

УДК 616.248-053]: 577.214+612.112

В.М. Дудник, О.В. Булаченко, О.В. Куцак

Патогенетичні особливості контролю бронхіальної астми в дітей шкільного віку залежно від вмісту ядерно-транскрипційного фактора NF-κB та інтерлейкінів 4, 6 у сироватці крові (огляд літератури)

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.3(75):104-107; doi 10.15574/PP.2018.75.104

В огляді літератури розглянуто роботи про патогенетичні механізми прозапального (ІЛ-6), протизапального (ІЛ-4) інтерлейкінів та ядерно-транскрипційного фактора (ЯТФ) NF-κB у дітей, що свідчить про провідну роль їх взаємодії в регуляції активності хронічного запального процесу низької інтенсивності, якою є бронхіальна астма. На нашу думку, вивчення та аналіз сучасних літературних джерел дасть змогу уточнити патогенетичні особливості розвитку та контролю бронхіальної астми, формування клінічного перебігу захворювання, розробити ряд заходів щодо попередження цієї патології та сприяти адекватній терапії, що, своєю чергою, приведе до зменшення медикаментозного навантаження на дитячий організм.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, ядерно-транскрипційний фактор (NF-κB), інтерлейкіни 4, 6.

Pathogenetic features of the bronchial asthma control in school-aged children, depending upon the nuclear transcription factor NF-κB and interleukins 4, 6 serum levels (a literature review)

V.M. Dudnyk, O.V. Bulavenko, O.V. Kutsak

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

In a literature review describes the works that deal with the pathogenetic mechanisms of proinflammatory (IL-6), anti-inflammatory (IL-4) interleukins and nuclear transcription factor (NF-κB) in children, which give evidences of the leading role of their interaction in the activity regulation of low-intensity chronic inflammatory process that is bronchial asthma. In our opinion, the study and analysis of current literature sources will clarify the pathogenetic features of the bronchial asthma development and control, clinical course formation, development of a variety of measures to prevent this pathology and contribute toward the adequate therapy that, in turn, will lead to a drug load reduction on the children's body.

Key words: bronchial asthma, children, nuclear transcription factor (NF-κB), interleukins 4, 6.

Патогенетические особенности контроля бронхиальной астмы у детей школьного возраста в зависимости от содержания ядерно-транскрипционного фактора NF-κB и интерлейкинов 4, 6 в сыворотке крови (обзор литературы)

В.М. Дудник, О.В. Булаченко, О.В. Куцак

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

В обзоре литературы рассмотрены работы о патогенетических механизмах провоспалительного (ИЛ-6), противовоспалительного (ИЛ-4) интерлейкина и ядерно-транскрипционного фактора (ЯТФ) NF-κB у детей, что свидетельствует о ведущей роли их взаимодействия в регуляции активности хронического воспалительного процесса низкой интенсивности, которой является бронхиальная астма. По нашему мнению, изучение и анализ современных литературных источников позволяет уточнить патогенетические особенности развития и контроля бронхиальной астмы, формирования клинического течения заболевания, разработать ряд мероприятий по предупреждению этой патологии и способствовать адекватной терапии, что, в свою очередь, приведет к уменьшению медикаментозной нагрузки на детский организм.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, ядерно-транскрипционный фактор (NF-κB), интерлейкины 4, 6.

Вступ

Проблема алергічних захворювань у дітей є надзвичайно актуальною через медико-соціальну значущість. За оцінками Всесвітньої організації алергії (WAO), поширеність алергії становить 10–40% [25]. Згідно з прогнозом Європейської академії алергії та клінічної імунології (ЕААСІ, 2016), до 2025 р. хронічні алергічні захворювання спостерігатимуться у 50% населення Європейського Союзу [21, 30].

Слід зазначити, що формування бронхіальної астми (БА) як хронічного запального процесу відбувається в дітей за наявності генетично детермінованої атопії та бронхіальної гіперчутливості [8, 17]. Алергічні захворювання роз-

виваються внаслідок дисрегуляції та дисбалансу вродженої та адаптивної імунної відповіді, що порушується у хворих дітей з БА [8, 17]. У патогенезі атопічних захворювань відмічається генетично-середовищна взаємодія, при цьому здійснюється взаємний вплив поліморфних варіантів генів та факторів зовнішнього середовища, а також суттєвий вплив імунної системи на розвиток БА [17].

Вивчення сучасних механізмів розвитку та патогенезу БА дасть змогу визначити предиктори формування БА в дітей, а це, своєю чергою, допоможе встановити вірогідність її виникнення та провести ранню діагностику захворювання [19]. Таким чином, аналіз числен-

них досліджень щодо факторів ризику БА в дітей свідчить про багатофакторність і відсутність надійних монопредикторів розвитку захворювання. Це ускладнює прогнозування виникнення БА, а суперечливість існуючих даних вказує на необхідність проведення подальших наукових досліджень щодо вивчення особливостей формування цієї патології в дітей [1, 3, 10].

Науковці зазначають, що БА являє собою типовий спосіб реалізації різнобічних патогенетичних процесів, активованих факторами зовнішнього середовища при взаємодії з генами-кандидатами atopії [15]. Слід зауважити, що генетична схильність до алергії може реалізовуватися не лише на етапі імунної регуляції (безпосередньо включає прозапальні цитокіни ІЛ-4 та ІЛ-6, ядерно-транскрипційний фактор — ЯТФ NF-κB), а також підвищує проникність слизових оболонок до алергенів, гіперпродукцію медіаторів алергії [17].

