

## ВЛИЯНИЕ ПОДКОЖНОЙ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В НАЗАЛЬНОМ СЕКРЕТЕ У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННЫМИ ФОРМАМИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

© 2018 г. Ю. Н. Емелина<sup>1</sup>, А. В. Зурочка<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия;

<sup>3</sup>Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия

Поступила: 03.05.2018. Принята: 11.06.2018

У детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии после трех курсов подкожной иммунотерапии в назальном секрете исследовали уровни G-CSF, GM-CSF, IL-10, IL-12p70, INF- $\gamma$ , IL-13, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, TNF- $\alpha$ , IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ . В периоде ремиссии аллергического заболевания дети с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии на уровне местного эпитопа (в слизистой оболочке носа) имели признаки хронического воспалительного процесса с нарушением иммунного ответа за счет увеличения синтеза про- и снижения выработки противовоспалительных цитокинов, а также усилением реакций, направленных на элиминацию аллергена. После проведения подкожной иммунотерапии выявлено снижение индексов соотношения IL-1 $\beta$ /INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ /IL-4, IL-1 $\beta$ /IL-12 и MIP-1 $\beta$ /IL-12.

**Ключевые слова:** цитокины, индексы соотношения цитокинов, подкожная аллергенспецифическая иммунотерапия

DOI: 10.31857/S102872210002393-7

Адрес: 620149, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной 32, Емелина Юлия Николаевна.

Тел.: +7 963 27 07 616, E-mail: eyun75@mail.ru

**Авторы:**

**Емелина Ю. Н.**, к.м.н., аллерголог-иммунолог консультативно-диагностической поликлиники, Свердловская областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия;

**Зурочка А. В.**, профессор, д.м.н., в.н.с. лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, профессор кафедры «Пищевые и биотехнологии», ФГАОУ ВО Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия.

### ВЕДЕНИЕ

В современной литературе представлены результаты многочисленных исследований, направленных на выявление иммунологических изменений, происходящих на местном и системном уровне при различных видах иммунопатологии, в том числе и при аллергических заболеваниях органов дыхания (АБОД) [1–5]. Понимание иммунопатогенеза аллергических заболеваний

дыхательной системы позволит в дальнейшем оценивать стадию заболевания и прогнозировать эффективность различных методов лечебного воздействия. На сегодняшний день нет единого мнения по поводу иммунологических изменений, происходящих в организме пациентов с АБОД и механизмах развития толерантности к причинно-значимому аллергену при проведении аллергенспецифической иммунотерапии. Исследование изменений, происходящих в цитокиновой сети на уровне местного эпитопа при проведении аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) с применением различных препаратов и способов введения аллергена, может помочь в большем понимании механизмов эффективности данного метода лечебного воздействия и механизмов выработки аллергенспецифической толерантности [6].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 40 детей в возрасте  $13,7 \pm 0,6$  лет, имеющих сочетанные формы

респираторной аллергии, вызванной пылью деревьев, получивших три курса эффективной подкожной аллергенспецифической иммунотерапии (ПКИТ). Из них 20 детей получили иммунотерапию препаратом Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» производства Stallergenes по круглогодичной схеме с перерывом на период палинации с середины апреля по конец мая, суммарная курсовая доза составила 286,7 ИР, что эквивалентно 143,35 мкг аллергена березы rBet v 1. Такое же количество детей получили три курса водно-солевым экстрактом (ВСЭ) микст-аллергена пыльцы деревьев производства Ставропольского института вакцин и сывороток по предсезонной схеме, курсовая доза составила 11694,7 PNU, что эквивалентно 116,9 мкг белкового азота. Группу сравнения составили 20 детей в возрасте  $9,1 \pm 1,2$  лет с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии, не получивших АСИТ, группу контроля – 20 детей в возрасте  $14,6 \pm 1,1$ , не имеющих аллергических заболеваний и отягощенного семейного анамнеза по аллергопатологии.

При анализе нозологической структуры вариантов течения поллиноза в группах детей с аллергическими заболеваниями (АЗ) достоверных различий не выявлено. Сочетание аллергического риноконъюнктивита (АРК) с бронхиальной астмой (БА) было отмечено у 60% в группе детей, получивших Фосталь, у 75,0% – в группе детей, получивших ВСЭ микст-аллергена пыльцы деревьев и у 70,0% детей в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). Сочетание АРК с БА и атопическим дерматитом (АД) имелось у 20,0% детей, получивших лечение препаратом Фосталь, у 10,0% детей, получивших ВСЭ микст-аллергена пыльцы деревьев, и у 20,0% детей в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). Сочетание АРК с гиперреактивностью дыхательных путей (без клинических проявлений бронхо-обструктивного синдрома) было отмечено у 20,0% детей в группе лечения Фосталем, у 15,0% – в группе лечения ВСЭ микст-аллергена пыльцы деревьев и у 10,0% детей в группе без АСИТ ( $p > 0,05$ ). Таким образом, группы были сопоставимы по клиническим вариантам течения поллиноза и тяжести аллергопатологии.

