

УДК 616-071+616.24+616.12-008.331.1

Н.В.Чернюк

ЗНАЧЕННЯ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ-В У ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНОГО З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Кафедра внутрішньої медицини №1 (зав. – акад. АМН України, проф. Є.М.Нейко)
Івано-Франківського національного медичного університету

Резюме. Комплексний аналіз концентрації трансформуючого фактору росту- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) у сироватці крові і бронхоальвеолярній лаважній рідині (БАЛР) доводить важливу роль цього цитокіну в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), поєднаного з артеріальною гіпертензією (АГ), та перевагу його локальної продукції над системною.

Вступ. Останніми роками продовжується вивчення недостатності імунної системи при бронхолегеневій патології та значення балансу цитокінів, що продукуються Т-клітинами 1-го і 2-го типів. Однак більшість даних суперечливі та не завжди чітко відображають характер порушень імунної регуляції на системному рівні [1, 3]. Набуває актуальності встановлення особливостей функціонування цитокінової мережі в пацієнтів із поєднаною бронхолегеневою та серцево-судинною патологією, зокрема при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) і артеріальній гіпертензії (АГ). Так, АГ у хворих на ХОЗЛ виявляється з частотою 6,8-76,3 % і в середньому становить 34,4 % [2]. Тому продовжується пошук спільних патогенетичних детермінант, що вказують на системність запального процесу в осіб із коморбідною патологією. Поряд із добре вивченими цитокінами (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ТНФа, ІФу) при кожній нозології зокрема, особливо важлива роль в імунорегуляції належить трансформуючому фактору росту- β (TGF- β). Це мультифункціональний цитокін, який регулює процеси проліферації, диференціації та міграції клітин, а також ангиогенез, ремоделювання ендоплазматичного ретикулула, впливаючи на синтез білків позаклітинного матриксу. Нині TGF- β розглядають як важливий чинник індукції хемотаксису макрофагів, Т-лімфоцитів і фіброзу в дихальних шляхах [4, 5, 6]. Водночас кількість досліджень, присвячена вивченню TGF- $\beta 1$ у патогенезі ХОЗЛ та АГ, невелика [7]. У зв'язку з тим, що TGF- $\beta 1$ синтезується переважно в легеневій тканині і є локальними медіаторам, доцільним є вимірювання його рівня в бронхоальвеолярній лаважній рідині (БАЛР) із подальшим встановленням взаємозв'язку з концентрацією TGF- $\beta 1$ у сироватці крові. Тим більше, що порівняльний аналіз цитокінів у природних рідинах і в сироватці крові дозволяє підвищити достовірність результатів, особливо на ранніх стадіях захворювання, та уникнути феномену „прихованого зникнення” цитокіну з крові. Отже, оцінка вмісту TGF- $\beta 1$ у БАЛР характеризує стан імунної системи організму,

Максимальне зростання концентрації TGF- $\beta 1$ зареєстровано в осіб із тяжким перебігом ХОЗЛ і тривалим курсом лікування.

Ключові слова: трансформуючий фактор росту- $\beta 1$, хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія.

тяжкість запального процесу, перехід його на системний рівень, особливо при поліпатіях, та дозволяє оцінити ефективність лікування. У зв'язку з цим набуває актуальності вивчення ролі TGF- $\beta 1$ у патогенезі ХОЗЛ, поєднаного з АГ.

Мета дослідження. Комплексне вивчення концентрацій TGF- $\beta 1$ у БАЛР та сироватці крові у хворих на ХОЗЛ, поєднане з АГ, та встановлення кореляцій із цитологічними показниками БАЛР.

Матеріал і методи. Для реалізації поставленої мети проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження 125 хворих на ХОЗЛ (52 жінки та 73 чоловіки), серед яких 34 пацієнти з АГ II стадії, середній вік $50,71 \pm 5,7$ року. Діагноз встановлювали згідно з рекомендованими критеріями (Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.07 р.). Пацієнти отримували препарати базової терапії залежно від стадії ХОЗЛ. До контрольної групи ввійшли 30 практично здорових людей, відповідних за віком до групи хворих.

Визначення рівня TGF- $\beta 1$ у сироватці крові та БАЛР хворих на ХОЗЛ здійснювалось імуноферментним методом ELISA з використанням набору реагентів BIOSOURCE EUROPE S.A. (Бельгія) -TGF- $\beta 1$ у сандвіч варіанті відповідно до інструкції. БАЛР отримували при фібробронхоскопії за допомогою фіброендоскопа BF-XT40 "Olympus". БАЛР центрифугували протягом 10 хвилин при 800g, надосадову рідину розливали на аліквоти і зберігали за температури -20°C з наступним вивченням TGF- $\beta 1$. Клітинний склад БАЛР досліджували на цитологічних препаратах, зафарбованих за методом Романовського-Гімзи.

Для визначення статистичної значущості (P) зміни від вихідного рівня та кореляцій між показниками використовували комп'ютерну програму „Excel”, що входить до складу пакета Microsoft Office.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведене нами дослідження цитокінового профілю у хворих на ХОЗЛ, поєднане з АГ, показало зростання рівня ІЛ-1 β та ІЛ-17 у сироватці крові порівняно з контролем, залежно від тяжкості захворювання. При цьому максимальне збільшення цих інтерлейкінів зареєстровано при тяжкому перебігу ХОЗЛ, поєднаного з АГ. Серед даної групи

Таблиця

Концентрація трансформуючого фактора росту- $\beta 1$ у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (А) і при поєднанні з артеріальною гіпертензією (Б), $M \pm m$

Стадія ХОЗЛ	Концентрація трансформуючого фактора росту- $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), пг/мл			
	Сироватка крові		Бронхоальвеолярна лаважна рідина	
	А	Б	А	Б
I стадія n=29	8,95 \pm 1,93	9,43 \pm 1,86	11,18 \pm 1,87*•	11,75 \pm 1,58*
II стадія n=57	9,83 \pm 1,87	10,12 \pm 2,27*	12,43 \pm 1,90*•	15,78 \pm 2,11*•
III стадія n=39	14,60 \pm 2,13*	14,81 \pm 1,55*	17,21 \pm 2,21*•	17,89 \pm 2,11*•
Контроль n=30	8,28 \pm 1,23		7,46 \pm 0,97	

Примітка. * – достовірність відмінності від контролю, $p < 0,05$; • – достовірність відмінності між концентрацією в сироватці крові і БАЛР, $p < 0,05$

40 % становили пацієнти зі спадковою обтяженістю до ХОЗЛ та 10 % – як до ХОЗЛ, так і до АГ. Отже, підвищена концентрація прозапальних цитокінів засвідчує значну активність запального процесу при загостренні ХОЗЛ і його прояви на системному рівні, що підтверджується даними літератури [8]. Закономірним продовженням роботи було вивчення концентрації TGF- $\beta 1$ у сироватці крові та БАЛР при ХОЗЛ та поєднаній патології.

Встановлено тенденцію до збільшення рівня TGF- $\beta 1$ у сироватці крові хворих з легким перебігом ХОЗЛ, поєданого з АГ (табл.). Незначне підвищення TGF- $\beta 1$ у цих пацієнтів може вказувати на активацію репараційних процесів на ранній стадії хвороби, що призводить до гіперплазії епітеліальних клітин бронхіального дерева. У БАЛР підвищення концентрації TGF- $\beta 1$ було достовірним у всіх пацієнтів, порівняно з контролем, що вказує на незалежний синтез даного цитокіну в клітинах периферичної крові і легеневої тканини. Порівняльним аналізом результатів цитологічного дослідження БАЛР виявлено десквамативні зміни в слизовій оболонці, що проявлялися появою нормальних і патологічно змінених епітеліоцитів. Встановлено достовірно більше зниження до критичних величин нормальних клітин та зростання дистрофічно змінених (до 14,39 \pm 5,45 %, $p < 0,05$). Окрім цього, серед клітинної популяції БАЛР ідентифікувалися альвеолярні макрофаги з перевагою еухроматинових ядер, що опосередковано засвідчує активацію транскрипційних процесів – першого етапу реалізації спадкової інформації з подальшим синтезом біологічно активних речовин. Серед останніх, ймовірно, експресуються гени TGF- $\beta 1$.

Оскільки під впливом мікробних стимулів макрофаги синтезують різноманітні хемоатрактанти для нейтрофілів, між зростанням кількості цих клітин існує логічний взаємозв'язок. Окрім того, у хворих при загостренні ХОЗЛ нами виявлено позитивні кореляції між показниками функціональної активності макрофагів та кількістю лімфоцитів ($r = 0,31$, $p < 0,05$).

Послідовне статистично значуще зростання концентрації TGF- $\beta 1$ зареєстровано при II і III ста-