Обговорення

Таким чином, розглядаючи етіологічні та патогенетичні особливості бронхіальної астми, можна згадати біологічні елементи імунітету. Цитокіни — клас біологічно активних невеликих пептидів та білків (8–30 кДа), що регулюють міжклітинні та міжсистемні взаємодії в організмі, включаючи стимуляцію або пригнічення росту клітин, диференціацію, функціональну активність й апоптоз, а також забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної та нервової систем у нормальних умовах та відповідь на патологічні дії [9, 28]. Цитокіни активні в дуже низьких концентраціях. Їх біологічний ефект на клітини реалізується через взаємодію зі специфічним рецептором, локалізованим на клітинній мембрані [21, 25]. Сукупність цитокінів, що вивільняються під час реалізації імунної відповіді, складає так званий «цитокіновий каскад» [20, 27].

Групування цитокінів за механізмом біологічної дії дає змогу розподілити їх на такі групи:

- прозапальні, що забезпечують мобілізацію запальної відповіді (інтерлейкіни (ІЛ-6, ІЛ-1β), фактор некрозу пухлини альфа (TNF-α));
- протизапальні, що обмежують розвиток запалення (ІЛ-4);
- регулятори клітинного та гуморального імунітету — природного або специфічного, що мають власні ефекторні функції (протівірусні, цитотоксичні) [5, 12].

Умовно виділяють цитокіни першого покоління (так звані доімунні цитокіни), що проду-

куються клітинами природженої резистентності, і цитокіни другого покоління — продукти секреторної активності імунокомпетентних клітин [29]. Антигенна стимуляція призводить до секреції цитокінів першого покоління (ІЛ-1β і ІЛ-6), які індукують біосинтез ІЛ-2, що виступає у ролі центрального регуляторного цитокіну, а також ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5 та інтерферону (цитокінів другого покоління) [24].

Своєю чергою, вивільнені цитокіни другого покоління чинять коригувальний вплив на біосинтез ранніх цитокінів. Такий принцип дії дає змогу залучити до імунної відповіді постійно зростаючу кількість клітин [21]. Цитокіни виявляють свою дію шляхом впливу на рецептори мембран клітин-мішеней. У процесі росту і диференціювання клітин крові, а також під час імунної відповіді відбувається модуляція (індукція, посилення, послаблення) експресії цитокінових рецепторів, у зв'язку з чим на різних стадіях змінюється чутливість клітин-мішеней до дії певних цитокінів [21, 27]. Модуляторами експресії таких рецепторів часто слугують самі цитокіни, причому в деяких випадках цитокінів здатний змінювати експресію власного рецептора.

З літературних джерел відомо, що на початку запальних процесів зростає рівень як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, а пізніше найчастіше вміст у крові прозапальних цитокінів може знижуватися, що свідчить про порушення рівноваги між про- та протизапальними цитокінами. Патогенетичний баланс між про- та протизапальними цитокінами має вирішальне значення у визначенні перебігу хвороби [5, 14, 23]. Саме баланс прозапальних та протизапальних цитокінів впливає на клінічну картину, перебіг захворювання, імунорегуляторні й ефекторні імунні механізми [2, 29].

Збільшення продукції прозапальних цитокінів чи дисбаланс співвідношення опозиційних пулів відіграє важливу роль у патогенезі БА за рахунок підсилення агрегації лейкоцитів до судинного епітелію, стимуляції його прокоагулянтної активності, залучення до зони запалення ефекторних клітин, що посилює патоімунний процес і призводить до цитокіноопосередкованого ураження легень [22, 27].

Цитокіни мають вагоме значення в патогенезі розвитку atopічної БА в дітей. Відповідно до існуючого підходу до патогенезу БА останню розглядають як генетично детерміноване захворювання з імунним та неімунним механізмами розвитку гіперчутливості бронхів. Під час

активації імуннокомпетентних клітин продукується значна кількість про- та протизапальних цитокінів, що є медіаторами запальної реакції та/або підсилюють чи лімітують її [20, 22]. Цитокіни спричиняють розвиток пізньої фази алергічної відповіді, що виявляється хронічним запаленням. Їх функції багато в чому взаємозалежні, але про перебіг запального процесу можна робити висновок з огляду на рівень як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, що відіграють провідну роль у його розвитку. До найбільш виражених цитокінів належать ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-13 та інші, які посилюють запальну реакцію [14].

Одними з найважливіших медіаторів гострої фази запалення є ІЛ-6. За різноманітням клітинних джерел продукції та мішеней біологічної дії ІЛ-6 є одним із найбільш активних цитокінів, що беруть участь у реалізації імунної відповіді та запальної реакції [2, 10]. ІЛ-6 продукується активованими моноцитами або макрофагами, ендотеліальними клітинами, фібробластами, активованими Т-клітинами, а також клітинами, які не є імунітами [3, 11].

З наведеного вище, цитокіни відіграють важливу роль у патогенезі БА, а також є лігандами ЯТФ NF-κB [13].

На сьогодні встановлено ключову роль ЯТФ NF-κB у патогенезі багатьох захворювань [13, 20, 22]. Слід зазначити, що очевидним є генетично зумовлена активність клітин імунної відповіді та медіаторів запалення в сироватці крові, а також встановлено ключову роль цього фактора в патогенезі atopічної БА [6]. