

СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 4, 6, 8, 10 В НАЗАЛЬНОМ СМЫВЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РИНОСИНУСИТЕ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Н.В. Тарасова¹, Э.Б. Белан¹, М.В. Соколова³, А.В. Горшенин²

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (Волгоград, Россия)

²ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены токсикологии и профпатологии» ФМБА России (Волгоград, Россия)

³Волгоградская областная клиническая больница №1 (Волгоград, Россия)

Для цитирования: Тарасова Н.В., Белан Э.Б., Соколова М.В., Горшенин А.В. **Содержание интерлейкинов 4, 6, 8, 10 в назальном смыве при хроническом риносинусите у лиц пожилого и старческого возраста.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2024;24(1):20-24.
<https://doi.org/10.35693/AVP568785>

▪ Сведения об авторах

Тарасова Н.В. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой оториноларингологии. <https://orcid.org/0000-0003-1929-5155>

E-mail: tarasova-nv@mail.ru

Белан Э.Б. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии. <https://orcid.org/0000-0003-2674-4289>

E-mail: belan.eleonora@yandex.ru

Соколова М.В. – ассистент кафедры оториноларингологии. <https://orcid.org/0009-0001-5503-2646> E-mail: mulia2585@yandex.ru

Горшенин А.В. – канд. мед. наук, заведующий лабораторией иммунологии. <https://orcid.org/0000-0002-3272-4236>

E-mail: angorshenin@yandex.ru

Получено: 29.08.2023

Одобрено: 20.10.2023

Опубликовано: 03.03.2024

▪ Аннотация

Цель – изучить особенности локальной продукции ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 у лиц пожилого и старческого возраста с хроническим риносинуситом.

Материал и методы. В исследование включены пациенты в возрасте от 45 до 90 лет с подтвержденным диагнозом «хронический риносинусит» в стадии обострения, давшие письменное информированное согласие на исследование. Объем лабораторного обследования включал определение в назальном секрете концентрацию цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Максимальный уровень ИЛ-4 определялся у более молодых лиц (45–59 лет) с хроническим риносинуситом по сравнению с лицами более старшего возраста. Максимальное содержание ИЛ-6 имело место в группе пациентов в возрасте 75–90 лет, при этом уровень цитокина достоверно превышал показатели ИЛ-6 в группе здоровых возрастных пациентов, что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции у пациентов самой старшей группы с хроническим риносинуситом. Уровень цитокина выше 600 пг/мл встречался преимущественно у пациентов с хроническим риносинуситом. Пациенты четвертой группы имели высокие показатели ИЛ-10, и их значения выходили за границы диапазона групп сравнения.

Заключение. Максимальный уровень макрофагально-моноцитарных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) и противовоспалительного ИЛ-10 определяется в назальном смыве у пациентов с хроническим риносинуситом 75–90 лет, наиболее высокие определяемые значения ИЛ-4 характерны для больных 45–59 лет.

▪ **Ключевые слова:** хронический риносинусит; цитокины; пожилой и старческий возраст; назальный секрет.

▪ **Конфликт интересов:** не заявлен.

▪ Список сокращений

ХРС – хронический риносинусит.

THE CONTENT OF INTERLEUKINS 4, 6, 8, 10 IN NASAL LAVAGE FLUID IN CHRONIC RHINOSINUSITIS IN MIDDLE AND OLD AGE PERSONS

Natalya V. Tarasova¹, Eleonora B. Belan¹, Mariya V. Sokolova³, Andrei V. Gorshenin²

¹Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

²Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology (Volgograd, Russia)

³Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1 (Volgograd, Russia)

Citation: Tarasova NV, Belan EB, Sokolova MV, Gorshenin AV. **The content of interleukins 4, 6, 8, 10 in nasal lavage fluid in chronic rhinosinusitis in middle and old age persons.** *Aspirantskiy vestnik Povolzhya.* 2024;24(1):20-24. <https://doi.org/10.35693/AVP568785>

▪ Information about authors

Natalya V. Tarasova – PhD, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology. <https://orcid.org/0000-0003-1929-5155>

E-mail: tarasova-nv@mail.ru

Abstract

Aim – to study the features of local production of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 in middle age and old age persons with chronic rhinosinusitis.

