

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ХИРУРГИЧЕСКОМ СТРЕСС ОТВЕТЕ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У РИНОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

© 2019 г. А. М. Кorkмазов*, Н. В. Корнова, А. С. Белошангин,
А. М. Солтыс, А. А. Санюкович

*E-mail: korkmazov09@gmail.com

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»,
Челябинск, Россия

Поступила: 26.05.2019. Принята: 29.06.2019

В работе приведены результаты исследования содержания цитокинов в смывах со слизистой оболочки полости носа в ранний послеоперационный период у пациентов, прооперированных по поводу искривления носовой перегородки. Установлено, что у ринохирургических пациентов в первые сутки после хирургического вмешательства регистрируется дисбаланс в системе цитокинов, состоящий в повышении количества ИЛ-8, TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, уменьшается содержание ИЛ-2, ИЛ-6. Полученные результаты мы расцениваем как результат компенсаторно-приспособительной реакции слизистой оболочки полости носа на хирургический стресс, возникающий в ранний послеоперационный период.

Ключевые слова: носовая перегородка, цитокины, иммунитет

DOI: 10.31857/S102872210007253-3

Адрес: Челябинск, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Кorkмазов Арсен Мусоссович. Тел.: +79193194604.

E-mail: korkmazov09@gmail.com

Авторы:

Кorkмазов А. М., ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия;

Корнова Н. В., к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия;

Белошангин А. С., к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия;

Солтыс А. М., студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия;

Санюкович А. А., студентка 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Способы повышения эффективности оперативных вмешательств полости носа продолжает оставаться одной из проблем оториноларингологии ввиду сложности и недостаточной изученности механизмов пост-хирургического стресса, возникающего в ранний послеоперационный

период [1]. Судьба и специфика реабилитационного периода, длительность воспалительной реакции после хирургического вмешательства определяется состоянием барьерной системы слизистых оболочек [2]. Одним из пусковых факторов воспалительного процесса при хирургических вмешательствах является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы, причём баланс между оппозитными группами цитокинов определяет характер течения и исход послеоперационного периода [3]. Имунная система слизистой оболочки полости носа представляет собой совокупность активно реагирующих на стрессовые воздействия клеток лимфоидного ряда слизистой оболочки, и клеточных факторов врожденного иммунитета, причём доказано, что популяции и субпопуляции лимфоцитов находятся в тесном взаимодействии с нейтрофильными гранулоцитами, макрофагальными и тучными клетками с помощью системы цитокинов [4]. В ответ на хирургическое вмешательство формируется ответная стресс реакция с участием медиаторов воспаления, при-

чем клиницисту важен не сам факт повышения или снижения их уровня, а их динамика и соотношение их оппозиционных пулов [5]. Одними из главных медиаторов развития местной воспалительной реакции на фоне хирургического вмешательства являются цитокины семейства ИЛ-1: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , механизм действия которых заключается в регуляции воспалительных изменений, активации фагоцитов, фибробластов, тучных и эндотелиальных клеток [6]. Далее ИЛ-1 активирует местный и системный воспалительный каскад, призванный контролировать прогрессию тканевого повреждения, предупреждая бактериальную агрессию [5]. В реализации воспалительных постхирургических вмешательств важная роль отводится ФНО- α , поскольку после взаимодействия с мембранным рецептором Fas-семейства, ФНО- α , проявляет выраженное провоспалительное и катаболическое действие, стимулируя антимикробный потенциал фагоцитов, усиливая продукцию острофазовых белков, повышает функциональные способности эндотелия, способствует индукции экспрессии Fas-рецепторов на Т-лимфоцитах и высокоаффинного рецептора ИЛ-2, усиливая тем самым ИЛ-2-зависимый синтез ИФН- γ [3]. Немаловажная роль в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов принадлежит ИЛ-4, продуцируемому активированными Т-хелперами, тучными клетками и базофилами костного мозга [4]. При этом ИЛ-4 не только увеличивает противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, но и способен, совместно с другими медиаторами, стимулировать продукцию С2 компонента системы комплемента [8].

Таким образом, цитокиновая сеть играет ключевую роль в стабилизации иммунных реакций слизистой оболочки при патологических состояниях, вызванных хирургическим вмешательством.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Период проведения исследования: январь – июль 2017 г. Для проведения исследования были отобраны 30 пациентов в возрасте 37,24 \pm 3,29 лет от которых перед началом лечения было получено письменное добровольное информированное согласие на проведение оперативного вмешательства и участие в исследовании в соответствии с приказами МЗ РФ от 19.07.03 г. № 266; приказ Росздравнадзора от 17.10.06 г. № 2325-Пр/06 и прооперированных по поводу искривления носовой перегородки в ЛОР от-

делении Челябинской городской клинической больницы № 1. В качестве сравнения использованы показатели цитокинового профиля назального смыва, забранные до проведения оперативного вмешательства и через 24 часа после его завершения. Иммунологические исследования проведены в иммунологическом отделе НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ г. Челябинска (зав. отделом к.м.н. К. В. Никушкина) с использованием тест-систем «НПО Вектор» (Новосибирск, Россия): «Интерлейкин-1 β -ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-1 α -ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-ФНО- α -ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-2-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ». Исследование проводилось согласно методическим разработкам соответствующих тест-систем в диапазоне концентраций: для ИЛ-1 β – 5–250 пг/мл, ФНО- α – 0–250 пг/мл, ИЛ-6 – 6–300 пг/мл, ИЛ-8 – 0–1000 пг/мл, ИЛ-10 – 5–250 пг/мл. Учет результатов производился по данным стандартной калибровочной кривой, с дальнейшим подсчетом концентрации цитокинов в пг/мл в исследуемых образцах. Для определения концентрации цитокинов до и после оперативного вмешательства были использованы бесклеточные фракции назальных смывов. Концентрацию цитокинов вычисляли методом перерасчета полученных результатов на 1 г белка, с учетом общего белка в объеме назального смыва, определяемого биуретовым методом.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием непараметрических критериев Мана-Уитни, при помощи пакета статистических программ SPSS «Statistics» версия 17.0. При проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами критическим уровнем значимости (p) был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая множественность, а также синергизм и плеiotропность участвующих в воспалительных реакциях цитокинов, очевидно, что определение концентрации какого-то одного из них не будет адекватно отражать состояние цитокинового баланса назального смыва слизистых оболочек полости носа [8].

Содержание цитокинов в назальном смыве с поверхности слизистой оболочки носа до и после хирургического вмешательства представлено в **Таблице 1**.

Таблица 1. Содержание цитокинов в назальном смыве с поверхности слизистой оболочки носа у ринохирургических больных ($M \pm m$)

Содержание цитокинов	После операции	До операции
ИЛ-6, пг/мл	3,64±0,01*	11,4 ±0,01
ИЛ-10, пг/мл	6,8±0,03*	2,12± 0,03
ИЛ-1α, пг/мл	0,92±0,21*	1,65 ± 0,02
ФНО-α, пгм/л	1,12±0,02*	0,41 ± 0,02

Примечание: * – статистически значимые отличия между показателями группы I к показателям группы II ($p < 0,05$). При статистической обработке использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

После оперативного вмешательства зарегистрировано снижение концентрации ИЛ-6 в 3,2 раза по отношению к показателям до операции ($p < 0,05$). Снижение концентрации ИЛ-6 в ранний послеоперационный период может быть следствием угнетения их продукции лимфоцитами вследствие уменьшения на поверхности полости носа после хирургического вмешательства. Концентрация ИЛ-10, наоборот, повысилась в 2,3 раза ($p < 0,05$). По нашему мнению, повышенный уровень ИЛ-10 может быть результатом ответной реакции слизистой оболочки полости носа на хирургический стресс. Зарегистрированное повышение цитокинов семейства ИЛ-1 – «пускового» цитокина каскада иммунных реакций у ринохирургических больных является одним триггерных факторов реализации воспаления при хирургическом стрессе. При изучении содержания ИЛ-8 с поверхности слизистой оболочки полости носа после операции, было выявлено повышение его содержания 4,5 раза по сравнению с контрольными показателями. Повышение содержания ИЛ-8 может быть результатом оксидативного повреждения тканей.

Имеющиеся литературные данные позволяют выстроить следующую последовательность окислительных реакций при активации фагоцитирующих клеток в ходе хирургического стресса и выработке ими ИЛ-8. Стимулированный фагоцит продуцирует супероксиды, которые образуют H_2O_2 из которых образуются более сильные окислители – гидроксил, гипохлорит и пероксинитрит, способные повреждать белки, липиды, клеточных мембран эпителиоцитов и иммуноцитов слизистой оболочки полости носа, усиление процессов липопероксидации приводит к появлению хемоаттрактантов, увеличивающих миграцию фагоцитов и выработке ими ИЛ-8.

В назальном смыве повышается содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, TNF-α, ИЛ-8, что свидетельствует об активации эффекторов врожденного иммунитета и соответствует ранее полученным авторами результатам [5] и данным, продемонстрированным нами в процессе исследования, см. **Таблицу 1**. В назальных смывах повышается концентрация ИЛ-4, что свидетельствует о противовоспалительных эффектах, являющихся следствием стимуляции Th-2 типа иммунного ответа

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с искривлением носовой перегородки в назальном смыве регистрируется снижение ИЛ-1β в 2,3 раза, ИЛ-6 в 3,2 раза, ФНО-α в 3,1 раза, повышение ИЛ-10 в 2,3 раза, ИЛ-8 в 4,5 раз. Выявленный дисбаланс продукции некоторых цитокинов способствует поддержанию воспаления слизистой оболочки полости носа. Через 24 часа после операции по поводу искривления носовой перегородки в назальном смыве повышается содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, TNF-α, ИЛ-8, что свидетельствует о выраженной активации клеток, ответственных за синтез вышеперечисленных цитокинов. Полученные результаты мы расцениваем как результат компенсаторно-приспособительной реакции слизистой оболочки полости носа на хирургический стресс, возникающий в ранний послеоперационный период.

ВЫВОД

У пациентов с искривлением носовой перегородки в назальном смыве регистрируется снижение ИЛ-1β в 2,3 раза, ИЛ-6 в 3,2 раза, ФНО-α в 3,1 раза, повышение ИЛ-10 в 2,3 раза, ИЛ-8 в 4,5 раз, что может рассматриваться как проявление постхирургической стресс-реакции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Долгушин И. И., Андреева Ю. С., Мезенцева Е. А., Савочкина А. Ю., Плеханова Е. В., Свиридов М. А., Пешикова М. В. Нейтрофилы регулируют формирование микробиоценоза слизистых оболочек. Медицинская иммунология. 2006, (2–3), 8, 135–136. [Dolgushin I. I., Andreeva Yu. S., Mezentseva Ye. A., Savochkina A. Yu., Plekhanova Ye. V., Sviridov M. A., Peshikova M. V. Neutrophils regulate the formation of microbiocenosis of mucous membranes. Medical immunology. 2006, (2–3), 8, 135–136.]
2. Пешиков О. В. О строении маточной трубы. Морфология. 2019. 155 (1).— 73–77. [Peshikov O. V. On the structure of the fallopian tube / Morphology. 2019. 155.(1). 73–77]
3. Щетинин С. А., Гизингер О. А., Коркмазов А. М. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим рецидивирующим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. Российский иммунологический журнал. 2015, 9 (3), 255–257. [Schetinin S. A., Gizinger O. A., Korkmazov A. M. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic recurrent adenoiditis and methods for their correction using ozone therapy. Russian immunological magazine. 2015, 9 (3), 255–257.]
4. Гизингер О. А., Ишпахтина К. Г., Колесников О. Л. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на нейтрофилы периферической крови доноров в условиях эксперимента. Иммунология. 2009; 5: 263–267. [Gizinger O. A., Kolesnikov O. L., Ishpakhtina K. G. The influence of low-intensity laser radiation on neutrophils of donor peripheral blood under experimental conditions. Immunology. 2009; 5: 263–267].
5. Долгушин И. И., Гизингер О. А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на нейтрофилы цервикального секрета у женщин с микоплазменной инфекцией. Вopr. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры. 2008. 4, 29–31. [Dolgushin I. I., Gisinger O. A. Effect of low-intensity laser radiation on cervical secretion neutrophils in women with mycoplasma infection. Vopr. balneology, physiotherapy and treatment. physical education. 2008. 4, 29–31.]
6. Гизингер О. А., Долгушин И. И. Система провоспалительных цитокинов у женщин с урогенитальным трихомониазом. Медицинская иммунология.—2005, 7, 5–6. 601–604. [Gisinger O. A., Dolgushin I. I., The system of proinflammatory cytokines in women with urogenital trichomoniasis. Medical immunology. 2005, 7, 5–6, 601–604.]
7. Гизингер О. А., Коркмазов А. М., Коркмазов М. Ю. Состояние факторов антимикробной защиты назального секрета у пациентов, оперированных по поводу искривления носовой перегородки в ранний послеоперационный период. Российский иммунологический журнал. 2017; 11(2): 117–119. [Gisinger O. A., Korkmazov A. M., Korkmazov M. Yu. The state of antimicrobial protection factors of nasal secretion in patients operated in patients operated on the curvature of the nasal septum in the early postoperative period. Russian immunological journal. 2017; 11(2): 117–119.]
8. Щетинин С. А., Гизингер О. А., Коркмазов М. Ю. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим рецидивирующим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9(18). 3–1. 255–257. [Schetinin S. A., Gizinger O. A., Korkmazov M. Yu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic recurrent adenoiditis and methods for their correction using ozone therapy Russian immunological journal. 2015. Vol. 9 (18). 3–1. 255–257.]

THE ROLE OF CYTOKINES IN A SURGICAL STRESS RESPONSE TO EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN RHINOSURGERY PATIENTS

© 2019 A. M. Korkmazov*, N. V. Kornova, A. S. Beloshangin, A. M. Soltys, A. A. Sanyukovich

*E-mail: korkmazov09@gmail.com

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Received: 26.05.2019. Accepted: 29.06.2019

The paper presents the results of a study of the content of cytokines in washes from the mucous membrane of the nasal cavity in the early postoperative period in patients operated on for the curvature of the nasal septum. It has been established that in rhinosurgical patients on the first day after surgery, an imbalance in the cytokine system is recorded, consisting in increasing the amount of IL-8, TNF- α , IL-1 β , IL-4, and the content of IL-2 decreases. IL-6. We regard the results obtained as the result of the compensatory-adaptive response of the nasal mucosa to surgical stress that occurs in the early postoperative period.

Key words: nasal septum, cytokines, immunity

Authors:

Korkmazov A. M., ✉ assistant, Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution “South Ural State Medical University”, Chelyabinsk, Russia;

Chelyabinsk, Federal State Budgetary Educational Institution “South Ural State Medical University”. Phone: +79193194604,

E-mail: korkmazov09@gmail.com

Kornova N. V., PhD, Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution “South Ural State Medical University”, Chelyabinsk, Russia;

Beloshangin A. S. PhD, Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution “South Ural State Medical University”, Chelyabinsk, Russia;

Sotys A. M., 5th year student of the Pediatric Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution “South Ural State Medical University”, Chelyabinsk, Russia;

Sanyukovich A. A., 5th year student of the Pediatric Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution “South Ural State Medical University”, Chelyabinsk, Russia.