діях ХОЗЛ як у сироватці крові, так і в БАЛР. Окрім того, показники цього цитокіну в БАЛР достовірно перевищували такі в сироватці крові: у випадку ХОЗЛ – в 1,26 і 1,18 рази, а при поєднаній патології – в 1,56 і 1,2 рази. Необхідно зазначити, що у всіх пацієнтів із тяжким перебігом ХОЗЛ відмінності досліджуваного показника в БАЛР, порівняно із сироваткою крові, менші, ніж при II стадії. Істотне зростання концентрації TGF- $\beta 1$ при III стадії ХОЗЛ сприяє апоптозу, сповільнює здатність до фагоцитарного очищення дихальних шляхів та призводить до порушення архітектоники легеневої тканини. При цитологічному дослідженні БАЛР у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ ідентифіковано найбільшу кількість нейтрофілів (52,08 \pm 1,48 проти 43,98 \pm 5,62 % при I стадії), що може підтверджувати хемоатрактантну дію TGF- $\beta 1$ щодо нейтрофілів. Незначне зменшення кількості макрофагів у випадку тяжкого перебігу ХОЗЛ також може сприяти апоптозу та призводити до пролонгації запального процесу. У двох пацієнтів із тривалим стажем куріння та спадковою схильністю до ХОЗЛ і АГ інтенсивність продукції цитокіну в БАЛР досягала 27,6 і 31,1 пг/мл і корелювала з кількістю нейтрофілів та альвеолярних макрофагів (відповідно $r = 0,41$ і 0,51; $p < 0,05$).

Узагальнення результатів і зіставлення з даними літератури дозволяють висловити припущення про ключову роль TGF- $\beta 1$ у патогенезі ХОЗЛ і АГ: формуванні і підтриманні запального процесу, посиленні ангиогенезу та ремоделюванні легеневої тканини [4]. Заслужують на увагу дані про двофазність ефектів (стимуляція / інгібіція) TGF- $\beta 1$ залежно від його концентрації та модулювальної дії інших ендогенних чинників.

Таким чином, TGF- β розглядається як плейотропний фактор росту, ключовий цитокін, що впливає на розвиток і прогресування ХОЗЛ та відображає активність запального процесу, ступінь пошкодження легеневої паренхіми та ремоделювання легеневої тканини.

Висновки

1. Комплексне вивчення вмісту TGF- $\beta 1$ у сироватці крові і бронхоальвеолярній рідині доводить

важливу роль цього цитокину в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень поєднаного з артеріальною гіпертензією

2. Визначення TGF- β 1 може слугувати додатковим маркером ступеня тяжкості запального процесу, фіброзних змін у легеневій тканині, особливо при спадковій схильності до хронічного обструктивного захворювання легень і артеріальної гіпертензії.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні динаміки цитокинового статусу у хворих з поєднаною патологією (хронічного обструктивного захворювання легень і артеріальної гіпертензії).

Література

1. Баланс цитокинов и изменения в иммунном статусе у больных хроническим бронхитом / Н.Ю.Соловьева, Ю.А. Сенникова, Л.В. Гришина [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2002. – № 11. – С. 94-99.
2. Задиоченко В.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В.С.Задиоченко, Т.В.Адашева, В.Е.Шилова // Рус. мед. ж. – 2003. – № 9. – С. 535-538.
3. Система цитокинов и болезни органов дыхания / Б.И.Гельцер, Е.В.Маркелова, Е.В.Просекова [и др.] // Терапевт. арх. – 2002. – № 11. – С. 94-99.
4. Уровень TGF- β в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.А.Суркова, Н.А.Кузубова, Т.П.Сесь [и др.] // Мед. иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 93-98.
5. Barnes P. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P.Barnes // Pharmacol. Rev. – 2004. – Vol. 56. – P. 515-548.
6. Camoretti-Mercado B. Transforming Growth Factor β 1 and disorders of the lung / B.Camoretti-Mercado, J.Solway // Cell Biochem. Biophys. – 2005. – Vol. 43. – P. 131-148.
7. Decreased macrophage release of TGF- β and TIMP – 1 in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A.Pons, J.Sauleda, A.Noguera // Eur. Resp. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 60-66.
8. Linden A. Neutrophils, interleukin-17 and lung disease / A.Linden, M.Laan, G.Anderson // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 25. – P. 159-172.

ЗНАЧЕНИЕ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- β В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.В.Чернюк

Резюме. Комплексный анализ концентрации трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) в сыворотке крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛП) доказывает важную роль этого цитокина в патогенезе хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) сочетанного с артериальной гипертензией (АГ) и преимущество его локальной продукции над системной. Максимальный рост концентрации TGF- β 1 зарегистрирован у больных с тяжелым течением ХОЗЛ и длительным курением.

Ключевые слова: трансформирующий фактор роста- β 1, хроническое обструктивное заболевание легких, артериальная гипертензия.

THE VALUE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β IN THE PROGRESSION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.V.Cherniuk

Abstract. A complex analysis of the concentrations of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in the blood serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) proves the important role of this cytokine in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with arterial hypertension (AH) and an advantage of its local production over the systemic one. A maximal increase of the concentration of TGF- β 1 in patients with a severe course of COPD and long term experience of smoking has been registered.

Key words: transforming growth factor β 1, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension.

National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. О.І.Волошин

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №3.–P.100-102

Надійшла до редакції 29.05.2009 року