. Цитокіни є обов'язковими учасниками імунозапальної реакції, а також незамінними факторами розвитку повноцінної імунної відповіді. Такі цитокіни, як ІЛ-1 (прозапальний цитокін), є ко-стимуляторами Т-хелперів, разом з антигеном запускають їх до проліферації, збільшують експресію на клітинах рецептору до ІЛ-2 та його продукцію лімфоцитами. ІЛ-1 також є кофактором активації та проліферації В-клітин.

ІЛ-2 стимулює проліферацію Т-хелперів (Th0) та їх диференціювання у Th1 та Th2, цитотоксичні клітини, сприяє підтриманню пулу Т-загальних лімфоцитів ($CD3^+$-клітин). Під впливом ІЛ-2 В-лімфоцити диференціюються у плазматичні клітини.

ІЛ-10 належить до багатофункціональних цитокінів. Він здатен пригнічувати процеси активації Т-лімфоцитів та їх ефекторні функції, є протизапальним цитокіном.

ІЛ-15 являє собою головний гомеостатичний цитокін для Т-клітин пам'яті [3-5], стимулятор Т-клітинної проліферації, комітоген диференціювання активованих В-лімфоцитів [6].

ІЛ-21 є важливим фактором підтримання імунної пам'яті. Продукується виключно Т-клітинами пам'яті. Наївні та активовані $CD4^+$-клітини даний цитокін не виробляють [5].

ТФРβ пригнічує проліферацію Т-лімфоцитів та формування Т-кілерів, розвиток запальної реакції за рахунок пригнічення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ін.).

ІНФγ сприяє диференціюванню Th0-клітин у Th1-клітини, є необхідним для визрівання Т-цитотоксичних лімфоцитів. У В-клітин ІНФγ викликає переключення синтезу імуноглобулінів на IgG2 та IgG3, посилює продукцію клітинами ІЛ-2.

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження була сироватка крові 4-х основних груп пацієнтів, імунізованих різними типами вакцин: дифтерійно-правцевим анатоксином (АДП-М) (18-річні підлітки, щеплені раніше за віком – 40 осіб), вакциною проти кору (діти віком 6 років, щеплені раніше у віці 12 місяців – 46 осіб), протистафілококовою вакциною (молоді люди віком 20-24 роки – 50 осіб), грипозною вакциною «Інфлювак» в період епідемічного підйому захворюваності на грип (вересень-жовтень) (молоді люди віком 20-25 років – 100 осіб). Всі пацієнти були включені до протоколу досліджень поствакцинальних реакцій і ускладнень після щеплень не мали.

Вивчення вмісту специфічних АТ у сироватці крові вакцинованих пацієнтів проводилося через 1 міс., 6 міс. та 1 рік після уведення препаратів. Дослідження вмісту цитокінів у сироватці крові щеплених пацієнтів здійснювалося через 7 діб, 1 міс., 3 міс. та 1 рік після вакцинації.

Рівень напруженості протидифтерійного та протиправцевого імунітету визначався в РПГА з використанням еритроцитарних діагностикумів (дифтерійного та правцевого) антигенних рідких (АТВТ «Біомед» ім. І.І. Мечникова, Москва, Росія). Захисним для дифтерії вважали титр 1:40 (при активності діагностикуму 1:3200) і вищий, для правця – 1:20 (при активності діагностикуму 1:1280) і вищий. Вміст у сироватці крові специфічних протикорових АТ визначали в РПГА з використанням еритроцитарного діагностикуму (ДПВБП НДІЕМ ім. Пастера, СПб, Росія). Рівень напруженості протикорового імунітету визначали за допомогою твердофазного ІФА з використанням тест-систем «Векто-корь-IgG-стрип» (с. Кольцово Новосибірської обл., Росія) та НДІЕМ ім. Пастера (СПб, Росія).

Рівень протигрипозних АТ до гемаглютиніну вірусу А (H1N1) визначали в РГГА (реакції гальмування гемаглютинації) [7]. Титр антитіл до вірусів грипу А (H3N2) та В не визначали, оскільки у більшості досліджуваних осіб (73 та 86 % відповідно) він до вакцинації визначався у захисних кількостях – >1:40. Частка осіб, які до вакцинації мали АТ до вірусу грипу А (H1N1) у захисному титрі (1:40), становила 21%.

З метою видалення неспецифічних інгібіторів гемаглютинації, які можуть міститись у досліджуваних сироватках, перед здійсненням аналізу всі зразки оброблялися нейрамінідазою холерних вібріонів, що, не впливаючи на специфічні антитіла, руйнує інгібітори гемаглютинації до вірусів грипу А у сироватках людини і тварин.

Після видалення неспецифічних інгібіторів готували двократні розведення сироваток улунках плексигла-

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

сового планшету, починаючи з 1:10 до 1:640 і вище в об'ємі 0,2 мл. До кожного розведення сироватки додавали 0,2 мл робочої дози антигену (4 АО). Суміш перемішували у шейкері при кімнатній температурі і залишали при Т= (20±2) °С на 30 хв, потім у кожну лунку додавали 0,4 мл 1 % суспензії курячих еритроцитів. Суміш повторно перемішували у шейкері, залишали при Т= (20±2) °С на 40-45 хв (до осідання еритроцитів у контролі), після чого враховували результати реакції. За наявності специфічних антитіл у сироватці спостерігалося гальмування аглютинації еритроцитів. За титр сироватки брали граничне розведення, що викликало повне гальмування гемаглютинації.

Гальмування гемаглютинації вказує на відповідність типу антигену і взятої сироватки; відсутність гальмування гемаглютинації свідчить про невідповідність типу взятої сироватки. Препарат вважали специфічним, якщо він не реагував в РГГА з гетерологічною сироваткою.

Концентрацію ІЛ-1α, ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21, ТФРβ та ІНФγ у зазначені терміни після вакцинації досліджували методом твердофазного ІФА, використовуючи набори ЗАТ «Вектор-Бест» (с. Кольцово Новосибірської обл., Росія) та ТОВ «Альвекс» (Харків, Україна).

Статистичну обробку даних проводили, використовуючи пакет прикладних програм Microsoft Excel – Statgraphics. Для виявлення значущих розбіжностей показників, що порівнювалися, використовували t-критерій Ст'юдента. Розбіжності вважали достовірними за рівня значущості $p<0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Після вакцинації АДП та коровою вакциною у всіх щеплених пацієнтів (40 – АДП, 46 – коровою вакциною) спостерігався захисний титр антитоксичних протидифтерійних та протиправцевих антитіл, а також протикорових антитіл протягом року (табл. 1, 2). Слід зазначити, що за 1 рік у всіх вакцинованих титри антитіл зберігалися на рівні, що визначався в них за 1 місяць після щеплення зазначеними вакцинами (табл. 1, 2).

Дослідження титру протикорових антитіл у попередньо щеплених за графіком дітей віком 12-14 років м. Харкова (досліджено 360 сироваток) виявило у 89,2 % з них антитіла у захисних титрах (0,20 МО/мл і більше). У 10,8 % таких пацієнтів титр протикорових антитіл був меншим від 0,20 МО/мл.

Вивчення титру протидифтерійних та протиправцевих антитіл у популяції обстежених віком 24-25 років (досліджено 400 сироваток), раніше щеплених за календарем, показало, що відповідно у 84,0 та 96,0 % з них відповідні антитіла присутні у захисних кількостях (протидифтерійні – >1:40, протиправцеві – >1:20).

Таблиця 1

Титр протидифтерійних і протиправцевих антитоксинів у 18-річних пацієнтів, щеплених АДП, протягом 1 року після імунізації

Терміни після імунізації	Число пацієнтів з титром протидифтерійних АТ (n=40)							
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
1 міс.	0	0	0	0	0	0	3 (7,5%)	37 (92,5%)
6 міс.	0	0	0	0	0	0	3 (7,5%)	37 (92,5%)
1 рік	0	0	0	0	0	2 (5%)	3 (7,5%)	35 (87,5%)
	Число пацієнтів з титром протиправцевих АТ (n=40)							
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
1 міс.	0	0	0	0	0	0	1 (2,5%)	39 (97,5%)
6 міс.	0	0	0	0	0	0	1 (2,5%)	39 (97,5%)
1 рік	0	0	0	0	0	1 (2,5%)	2 (5%)	37 (92,5%)

Таблиця 2

Концентрація специфічних антитіл у 6-річних пацієнтів, щеплених протикоровою вакциною, протягом 1 року після імунізації

Терміни після імунізації	Число пацієнтів з титром протикорових АТ (МО/мл)						
	<0,20	0,21-0,30	0,31-0,40	0,41-0,50	0,51-0,60	0,61-0,80	0,81-1,0 і більше
1 міс. (n=46)	-	-	1	3 (6,5%)	7 (15,2%)	20 (45,6%)	15 (32,6%)
6 міс. (n=46)	-	-	1	3 (6,5%)	7 (15,2%)	20 (45,6%)	15 (32,6%)
1 рік (n=46)	-	1%	3 (2,1%)	3 (6,5%)	6 (13,0%)	22 (50,0%)	11 (28,2%)

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Через 1 місяць після вакцинації препаратом «Інфлювак» захисний титр АТ (1:40 та вищий) до вірусу А (H1N1) реєструвався у 86 % пацієнтів (табл. 3). До вакцинації такий рівень специфічних АТ було виявлено у 21 людини. Кратність підвищення титру склала більше ніж у 10 разів. Через 6 міс. захисний титр АТ зберігався у 70 % імунізованих, через 1 рік – у 20 %, у 17 чоловік – 1:40, у 7 чоловік – 1:80. У 80 зі 100 імунізованих пацієнтів значення титрів були нижчими, ніж 1:40, у 36 – 1:10 і менші, у 44 – 1:20.

Таблиця 3

Титр протигрипозних антитіл до А(H1N1) у пацієнтів, щеплених інфлюваком, протягом 1 року після імунізації

Терміни після імунізації	Число щеплених,% (n=100)							
	Титр АТ							
	1:10 і менше	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
	Число людей, що мають АТ (абс. ч., %)							
До вакцинації	43	36	16	5	0	0	0	0
1 міс.	6	8	13	21	28	15	8	1
6 міс.	10	20	31	27	9	3	0	0
1 рік	36	44	17	3	0	0	0	0

Одноразова вакцинація стафілококовою вакциною приводила до вироблення специфічних АТ у всіх імунізованих осіб (50 чоловік) (табл. 4). У 80 % пацієнтів за 1 міс. спостерігалося 10-разове збільшення у сироватці крові кількості АТ порівняно з вихідним рівнем, у 12 % відбувалося 4-разове збільшення, у 8 % – 15-разове підвищення титру АТ. За 6 міс. у всіх пацієнтів спостерігалося зниження титру специфічних протистафілококових АТ. За 1 рік в основній 2-ій групі пацієнтів титр АТ знизився в 6,1 разу. У 6 чоловік з низьким титром АТ після вакцинації за 1 рік він практично повертався до вихідних значень, в осіб з високим титром АТ за 1 рік він залишався найвищим серед усіх імунізованих.

Таблиця 4

Титр протистафілококових АТ (МО/мл) протягом 1 року у 20-24-річних людей після імунізації стафілококовою вакциною

Щеплені (групи)	n=50	До імунізації	Терміни після імунізації		
			1 міс.	6 міс.	1 рік
1	6	0,57±0,06	2,30±0,30	1,90±0,20	0,70±0,08
2	40	0,75±0,08	7,40±0,80	5,10±0,60	1,20±0,10
3	4	0,83±0,08	13,10±1,40	10,60±1,10	1,60±0,20

Примітка: всі пацієнти, імунізовані стафілококовою вакциною, були поділені на групи у відповідності до сили реакції на щеплення і рівня АТ у сироватці крові.

Отримані дані вказують на те, що на вакцинацію АДП та коровою вакциною формується напружений і тривалий імунітет. Більше ніж у 90 % імунізованих осіб він зберігається протягом низки років (6 років). На грипозну та стафілококову вакцини виробляється короткочасний та менш напружений імунітет. Через 1 рік у переважної більшості імунізованих осіб антитіла у захисних титрах не визначаються (за нашими спостереженнями, у 80 % імунізованих проти грипу та у 88 % – стафілококовою вакциною).

Було встановлено, що імунізація АДП стимулює продукцію ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21 та підвищує вміст цих цитокінів у сироватці крові у поствакцинальному періоді. При цьому вміст ІНФγ та ТФРβ у всі строки спостереження (7-а доба, 1 міс., 3 міс., 1 рік) суттєво не змінювався. Підвищення рівня цитокінів у сироватці крові мало транзиторний характер і було найбільшим у перший місяць після імунізації. Найбільший підйом реєструвався на 7-у добу імунізації, що, очевидно, відображує напруженість імунної відповіді у цей період і важливість клітинної активації та клітинних взаємодій через цитокіни. Серед вивчених цитокінів у перший поствакцинальний місяць найбільший підйом було відмічено: щодо ІЛ-1β – на 7-у добу у 7,5 разу та через 1 міс. – у 5,7 разу; щодо ІЛ-2 – у 4,0 та 4,3 разу відповідно (табл. 5).

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

Таблиця 5

Вміст цитокінів в сироватці крові пацієнтів у різні терміни після вакцинації АДП

Цитокіни, пг/мл	До вакцинації	Термін після вакцинації			
		7 діб	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1β	1,80±0,20	13,60±1,65*	10,30±1,36*	2,20±0,23	1,80±0,20
ІЛ-2	2,40±0,23	9,70±1,21*	10,50±1,13*	3,70±0,51*	2,40±0,21
ІЛ-10	8,10±0,92	15,60±1,70*	11,90±1,40*	10,10±1,20	8,10±0,90
ІЛ-15	3,60±0,32	12,90±1,24*	13,60±1,41*	4,50±0,50*	3,70±0,36
ІЛ-21	2,10±0,22	2,20±0,22	8,50±0,84*	4,40±0,73*	2,40±0,22
ТФРβ	1,70±0,20	2,10±0,22	1,90±0,20	1,70±0,20	1,70±0,20
ІНФγ	9,80±1,21	10,10±1,22	10,70±1,22	10,50±1,22	9,80±1,21

Примітка: * – p<0,05 між значеннями вмісту цитокінів до та після вакцинації.

Привертає увагу той факт, що зростання концентрації прозапального цитокіну ІЛ-1β супроводжувалося зростанням вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10. Як витікає з наведених даних, приріст вмісту ІЛ-1β був вагомішим, ніж ІЛ-10. На 7-у добу кількість ІЛ-1β збільшувалася у 7,5 разу, ІЛ-10 – у 1,9 разу. Через 1 міс. вміст ІЛ-1β у сироватці крові перевищував рівень до імунізації у 5,7 разу, ІЛ-10 – у 1,4 разу.

Збільшення концентрації у сироватці крові ІЛ-21, на відміну від інших інтерлейкінів, спостерігалося через 1 міс. після імунізації і залишалося підвищеним і через 3 міс. Концентрація ІЛ-2, ІЛ-15, ІЛ-21 реєструвалася вищою за їх вміст до вакцинації і через 3 міс., при цьому вміст ІЛ-1β та ІЛ-10 на цей строк повертався до значень норми.

За імунізації коровою вакциною спостерігалася динаміка зростання у сироватці крові концентрації інтерлейкінів ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21 – подібна до тої, що була за імунізації АДП. На відміну від пацієнтів, імунізованих АДП-вакциною, імунізація коровою вакциною викликала у перший місяць підйом концентрації ІНФγ (табл. 6). У цих пацієнтів, як і в імунізованих АДП, показники цитокінового статусу через 1 рік після вакцинації мали вихідні довакцинальні значення.

Таблиця 6

Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів в різні терміни після імунізації протикоровою вакциною

Цитокіни, пг/мл	До вакцинації	Термін після вакцинації			
		7 діб	1 міс	3 міс	1 рік
ІЛ-1β	1,90±0,21	15,40±1,80*	9,20±1,10*	2,40±0,30	1,90±0,20
ІЛ-2	2,10±0,23	7,20±0,85*	10,40±1,20*	3,00±0,51*	2,30±0,23
ІЛ-10	7,60±0,83	14,10±1,73*	12,00±1,24*	8,40±0,93	7,70±0,84
ІЛ-15	3,10±0,33	12,40±1,17*	14,30 ±1,56*	5,10±0,91*	3,80±0,38
ІЛ-21	2,00±0,22	2,40±0,23	8,00±1,12*	4,40±0,64*	2,40±0,22
ТФР β	1,80±0,21	1,80±0,21	1,90±0,21	1,80±0,21	1,80±0,21
ІНФγ	9,70±1,03	11,80±1,33*	11,90±1,10*	10,30±1,01	9,80±1,03

Примітка: * – p<0,05 між значеннями вмісту цитокінів до та після вакцинації.

За імунізації інфлюваком цитокінова реакція осіб з високою продукцією АТ (2-а група) та осіб зі слабким виробленням АТ (1-а група) була відмінною – в осіб 1-ї групи вона була значно слабшою, ніж в осіб 2-ї групи. На 7-у добу після імунізації зростання концентрації ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15 в осіб 1-ї групи складало відповідно: 5,2; 1,6; 1,3; 2,7 разів, у пацієнтів 2-ї групи – 6,8; 2,4; 1,4; 5,0 разів відповідно. Через 1 міс. в осіб 2-ї групи концентрація даних цитокінів залишалася вищою від рівня до імунізації, тоді як у осіб 1-ї групи вона достовірно не розрізнялася. Через 3 міс. в осіб 1-ї та 2-ї груп, імунізованих інфлюваком, рівень зазначених цитокінів дорівнював нормі (табл. 7).

В осіб 2-ї групи, імунізованих «Інфлювак», які демонстрували високу продукцію АТ, у перший місяць після вакцинації спостерігався менший підйом концентрації у сироватці крові ІЛ-2, ІЛ-15 та ІЛ-21, які відіграють важливу роль у формуванні імунної пам'яті, порівняно з показниками пацієнтів, імунізованих АДП та коровою вакцинами. В осіб 1-ї групи із слабкою продукцією АТ, на відміну від

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

пацієнтів 2-ї групи, імунізація яких приводила до виробки АТ у захисних титрах, у жоден з вивчених часових інтервалів не спостерігалося достовірного підвищення ІЛ-21 (табл. 7).

Таблиця 7

Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів у різні терміни після імунізації інфлюваком

Цитокіни, пг/мл	Групи	До вакцинації	Термін після вакцинації			
			7 діб	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1β	1	1,80±0,32	9,40±1,07*	2,50±0,38	1,90±0,33	1,80±0,32
	2	1,80±0,41	12,30±1,37*,**	6,10±4,70*,**	2,20±0,42	1,90±0,41
ІЛ-2	1	2,30±0,32	3,80±0,43*	3,00±0,40	2,30±0,33	2,30±0,32
	2	2,30±0,43	4,70±0,57*,**	6,30±0,72*,**	2,80±0,34	2,30±0,42
ІЛ-10	1	8,00±1,09	10,80±1,13*	9,10±1,36	8,10±1,09	8,00±1,09
	2	8,00±1,51	11,60±1,16*	8,60±2,03	8,30±0,54	8,00±1,51
ІЛ-15	1	3,40±0,31	9,40±0,93*	4,0±0,51	3,60±0,31	3,60±0,31
	2	3,50±0,62	10,40±1,05*	11,50±1,42*,**	4,40±0,41*,**	3,60±0,62
ІЛ-21	1	2,00±0,20	2,10±0,40	2,60±0,51	2,10±0,24	2,00±0,20
	2	2,10±0,40	2,10±0,40	4,80±0,51*,**	3,50±0,41*,**	2,20±0,41
ТФРβ	1	1,70±0,21	1,70±0,21	2,00±0,25	1,90±0,23	1,70±0,21
	2	1,60±0,37	1,60±0,37	1,70±0,37	1,60±0,37	1,60±0,37
ІНФγ	1	9,60±1,02	11,00±1,09	10,60±1,12	9,60±1,02	9,60±1,02
	2	9,50±1,10	12,80±1,16*,**	12,00±1,13*	9,80±1,10	9,60±1,10

Примітки: 1-а група – особи з низьким титрами протигрипозних АТ, 2-а група – особи із захисними титрами протигрипозних АТ. * – достовірність відмінностей показників до та після вакцинації ($p<0,05$), ** – показників 1-ї та 2-ї груп ($p<0,05$).

Імунізація інфлюваком в осіб 2-ї групи, на відміну від 1-ї, приводила до підвищення через 1 міс. вмісту ІНФγ у сироватці крові.

Цитокінова реакція на імунізацію стафілококовою вакциною була подібною до тої, що спостерігалася на імунізацію інфлюваком (табл. 7, 8).

Таблиця 8

Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів у різні терміни після імунізації стафілококовою вакциною

Цитокіни, пг/мл	Групи	До вакцинації	Термін після вакцинації			
			7 діб	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1β	1	1,90±0,30	10,60±1,60*	4,60±0,55*	2,00±0,30	1,90±0,30
	2	1,80±0,20	14,00±1,51*,**	8,10±0,82*,**	2,00±0,31*	1,80±0,20
ІЛ-2	1	2,20±0,35	3,20±0,36*	3,10±0,36*	2,40±0,38	2,20±0,35
	2	2,30±0,24	4,30±0,51*,**	3,90±0,41*,**	2,60±0,36	2,30±0,24
ІЛ-10	1	8,10±1,53	12,40±1,83*	9,70±1,56	9,0±1,53	8,10±1,53
	2	8,00±0,84	14,90±1,47*	12,20±1,34*	8,90±0,84	8,00±0,84
ІЛ-15	1	3,50±0,76	4,60±0,74*	3,70±0,43	3,80±0,76	3,50±0,76
	2	3,50±0,37	6,30±0,72*,**	6,80±0,76*,**	4,10±0,39	3,50±0,37
ІЛ-21	1	2,00±0,43	2,00±0,43	3,00±0,33*	2,30±0,45*	2,00±0,43
	2	2,00±0,21	2,10±0,21	3,90±0,44*,**	3,40±0,31*,**	2,20±0,21
ТФРβ	1	1,70±0,31	1,70±0,31	1,80±0,31	1,80±0,31	1,70±0,31
	2	1,70±0,18	1,70±0,18	1,90±0,18	1,90±0,18	1,70±0,18
ІНФγ	1	9,70±1,34	9,70±1,34	9,80±1,34	9,70±1,34	9,70±1,34
	2	9,80±1,17	9,80±1,18	10,30±1,19	9,90±1,19	9,70±1,17

Примітки: 1-а група – особи з низьким титрами протистафілококових АТ, 2-а група – особи із захисними титрами протистафілокових АТ. * – достовірність відмінностей показників до та після вакцинації ($p<0,05$), ** – достовірність відмінностей показників 1-ї та 2-ї груп ($p<0,05$).

У пацієнтів, імунізованих стафілококовою вакциною, які відповідали високою виробкою специфічних АТ, цитокінова реакція на вакцинацію була вищою, ніж у пацієнтів зі слабкою виробкою АТ. В обох груп цих пацієнтів рівень підвищення вмісту у крові ІЛ-1β у перший місяць після імуні-

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com

зації був вищім від такого в осіб, імунізованих інфлюваком, а підвищення концентрації ІЛ-2, навпаки, було значно меншим. В осіб з обох груп (з високою (2-а) та низькою (1-а) продукцією антистафілококових АТ), на відміну від пацієнтів, імунізованих інфлюваком, не відбувалося зростання концентрації ІНФγ у сироватці крові. Пацієнти з високою (2-а група) продукцією антистафілококових АТ, порівняно з пацієнтами з високою виробкою антигрипозних АТ (2-а група), а також тими, що були імунізовані АДП та коровою вакцинами, не демонстрували значного підвищення у поствакцинальному періоді ІЛ-15 та ІЛ-21. Реакція ІЛ-10 та ТФРβ на вакцинацію стафілококовою вакциною була подібною до такої ж у осіб, імунізованих інфлюваком.