Во всех группах детей на фоне отсутствия симптомов аллергического заболевания и отсутствия признаков воспалительного процесса дыхательных путей исследовали G-CSF, GM-CSF, IL-10, IL-12p70, INF- $\gamma$ , IL-13, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, TNF- $\alpha$ , IL-8, MCP-1 и MIP-1 $\beta$  в назальном секрете. Назаль-

ный секрет для исследования собирали на смоченный изотоническим раствором 0,9% NaCl ватный тупфер, который помещали в средний носовой ход на 30 секунд, затем ватку переносили в пластиковую микропробирку с физиологическим раствором в объеме 0,75 мл и замораживали при температуре минус 20°. Перед исследованием производили быстрое размораживание. Пробирки центрифугировали в течение 10 минут при 1500 оборотов/минуту, в дальнейшем работали с надосадочной жидкостью.

Содержание ЦК в назальном секрете определяли на приборе MAGPIX-100 (USA) с использованием системы мультиплексного анализа BioPlex компании Bio-Rad (USA) для определения 17 цитокинов. Полученные результаты округляли до 0,01 пг/мл. В дальнейшем полученные показатели переводили в мкг/г белка, что по нашему мнению позволило оценить истинную концентрацию исследуемых ЦК в назальном секрете.

Полученные данные обработаны непараметрическими методами с помощью критерия Уитни Манна с вычислением средней арифметической и ее ошибки ( $M \pm m$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех группах детей, имеющих респираторную пыльцевую аллергию, в назальном секрете при исследовании в пг/мл отмечено достоверно более высокое содержание провоспалительных IL-7 и IL-13, а также ростовых факторов IL-5 и GM-CSF на фоне снижения хемокина MCP-1 в сравнении с аналогичными показателями в группе детей без АЗ (табл. 1). Выявлено значительное повышение уровня IL-1 $\beta$  у детей с поллинозом в сравнении с группой контроля ( $90,28 \pm 27,62$  и  $55,09 \pm 16,64$ ,  $p < 0,05$ ) и значительно меньшие показатели данного ЦК в группах детей, получивших ПКИТ: после лечения препаратом Фосталь – уровень IL-1 $\beta$  не отличается от уровня условно-здоровых детей ( $49,09 \pm 8,3$  и  $55,09 \pm 16,64$ ,  $p < 0,05$ ), а после лечения ВСЭ – уровень IL-1 $\beta$  был значительно ниже уровня, определяемого у детей, не имеющих АЗ ( $19,47 \pm 2,31$  и  $55,09 \pm 16,64$ ,  $p < 0,05$ ). У детей с респираторной пыльцевой аллергией, не получивших АСИТ, отмечены значительно более высокие уровни хемокинов IL-8 ( $1301,87 \pm 251,99$  и  $847,75 \pm 127,63$ ,  $p < 0,05$ ) и MIP-1 $\beta$  ( $278,26 \pm 78,31$  и  $161,21 \pm 31,84$ ,  $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями условно-здоровых детей. После проведения подкожной иммунотерапии отмечено снижение указанных хемо-

**Таблица 1.** Содержание цитокинов в назальном секрете у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии до и после проведения 3 курсов подкожной аллергенспецифической иммунотерапии, пг/мл ( $M \pm m$ )