Material and methods. The study included patients aged 45 to 90 years with a confirmed diagnosis of "chronic rhinosinusitis" in the acute stage, who gave written informed consent to the study. The scope of the laboratory examination included determination of the cytokines IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 concentration in nasal secretions by enzyme immunoassay.

Results. The maximum level of IL-4 was registered in younger persons with chronic rhinosinusitis (45–59 years old) compared with older persons. In our study, the maximum content of IL-6 occurred in a group of patients aged 75–90 years, while the cytokine level significantly exceeded IL-6 in a group of healthy age-related patients, which indicates a more pronounced inflammatory reaction in patients of the oldest group with chronic rhinosinusitis. Cytokine levels above 600 pg/ml were found mainly in patients with chronic rhinosinusitis. Patients of group 4 had high IL-10 values going beyond the range of the comparison groups.

Conclusion. The maximum level of macrophage-monocytic cytokines (IL-6 and IL-8) and anti-inflammatory IL-10 was determined in nasal lavage fluid in patients with chronic rhinosinusitis aged 75–90 years, the highest detectable values of IL-4 were characteristic of patients aged 45–59 years.

Keywords: chronic rhinosinusitis; cytokines; middle age and old age; nasal secretions.

Conflict of interest: *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Хронический риносинусит (ХРС) – гетерогенное синоназальное воспалительное заболевание с постоянными симптомами и повторяющимися обострениями, которым страдает около 10% населения во всем мире [1]. Российское эпидемиологическое исследование показало, что заболеваемость ХРС у пациентов после 60 лет почти удвоилась по сравнению с молодыми пациентами в возрасте от 19 до 39 лет [2]. Возрастные изменения слизистой оболочки полости носа (инволютивный иммунодефицит, атрофические изменения и др.) могут оказывать влияние на течение воспалительного процесса, что необходимо учитывать при планировании лечебных интервенций. Несмотря на большой контингент больных и интерес клиницистов, об этиологии, течении и результатах лечения ХРС у пациентов старше 65 лет до сих пор известно мало.

Важную информацию о состоянии слизистой оболочки полости носа дает локальный уровень продукции цитокинов как факторов, генерирующих и модулирующих взаимодействия клеток иммунной системы между собой и с экстраиммунными органами и тканями.

В последнее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости рецидивирующими хроническими формами синуситов, при этом пожилые пациенты потенциально более восприимчивы к ним. У пожилых людей сниженный иммунитет к инфекциям и наличие сопутствующих заболеваний могут привести к более тяжелому клиническому течению хронического риносинусита. Поэтому получение новой информации о патогенетических особенностях процесса, обусловленных возрастными изменениями, будет способствовать оптимизации и индивидуализации лечения каждого конкретного пациента [3].

ЦЕЛЬ

Изучить особенности локальной продукции IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 у лиц пожилого и старческого возраста с ХРС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа является одномоментным обсервационным сравнительным исследованием в параллельных группах и носит прикладной характер. Исследование проводилось на базе оториноларингологического взрослого отделения Волгоградской областной клинической больницы №1, лабораторные исследования выполнены в НИИ гигиены, токсикологии и профпатологии. Работа одобрена локальным этическим комитетом ВолГМУ (протокол ЛЭК №8 от 10.04.2019 г.). В ходе исследования получено информированное согласие пациентов по установленной форме. Работа выполнена при поддержке внутривузовского гранта ВолГМУ № 2127-КО.

Критерии включения в исследование: пациенты в возрасте от 45 до 90 лет с подтвержденным диагнозом «хронический риносинусит» в стадии обострения, давшие письменное информированное согласие на исследование. Диагноз ХРС был установлен в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронического риносинусита [4]. **Критерии исключения:** возраст до 45 лет; аллергический ринит; первичный иммунодефицит; курение; онкологическое заболевание любой системы органов; хронический полипозный риносинусит; острые (обострение хронических) заболевания другой локализации; вакцинация; использование иммунетропных препаратов в течение 3 месяцев до начала исследования.

Из числа пациентов, включенных в исследование (n=112), сформированы следующие группы: первая группа (группа сравнения 1) – пациенты без ХРС в возрасте 60–74 лет (n=17); вторая группа – пациенты без ХРС в возрасте 75–90 лет (n=8); третья группа – пациенты с ХРС в возрасте 60–74 лет (n=23); четвертая группа – пациенты с ХРС в возрасте 75–90 лет (n=32); пятая группа (группа сравнения 2) – пациенты с ХРС в возрасте 45–59 лет (n=32).

Забор материала производили в положении больного сидя с отклоненной назад головой. Для получения смыва в полость носа в оба носовых хода поочередно одноразовым

шприцем вводили по 5 мл теплого стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Промывную жидкость из обоих носовых ходов собирали через воронку в одну стерильную пробирку [5]. Концентрацию цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 (реагенты ООО «Вектор Бест», Новосибирск, Россия) определяли методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Шапиро – Уилка. При непараметрическом распределении показателей использовали медианное значение с интерквартильным размахом (Me [Q1-Q3]). Для оценки достоверности различий между группами использовали критерий Краскела – Уоллиса, для сравнения частот – F-тест (критерий Фишера). Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$. Сравнение групп выполнялось одновременно, поэтому использовался критерий KW.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты приведены в таблице 1.

В целом значимых различий в локальной продукции IL-4 между группами не выявлено. Вместе с тем у 48,8% (46/112) пациентов имел место уровень цитокина ниже порогового уровня. Анализ определяемых значений показал, что максимальный уровень IL-4 определялся у более молодых лиц с ХРС (45–59 лет) по сравнению с лицами более старшего возраста. При этом у пациентов пожилого и старческого возраста вне зависимости от наличия ХРС все значения лежат ниже медианного в первой группе сравнения (5 пг/мл). Напротив, уровень цитокина у пациентов зрелого возраста с ХРС был достоверно выше, чем в третьей и четвертой группах ($p^{3,4,5}=0,039$), при этом значения, превышающие уровень IL-4 пациентов первой и второй групп, составили Me 1,04 [0-12] пг/мл для всех значений и Me 11,4 [5-12,6] пг/мл – для определяемых (выше порогового уровня) значений. У пожилых пациентов показатели выходили за границы диапазона в группе сравнения, в то время как около половины (18 из 32) значений в пятой группе были максимальными.

IL-6 представляет собой ранний провоспалительный цитокин макрофагально-моноцитарного происхождения,

основной функцией которого является индукция острой воспалительной реакции. В нашем исследовании максимальное содержание IL-6 имело место в группе пациентов в возрасте 75–90 лет с ХРС, при этом уровень цитокина достоверно превышал показатели IL-6 в группе возрастных пациентов без ХРС ($p^{2,4}=0,028$), что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции у пациентов самой старшей группы с ХРС. Анализ значений, превышающих пороговый уровень, продемонстрировал ту же закономерность.

IL-8 является неспецифическим маркером хронического воспаления слизистой оболочки полости носа. У больных четвертой группы в назальном секрете имели место максимальные показатели IL-8 (Me 723,04 [590-978,9] пг/мл). Уровень цитокина выше 600 пг/мл встречался преимущественно у пациентов с ХРС (90,9% VS 30,2 %, $p=0,038$ в первой и второй группах сравнения).

При анализе уровня IL-10 оказалось, что более низкие значения были выявлены у больных третьей группы относительно других групп. Пациенты четвертой группы имели высокие показатели IL-10, и их значения выходили за границы диапазона групп сравнения. Неопределяемые значения имели место с сопоставимой частотой.

Таким образом, наше исследование показало, что часто определяемых значений всех цитокинов является сопоставимой во всех группах.

Система провоспалительных цитокинов в нашей работе представлена IL-6 и IL-8. Они имеют преимущественно моноцитарно-макрофагальное происхождение, и им отводится значительная роль в осуществлении реакций врожденного иммунитета и индукции воспалительного процесса.

IL-6, являясь ранним провоспалительным цитокином, помимо индукции синтеза острофазных белков в печени и участия в развитии гипертермической реакции, играет важную роль в процессе ремоделирования тканей, в том числе в повреждении эпителиального барьера и фиброзе. Учитывая наличие возрастных особенностей иммунитета в пожилом и старческом возрасте, представляется целесообразным изучение локальной продукции цитокина при остром воспалительном процессе у лиц различного возраста, а также иммуносенесценции – хронического системного воспаления, называемого «воспалительным

Таблица 1 / Table 1

Уровень цитокинов в назальном смыве у пациентов с ХРС в возрасте 45–90 лет
The level of cytokines in nasal lavage fluid in patients with CRS aged 45–90 years

Показатель, пг/мл	Пороговые значения, пг/мл	1 группа n=17	2 группа n=8	3 группа n=26	4 группа n=36	5 группа n=32	P
IL-4	0,4	1,04 [0-11,9]	0 [0-9,8]	0 [0-5,6]	0 [0-5,9]	0 [0-6,8]	$P^{2,3}=0,045$ $P^{3,4,5}=0,039$
IL-6	0,5	3,2 [0-30,25]	0 [0-38,3]	10,3 [0-224,1]	32,6 [0-736]	7,2 [0-225,1]	$P^{1,4}=0,047$ $P^{2,4}=0,028$
IL-8	2,0	319,02 [140-373,6]	260,7 [179,6-873,6]	252,3 [159,2-592,6]	870,4 [595,4-967,1]	376,4 [160,5-561,9]	$P^{1,4}=0,038$
IL-10	1,0	3,1 [1,25-4,5]	5,4 [0,8-6,6]	2,5 [0,8-5]	19,7 [18,2-21,2]	7,0 [4,7-8,75]	$P^{1,4}=0,049$ $P^{3,4}=0,032$

старением», характеризующегося повышением уровня IL-6 и TNF- α в сыворотке крови с возрастом [6].

Еще одним цитокином моноцитарно-макрофагального происхождения является IL-8, который относится к поздним провоспалительным факторам, выполняя функцию хемоаттрактанта для нейтрофилов и способствуя их рекрутингу в очаг воспаления [7]. Повышение уровня IL-8 может являться признаком нейтрофильного воспаления, хотя известно, что данный цитокин синтезируется макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и другими структурными элементами и может ингибировать продукцию IgE и высвобождение гистамина [8]. Однако наиболее вероятно, что одновременная максимальная продукция как IL-6, так и IL-8 свидетельствует о большей напряженности механизмов врожденного иммунитета (возможно, в связи с ослаблением механизмов приобретенного иммунитета вследствие сенильного иммунодефицита).

Система противовоспалительных цитокинов в настоящей работе представлена IL-4 и IL-10. Хорошо известно, что IL-4 один из основных факторов, регулирующих образование IgE. Цитокин синтезируется Th2-лимфоцитами и другими клетками, принимающими участие в формировании аллергического воспаления (тучные клетки, эозинофилы, базофилы). Его функции заключаются преимущественно в активации и поддержании дифференцировки Т-хелперов в Th2-клетки и миграции Т-лимфоцитов и эозинофилов в очаг аллергической реакции [9]. Учитывая, что в исследование не включались пациенты с аллергическим ринитом, стоит отметить более высокий уровень определяемых значений IL-4 у наиболее молодых пациентов с ХРС по сравнению с таковым у больных 59–74 и 75–90 лет. При этом для пациентов старшей возрастной группы с ХРС (четвертая группа) было характерно повышение не IL-4, а IL-10. Он продуцируется Treg-лимфоцитами, дендритными и другими клетками и является противовоспалительным цитокином с иммуносупрессорной активностью [8]. Его активность связана как с супрессивным влиянием на механизмы приобретенного иммунитета, так и со способностью подавлять функциональную активность макрофагов и нейтрофилов [9].

Чтобы ответить на вопрос, отражают ли полученные нами результаты возрастные особенности иммунного реагирования слизистой у пациентов с ХРС или же для этих групп характерны различные фено(эндо)типы заболевания, необходимо проведение более масштабных исследований, включая морфологические.

Выводы

ХРС у пациентов 75–90 лет характеризуется более высоким уровнем макрофагальных провоспалительных цитокинов (IL-6 и IL-8) и противовоспалительного IL-10

в назальном секрете, для больных 45–59 лет характерны более определяемые значения IL-4.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23:3:1-298. PMID: 22764607
2. Shamkina PA, Krivopalov AA, Ryazantsev SV, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis *Modern problems of science and education.* 2019;3:188. (In Russ.). [Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., и др. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;3:188]. EDN SQUILCY
3. Tataurshchikova NS. Rational pharmacotherapy of the pathologically changed immune system of nasal mucosa in patients presenting with allergic rhinitis. *Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2013;78(5):93-97. (In Russ.). [Татаурщикова Н.С. Рациональная фармакотерапия патологии иммунитета слизистой оболочки носа у больных с аллергическим ринитом. *Вестник оториноларингологии.* 2013;78(5):93-97]. PMID: 24600715
4. *Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and principles of treatment: clinical recommendations.* Ed. by A.S. Lopatin. M., 2014. (In Russ.). [Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения: клинические рекомендации. Под ред. А.С. Лопатина. М., 2014. ISBN 978-5-98811-288-4
5. Tsybikov NN, Egorova EV, Ivanov MO, et al. Coagulating and fibrinolytic properties of nasal secretion in patients with chronic rhinosinusitis. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2018;4:87-93. (In Russ.). [Цыбиков Н.Н., Егорова Е.В., Иванов М.О., и др. Коагулирующие и фибринолитические свойства назального секрета у больных хроническими риносинуситами. *Забайкальский медицинский вестник.* 2018;4:87-93]. https://doi.org/10.52485/19986173_2018_4_87 EDN YSTWMH
6. König K, Klemens C, Haack M, et al. Cytokine patterns in nasal secretion of non-atopic patients distinguish between chronic rhinosinusitis with or without nasal polys. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:19. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0123-3>
7. Otto BA, Wenzel SE. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16(3):270-4. <https://doi.org/10.1097/M00.0b013e3282fb2885>
8. Iraklionova NS, Belan EB. Some features of general hematological parameters and production of cytokines that regulate inflammation in allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergology.* 2021;18(3):35-43. (In Russ.). [Ираклионова Н.С., Белан Э.Б. Некоторые особенности общегематологических показателей и продукции цитокинов, регулирующих воспаление, при аллергическом рините. *Российский аллергологический журнал.* 2021;18(3):35-43]. <https://doi.org/10.36691/RJA1444> EDN LUXDWC
9. Carsuzaa F, Béquignon É, Dufour X, et al. Cytokine Signature and Involvement in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):417. <https://doi.org/10.3390/ijms23010417>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Н.В. Тарасова, Э.Б. Белан – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. М.В. Соколова, А.В. Горшенин – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. N.V. Tarasova, E.B. Belan - was responsible for development of the study concept, provided detailed manuscript editing and critical revision, approved its final version. M.V. Sokolova, A.V. Gorshenin – performed scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.
Автор для переписки Соколова Мария Владимировна Адрес: Волгоградский государственный медицинский университет, площадь Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия, 400066. E-mail: mulia2585@yandex.ru	Corresponding Author Mariya V. Sokolova Address: Volgograd State Medical University, 1 Pavshih Bortsov square, Volgograd, Russia, 400066. E-mail: mulia2585@yandex.ru