Отримані дані свідчать про те, що вакцинація викликає підвищення продукції цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-15, що відіграють важливу роль у розвитку імунних реакцій, активації макрофагально-фагоцитарних клітин, Т- та В-лімфоцитів та їх кооперативній взаємодії, проліферації та визрівання в ефекторні одиниці. Активація продукції прозапального цитокіну ІЛ-1β під впливом щеплення супроводжується активацією секреції протизапального цитокіну ІЛ-10, який, очевидно, відіграє стримуючу роль у розвитку імунної реакції у запальному напрямку і дозволяє контролювати баланс між прозапальними та протизапальними процесами. За імунізації вивченими вакцинними препаратами не спостерігається активної продукції цитокінів з супресорними властивостями (ТФРβ), здатних чинити інгібуючий вплив на розвиток імунних реакцій та формування довготривалого імунітету. Формування клітин пам'яті у поствакцинальному періоді супроводжується підвищенням продукції гомеостатичного для цих клітин ІЛ-15, а також секрецією ІЛ-21, підвищений вміст якого у сироватці крові вказує на активний перебіг процесу формування клітин пам'яті.

Висновки

1. Імунізація вакцинним препаратом будь-якого типу (бактерійним, вірусним, корпускулярним, молекулярним, комплексним або моновакциною) викликає активацію продукції ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-15 – індукторів проліферації та диференціювання Т- та В-лімфоцитів, стимуляторів функціональної активності моноцитарно-макрофагальних клітин, клітинної кооперативної взаємодії в імунній відповіді.

2. Формування стійкого довготривалого вакцинного імунітету характеризується високим продукуванням ІЛ-15 та ІЛ-21 – факторів підтримання гомеостазу клітин імунологічної пам'яті.

Перспективним напрямком продовження даного дослідження можна вважати вивчення змін у складі клітинних популяцій та динаміці накопичення Т- та В-клітин пам'яті у поствакцинальному періоді за імунізації різними типами вакцин.

Література

1. Чернишова Л.І. Інфекційні захворювання та їх імунопрофілактика у дітей / Л.І. Чернишова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – №5 (10). – С. 9-14.
2. Костинов М.П. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний / М.П. Костинов, В.Ф. Лавров. – Изд. 2-е, дополн. – М.:МДВ, 2010. – 192 с.
3. Identification of a potent anti-IL-15 antibody with opposing mechanisms of action in vitro and in vivo / [D.K. Finch, A. Midha, C.L. Buchanan et al.] // Brit. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 162, Issue 2. – P.480-490.
4. MHC class I and TCR avidity control the CD8 T cell response to IL-15/IL-15Ra complex / T.A. Stoklaser, S.L. Colpitts, H.M. Smilowitz, L. Lefrancois // J. Immunol. – 2010. – Vol. 185, N 11, №1. – P. 6857-6865.
5. Synergy of IL-21 and IL-15 in regulating $CD8^+$ T cell expansion and function / [R. Zeng, R. Spolski, S.E. Finkelstein et al.] // J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 201. – P. 139-148.
6. Попов Н.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие / Н.Н. Попов, В.Ф. Лавров, Э.Н. Солошенко. – М.: ООО Фирма «Реинфор», 2004. – 624 с.
7. Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа: Метод. указания / [Т.А. Бектимиров, Н.И. Лонская, Н.А. Агафонова и др.]. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора МЗ России, 2003. – 32 с.

CYTOKINE REACTION OF ORGANISM IN POSTVACCINAL PERIOD

A.Yu. Volyansky

SUMMARY. The state of vaccine problems in Ukraine and is defined future development of domestic immunobiological preparations. There are direct and indirect rela-tionships between the level of post-specific antibodies, duration of stay in the blood of vaccinated and degree of manifestation of cytokine response. It is shown that a significant increase in production of IL-1, IL-2 and IL-15 leads to activation of macrophage-phagocytic level specific immunity, T-and B-lymphocytes. Is defined as the role of IL-10 as a regulator of pro-and anti-inflammatory processes. The formation of cell specific immunological memory in post-vaccination period associated with the production of IL-15 and IL-21, which can be usedas a marker, an indicator of tension forming stable immunity.

Key words: *vaccines, cytokines and specific prophylaxis, T-and B-lymphocytes.*

Отримано 12.12.2011 р.

PDF created with pdfFactory Pro trial version www.pdffactory.com