Цитокины	Без АСИТ, n=20	После 3-х курсов подкожной иммунотерапии		Без АЗ, n=20
		Фосталь, n=20	ВСЭ, n=20	
<b>Провоспалительные</b>				
IL-1 $\beta$	90,28 $\pm$ 27,62*	49,09 $\pm$ 8,3**	19,47 $\pm$ 2,31*,**	55,09 $\pm$ 16,64
IL-2	2,5 $\pm$ 0,48	2,97 $\pm$ 0,35	3,09 $\pm$ 0,48	3,2 $\pm$ 0,61
IL-4	0,66 $\pm$ 0,08	0,59 $\pm$ 0,03	0,78 $\pm$ 0,11	0,61 $\pm$ 0,08
IL-6	11,22 $\pm$ 2,2*	11,98 $\pm$ 2,05*	7,57 $\pm$ 0,73*,**	36,92 $\pm$ 13,24
IL-7	9,81 $\pm$ 0,8*	9,95 $\pm$ 0,69*	10,47 $\pm$ 0,71*	6,36 $\pm$ 0,61
IL-12p70	11,74 $\pm$ 1,68	10,52 $\pm$ 0,73	16,89 $\pm$ 2,2*	10,85 $\pm$ 1,37
IL-13	2,75 $\pm$ 0,52*	2,3 $\pm$ 0,32*	3,27 $\pm$ 0,43*	1,34 $\pm$ 0,21
IL-17A	38,77 $\pm$ 10,15	29,29 $\pm$ 2,66	28,38 $\pm$ 3,58	28,79 $\pm$ 4,85
INF- $\gamma$	45,01 $\pm$ 7,09	34,37 $\pm$ 2,75	49,88 $\pm$ 9,13	38,1 $\pm$ 5,62
TNF- $\alpha$	6,56 $\pm$ 1,1	5,57 $\pm$ 0,48	6,66 $\pm$ 1,21	6,35 $\pm$ 1,34
<b>Противовоспалительные</b>				
IL-10	3,2 $\pm$ 0,29	2,76 $\pm$ 0,25	4,34 $\pm$ 0,61	3,15 $\pm$ 0,40
<b>Хемокины</b>				
IL-8	1301,87 $\pm$ 251,99*	1110,44 $\pm$ 198,86*	547,82 $\pm$ 43,33*,**	847,75 $\pm$ 127,63
MCP-1	12,08 $\pm$ 1,15*	10,48 $\pm$ 0,69*	14,71 $\pm$ 2,19*	23,83 $\pm$ 6,3
MIP-1 $\beta$	278,26 $\pm$ 78,31*	175,64 $\pm$ 19,96	123,11 $\pm$ 13,42*,**	161,21 $\pm$ 31,84
<b>Ростовые факторы</b>				
IL-5	2,14 $\pm$ 0,58*	2,23 $\pm$ 0,49*	1,81 $\pm$ 0,36*	0,81 $\pm$ 0,13
G-CSF	400,98 $\pm$ 177,53*	177,76 $\pm$ 21,37	123,98 $\pm$ 12,65	168,87 $\pm$ 42,65
GM-CSF	105,83 $\pm$ 7,97*	97,23 $\pm$ 7,56*	86,66 $\pm$ 6,42*	45,01 $\pm$ 7,1

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля (без АЗ); \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой сравнения (без АСИТ). АЗ – аллергические заболевания, АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия

кинов, причем в группе детей, получивших лечение ВСЭ микст-аллергена пыльцы деревьев, уровни указанных хемокинов были значительно ниже соответствующих показателей условно-здоровых детей. Выявлен более низкий уровень IL-6 у детей с поллинозом и в группе детей, получивших лечение препаратом Фосталь в сравнении с показателем группы контроля (11,22 $\pm$ 2,2 и 11,98 $\pm$ 2,05 в сравнении с 36,92 $\pm$ 13,24,  $p < 0,05$ ), а в группе детей, получивших лечение ВСЭ, содержание указанного ЦК было достоверно ниже показателей во всех обследуемых группах (7,57 $\pm$ 0,73,  $p < 0,05$ ). Уровень ростового фактора G-CSF у детей с респираторной пыльцевой аллергией без АСИТ был значительно выше соответствующего показателя в группе контроля (400,98 $\pm$ 177,53 и 168,87 $\pm$ 42,65,  $p < 0,05$ ), тогда как в группах детей, получивших иммунотера-

пию препаратами Фосталь и ВСЭ, показатели были сопоставимы с группой условно-здоровых детей (177,76 $\pm$ 21,37 и 123,98 $\pm$ 12,65 в сравнении с 168,87 $\pm$ 42,65,  $p > 0,05$ ).

При исследовании ЦК в перерасчете на мкг/г белка был выявлен значительно более низкий уровень IL-2 во всех группах детей с респираторной пыльцевой аллергией в сравнении с уровнем, определяемым в группе контроля (0,054 $\pm$ 0,009, 0,084 $\pm$ 0,022 и 0,077 $\pm$ 0,014 в сравнении с 0,16 $\pm$ 0,04,  $p < 0,05$ ). Отмечены значительно более низкие уровни IL-10 и ростового фактора GM-CSF во всех группах детей с поллинозом в сравнении с показателями группы контроля, но более низкие значения указанных показателей выявлены в группах детей, получивших подкожную аллерген-специфическую иммунотерапию (табл. 2).

**Таблица 2.** Содержание цитокинов в назальном секрете у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии до и после проведения 3 курсов подкожной аллергенспецифической иммунотерапии, мкг/г белка (M±m)

Цитокины	Без АСИТ, n=20	После 3-х курсов подкожной иммунотерапии		Без АЗ, n=20
		Фосталь, n=20	ВСЭ, n=20	
<b>Провоспалительные</b>				
IL-1β	3,01±0,51	1,72±0,49*	0,48±0,06*,**	2,99±1,26
IL-2	0,054±0,009*	0,084±0,022*	0,077±0,014*	0,16±0,04
IL-4	0,023±0,002	0,014±0,002*	0,02±0,003	0,033±0,007
IL-6	0,28±0,048	0,40±0,129	0,166±0,023*	1,98±0,847
IL-7	0,33±0,048	0,29±0,062	0,31±0,045	0,31±0,045
IL-12p70	0,39±0,053	0,30±0,058*	0,42±0,062	0,56±0,11
IL-13	0,084±0,009	0,073±0,018	0,113±0,03*	0,066±0,012
IL-17A	1,35±0,20	0,93±0,22	0,72±0,09*,**	1,48±0,42
INF-γ	1,59±0,15	0,96±0,19*,**	1,18±0,29	1,93±0,42
TNF-α	0,208±0,02	0,165±0,036	0,159±0,033	0,33±0,104
<b>Противовоспалительные</b>				
IL-10	0,18±0,047*	0,09±0,019*,**	0,11±0,015*	0,38±0,053
<b>Хемокины</b>				
IL-8	42,87±6,18	39,12±12,92	14,52±1,06*,**	38,8±7,06
MCP-1	0,42±0,032	0,31±0,07*	0,37±0,06*	1,30±0,49
MIP-1β	10,69±1,82	5,68±1,19**	3,45±0,57*,**	8,27±2,41
<b>Ростовые факторы</b>				
IL-5	0,043±0,01	0,075±0,026*,**	0,041±0,01	0,038±0,004
G-CSF	16,01±3,86*	4,64±1,06*,**	3,05±0,25*,**	8,59±3,35
GM-CSF	4,07±0,47*	2,77±0,56*,**	2,55±0,31*,**	5,06±0,41

Примечание: \* - p<0,05 в сравнении с группой контроля (без АЗ); \*\* - p<0,05 в сравнении с группой сравнения (без АСИТ). АЗ – аллергические заболевания, АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия

На фоне значительного повышения уровня G-CSF в группе детей с поллинозом без АСИТ (16,01±3,86), отмечены достоверно более низкие уровни указанного показателя в группах детей, получивших подкожную иммунотерапию, в сравнении с показателем условно-здоровых детей (4,64±1,06 и 3,05±0,25 в сравнении с 8,59±3,35, p<0,05).

В группах детей, получивших три курса иммунотерапии, в назальном секрете выявлены более низкие концентрации IL-1β, хемокинов MCP-1 и MIP-1β в сравнении с соответствующими показателями группы детей, не имеющих аллергопатологии.

В группе детей, получивших лечение препаратом Фосталь, в сравнении с группой контроля отмечены более низкие уровни IL-4

(0,014±0,002 и 0,033±0,007, p<0,05) и IL-12p70 (0,30±0,058 и 0,56±0,11, p<0,05), а в сравнении с группой без АСИТ и группой контроля – более низкие концентрации INF-γ (0,96±0,19 в сравнении с 1,59±0,15 и 1,93±0,42, p<0,05) и IL-10 (0,09±0,019 в сравнении с 0,18±0,047 и 0,38±0,053, p<0,05) на фоне повышения уровня ростового фактора IL-5 (0,075±0,026 в сравнении с 0,43±0,01 и 0,038±0,004, p<0,05).

В группе детей, получивших три курса иммунотерапии водно-солевым экстрактом микст-аллергена пыльцы деревьев, в сравнении с группой условно-здоровых детей выявлено повышение уровня IL-13 (0,113±0,03 в сравнении с 0,066±0,012, p<0,05) и снижение уровня IL-6 (0,166±0,023 в сравнении с 1,98±0,847, p<0,05), а также в сравнении с группой без

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика индексов соотношения цитокинов у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии до и после проведения 3 курсов подкожной аллергенспецифической иммунотерапии, пг/мл (M±m)

Соотношение ЦК	Без АСИТ, n=20	После 3-х курсов подкожной иммунотерапии		Без АЗ, n=20
		Фосталь, n=20	ВСЭ, n=20	
IL-4/INF-γ	0,016±0,0007	0,018±0,0006	0,017±0,0011	0,018±0,0018
IL-17A/INF-γ	0,83±0,081	0,89±0,083	0,74±0,056	0,79±0,074
IL-1β/INF-γ	1,82±0,47*	1,3±0,21*,**	0,66±0,096**	0,87±0,16
IL-8/INF-γ	30,3±4,5*	31,02±3,97*	19,39±1,71*,**	23,31±1,77
MIP-1β/INF-γ	5,67±0,65*	5,39±0,54*	4,06±0,33	4,06±0,58
IL-1β/IL-4	137,22±45,64*	75,06±11,32**	42,08±6,74**	55,59±9,88
IL-8/IL-4	1920,7±260,2*	1753,2±225,6*	1263,4±162,9	1395,2±106,8
MIP-1β/IL-4	371,7±47,4*	305,4±30,5*	228,16±18,34**	214,3±21,3
IL-4/IL-10	0,214±0,014	0,237±0,015	0,175±0,009*	0,202±0,014
INF-γ/IL-10	13,92±1,08	13,61±0,94	10,63±0,69	12,36±1,08
IL-1β/IL-10	27,36±7,66*	19,73±3,78*	6,55±0,63*,**	12,45±1,91
IL-8/IL-10	439,19±84,89*	428,7±68,7*	202,73±19,85*,**	305,77±35,93
MIP-1β/IL-10	83,25±15,39*	68,5±6,68*	41,21±4,21**	45,52±4,63
IL-4/IL-12	0,061±0,004	0,058±0,0025	0,048±0,0032	0,054±0,0036
INF-γ/IL-12	4,12±0,47	3,34±0,20	3,04±0,27**	3,45±0,37
IL-1β/IL-12	11,17±5,33*	4,68±0,78	1,76±0,26*,**	3,36±0,53
IL-8/IL-12	120,15±20,8	112,13±20,01	60,03±8,33*,**	84,12±11,09
MIP-1β/IL-12	21,27±2,82*	16,13±0,93*,**	10,81±1,29**	11,76±1,82
IL-4/IL-17A	0,023±0,0024	0,023±0,0017	0,025±0,0011	0,025±0,0023

Примечание: \* - p<0,05 в сравнении с группой контроля (без АЗ); \*\* – p<0,05 в сравнении с группой сравнения (без АСИТ). АЗ – аллергические заболевания, АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия

АСИТ и группой контроля – снижение уровней IL-17A (0,72±0,09 в сравнении с 1,35±0,20 и 1,48±0,42, p<0,05) и IL-8 (14,52±1,06 в сравнении с 42,87±6,18 и 38,8±7,06, p<0,05).

При исследовании индексов соотношения ЦК в пг/мл в группе детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии, не получивших аллергенспецифическую иммунотерапию, выявлены значительно (p<0,05) большие значения соотношений IL-1β/INF-γ, IL-1β/IL-4, IL-1β/IL-12 и MIP-1β/IL-12 в сравнении с соответствующими показателями в группах детей, получивших ПКИТ, и в группе условно-здоровых детей (табл. 3). Отмечены более высокие (p<0,05) значения соотношений MIP-1β/INF-γ, MIP-1β/IL-4, MIP-1β/IL-10 и IL-8/IL-4 в группе детей с полинозом, не получивших иммунотерапию, и в группе, получившей лечение препаратом Фосталь, в сравнении с соответствующими по-

казателями группы детей без АЗ и группы, получившей лечение ВСЭ. Также в группе детей, не получивших АСИТ, и в группе детей, получивших три курса иммунотерапии препаратом Фосталь, в сравнении с группой контроля отмечены более высокие значения соотношений IL-8/INF-γ, IL-8/IL-10 и IL-1β/IL-10. При этом в группе детей, получивших лечение водно-солевым экстрактом микст-аллергена пыльцы деревьев, указанные показатели были значительно ниже показателей условно-здоровых детей.

При исследовании индексов соотношения в перерасчете на мкг/г белка во всех группах детей, имеющих сочетанную респираторную аллергию, выявлено более низкое значение соотношения IL-4/IL-17A в сравнении с показателем условно-здоровых детей – 0,026±0,005, 0,023±0,0032 и 0,028±0,0021 в сравнении с 0,077±0,019, p<0,05 (табл. 4).

**Таблица 4.** Сравнительная характеристика индексов соотношения цитокинов у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии до и после проведения 3 курсов подкожной аллергенспецифической иммунотерапии, мкг/г белка ( $M \pm m$ )

Соотношение ЦК	Без АСИТ, n=20	После 3-х курсов подкожной иммунотерапии		Без АЗ, n=20
		Фосталь, n=20	ВСЭ, n=20	
IL-4/INF- $\gamma$	0,016 $\pm$ 0,0018	0,016 $\pm$ 0,0018	0,019 $\pm$ 0,0011	0,022 $\pm$ 0,0025
IL-17A/INF- $\gamma$	0,83 $\pm$ 0,081	0,89 $\pm$ 0,083	0,75 $\pm$ 0,056	0,79 $\pm$ 0,061
IL-1 $\beta$ /INF- $\gamma$	1,82 $\pm$ 0,47*	1,31 $\pm$ 0,19*,**	0,66 $\pm$ 0,075**	0,86 $\pm$ 0,13
IL-8/INF- $\gamma$	30,4 $\pm$ 4,51*	31,19 $\pm$ 4,29*	19,42 $\pm$ 1,48*,**	23,29 $\pm$ 1,92
MIP-1 $\beta$ /INF- $\gamma$	5,71 $\pm$ 0,66*	5,45 $\pm$ 0,54*	4,08 $\pm$ 0,33	4,06 $\pm$ 0,54
IL-1 $\beta$ /IL-4	95,91 $\pm$ 26,98*	47,75 $\pm$ 7,56**	38,56 $\pm$ 5,13**	48,24 $\pm$ 8,64
IL-8/IL-4	1352,2 $\pm$ 195,8	893,2 $\pm$ 106,7*,**	1082,3 $\pm$ 109,6	1217,7 $\pm$ 129,5
MIP-1 $\beta$ /IL-4	320,7 $\pm$ 52,48*	423,9 $\pm$ 70,3*	263,98 $\pm$ 34,68	224,8 $\pm$ 22,3
IL-4/IL-10	0,2 $\pm$ 0,027*	0,245 $\pm$ 0,047	0,204 $\pm$ 0,016*	0,298 $\pm$ 0,041
INF- $\gamma$ /IL-10	12,24 $\pm$ 0,97	14,05 $\pm$ 1,66	10,88 $\pm$ 0,68	13,09 $\pm$ 0,99
IL-1 $\beta$ /IL-10	24,43 $\pm$ 8,23*	21,56 $\pm$ 5,41*	6,71 $\pm$ 0,69*,**	13,9 $\pm$ 2,28
IL-8/IL-10	396,56 $\pm$ 87,9	431,1 $\pm$ 73,1	212,79 $\pm$ 23,37*,**	337,88 $\pm$ 42,92
MIP-1 $\beta$ /IL-10	67,71 $\pm$ 11,63*	71,11 $\pm$ 8,1*	41,38 $\pm$ 3,91**	48,09 $\pm$ 4,88
IL-4/IL-12	0,066 $\pm$ 0,01	0,055 $\pm$ 0,006	0,056 $\pm$ 0,004	0,065 $\pm$ 0,007
INF- $\gamma$ /IL-12	4,04 $\pm$ 0,44	3,3 $\pm$ 0,21	3,05 $\pm$ 0,28	3,46 $\pm$ 0,27
IL-1 $\beta$ /IL-12	10,63 $\pm$ 4,93*	4,46 $\pm$ 0,81	1,74 $\pm$ 0,24*,**	3,38 $\pm$ 0,53
IL-8/IL-12	118,59 $\pm$ 20,3	107,18 $\pm$ 18,55	60,38 $\pm$ 7,89*,**	84,62 $\pm$ 9,87
MIP-1 $\beta$ /IL-12	21,05 $\pm$ 2,69*	16,09 $\pm$ 0,99*,**	10,85 $\pm$ 0,92**	11,41 $\pm$ 1,06
IL-4/IL-17A	0,026 $\pm$ 0,005*	0,023 $\pm$ 0,0032*	0,028 $\pm$ 0,0021*	0,077 $\pm$ 0,019

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля (без АЗ); \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой сравнения (без АСИТ). АЗ – аллергические заболевания, АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия

В группе детей с поллинозом, не получивших АСИТ, в сравнении с группой контроля отмечено достоверно более высокое значение соотношения IL-1 $\beta$ /IL-4 (95,91 $\pm$ 26,98 и 48,24 $\pm$ 8,64,  $p < 0,05$ ). При этом значение этого соотношения в группах детей, получивших аллерген-специфическую иммунотерапию, не отличалось от соответствующего показателя условно-здоровых детей (47,75 $\pm$ 7,56 и 38,56 $\pm$ 5,13 в сравнении с 48,24 $\pm$ 8,64,  $p > 0,05$ ). В группе детей без аллергенспецифической иммунотерапии и в группе детей, получивших иммунотерапию препаратом Фосталь, отмечены значительно ( $p < 0,05$ ) более высокие значения индексов соотношений IL-1 $\beta$ /INF- $\gamma$ , MIP-1 $\beta$ /INF- $\gamma$ , MIP-1 $\beta$ /IL-4, MIP-1 $\beta$ /IL-10 и MIP-1 $\beta$ /IL-12 в сравнении с группой контроля. Тогда как в группе детей, получивших лечение ВСЭ микст-аллергена пыльцы деревьев, значения указанных соотно-

шений не различались с соответствующими показателями детей, не имеющих АЗ.

Выявлено более высокое значение индекса соотношения IL-8/INF- $\gamma$  в группах детей без АСИТ и после лечения Фосталем в сравнении с группой контроля – 30,4 $\pm$ 4,51 и 31,19 $\pm$ 4,29 в сравнении с 23,29 $\pm$ 1,92,  $p < 0,05$ . При этом в группе детей, получивших лечение ВСЭ, указанный показатель был достоверно ниже значения соответствующего показателя условно-здоровых детей (19,42 $\pm$ 1,48 и 23,29 $\pm$ 1,92,  $p < 0,05$ ).

Отмечено более низкое значение соотношения IL-4/IL-10 у детей с поллинозом, не получивших АСИТ (0,2 $\pm$ 0,027), и в группе детей, получивших иммунотерапию водно-солевым экстрактом пыльцы деревьев (0,204 $\pm$ 0,016), в сравнении с детьми, не имеющими аллергических заболеваний (0,298 $\pm$ 0,041,  $p < 0,05$ ). В группе детей, получивших лечение препаратом Фосталь,

отмечено достоверно более низкое значение индекса соотношения IL-8/IL-4 в сравнении с группой детей без АСИТ и условно-здоровыми детьми —  $893,2 \pm 106,7$  в сравнении с  $1352,2 \pm 195,8$  и  $1217,7 \pm 129,5$ ,  $p < 0,05$ .

При исследовании в пг/мл и мкг/г белка выявлено более высокое значение индекса соотношения IL-1 $\beta$ /IL-12 у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии, не получивших АСИТ, в сравнении с группой контроля (табл. 3 и 4). При этом в группе детей, получивших иммунотерапию препаратом Фосталь, указанный показатель не отличался от показателей условно-здоровых детей, а в группе детей, получивших лечение ВСЭ, этот показатель был значительно ниже в сравнении с детьми, не имеющими аллергопатологии.

## ВЫВОДЫ

1. У детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии, получивших три курса клинически эффективной подкожной иммунотерапии пыльцой деревьев, в периоде ремиссии аллергического заболевания в условиях отсутствия аллергенной нагрузки выявлены более низкие значения индексов соотношений IL-1 $\beta$ /IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ /IL-4, IL-1 $\beta$ /IL-12, MIP-1 $\beta$ /IL-12 (пг/мл), а также IL-1 $\beta$ /IL-4 (мкг/г белка) и IL-1 $\beta$ /IL-12 (в пг/мл и в мкг/г белка) в сравнении с соответствующими показателями детей, не получавших АСИТ.

2. Выявлены различные изменения соотношения цитокинов в назальном секрете в группах детей, получивших подкожную аллерген-специфическую иммунотерапию разными препаратами.

— В группе детей, получивших три курса эффективной иммунотерапии препаратом Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев», отмечены значительно более низкие уровни IL-4, IL-12, IFN- $\gamma$  и IL-10 на фоне более высокого уровня IL-5, а также достоверно более низкое значение индекса соотношения IL-8/IL-4 (в мкг/г белка) в сравнении с соответствующими показателями в группах детей без АСИТ и условно-здоровых детей.

— В группе детей, получивших три курса клинически эффективной иммунотерапии водно-солевым экстрактом микст-аллергена пыльцы деревьев, выявлены достоверно более низкие уровни IL-6, IL-17A и IL-8 на фоне значительно более высокого уровня IL-13, а также достоверно более низкие значения индексов соотношений IL-8/IFN- $\gamma$ , IL-8/IL-10 и IL-1 $\beta$ /IL-10

(пг/мл) в сравнении с показателями условно-здоровых детей.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что после проведения клинически эффективной специфической иммунотерапии пыльцой деревьев с использованием разных препаратов и разных схем введения аллергена, мы выявили разные изменения, произошедшие при взаимодействии цитокинов на уровне местного эпитопа.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения иммунологических процессов, происходящих на местном и системном уровне при использовании различных методов лечебного воздействия, в том числе специфической иммунотерапии, что поможет в выборе оптимального препарата и схемы введения аллергена для достижения наибольшей клинико-иммунологической эффективности.

(Работа выполнена по государственному заданию, № Гос. регистрации АААА-А18-118020690020-1)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орлова Е. Е., Пивень Н. В., Беляева Л. М. Иммуноферментный анализ интерлейкина-4 и интерферона- $\gamma$  при поллинозе у детей// Иммунология. Аллергология. Инфектология. 2002. № 2. С. 66–72. [Orlova E. E., Piven N. V., Belyaeva L. M. Immunosorbent assay of IL-4 and IFN- $\gamma$  in children with hay fever// Immunologiya. Allergologiya. Infektologiya. 2002. № 2. P. 66–72].
2. Просекова Е. В., Деркач В. В., Шестовская Т. Н., Нетесова С. Ю., Иванова Ю. В. Аллергические заболевания у детей: особенности цитокинового и иммунного статуса// Иммунология. 2007. Т. 28. № 3. С. 157–161. [Prosekova E. V., Derkach V. V., Shestovskaya T. N., Netesova S. Y., Ivanova U. V. Allergic diseases in children: features of cytokine and immune status// Immunologia. 2007. Vol. 28. № 3. P. 157–161].
3. Рябова Л. В., Зурочка А. В., Хайдуков С. В., Черешнев В. А. Особенности иммунологических показателей в зависимости от фазы аллергического ринита// Аллергология и иммунология. 2009. Том 10. № 4. С. 469–473. [Ryabova L. V., Zurochka A. V., Khaidukov S. V., Chereshnev V. A. Features immunological parameters depending on the phase of allergic rhinitis// Allergologiya i immunologiya. 2009. Vol. 10. № 4. P. 469–473].
4. Симбирцев А. С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии// Российский аллергологический журнал. 2007. № 1. С. 5–19. [Simbirtsev A. S. Cytokines in the immunopathogenesis and treatment of allergy// Rossiyskiy allergologicheskiy jurnal. 2007. № 1. P. 5–19].
5. Волкова Е. Н., Морозов С. Г., Тарасова М. В., Григорьева А. А., Елистратова И. В. Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных атопическим

- дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 2. С. 26–30. [Volkova E. N., Morozov S. G., Tarasova M. V., Grigorieva A. A., Elistratova I. V. Investigation of the level of circulating cytokines in patients with atopic dermatitis // Herald of Dermatology and Venereology. 2014. № 2. P. 26–30].
6. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on ‘dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy’ / M. A. Calderon, D. Larenas, J. Kleine-Tebbe, [et al.] // Allergy.— 2011.— Vol. 66, № 10.— P. 1345–1359. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21707645>.

## IMPACT OF SUBCUTANEUS ALLERGENSPECIFIC IMMUNOTHERAPY ON THE LEVEL OF CYTOKINES IN NAZAL SECRETIONS OF CHILDREN WITH COMBINED FORMS OF RESPIRATORY POLLENE ALLERGY

© 2018 Yu. N. Emelina<sup>1</sup>, A. V. Zurochka<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Regional Children’s clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia;

<sup>3</sup>South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia

Received: 03.05.2018 Accepted: 11.06.2018

In children with concomitant respiratory forms of pollen allergy after three courses of the subcutaneous immunotherapy in nasal secretions investigated levels of G-CSF, GM-CSF, IL-10, IL-12p70, INF-gamma, IL-13, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, TNF-alpha, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ . Children with combined forms of respiratory allergy to pollen trees in remission of allergic disease at the local epitope (in the nasal mucosa) had signs of chronic inflammatory process with violation of the immune response by increasing the synthesis of pro- and decreased of production anti-inflammatory cytokines and gain of reactions aimed at elimination of the allergen. After the subcutaneous immunotherapy showed reduction index IL-1 $\beta$ /INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ /IL-4, IL-1 $\beta$ /IL-12 and MIP-1 $\beta$ /IL-12.

*Key words:* cytokines, indices of the ratio of cytokines, subcutaneous allergen-specific immunotherapy

### Authors:

**Emelina Yu. N.**, ✉ Allergist-immunologist, Candidate of Medical Sciences, Regional Children’s clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russia.

620149, Ekaterinburg S.Deryabina str. 32, Phone: +7 963 27 07 616, **E-mail:** eyun75@mail.ru;

**Zurochka A. V.**, Professor, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, laboratory “Immunology inflammation” of Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; Professor of the Department «The food and biotechnology», South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia.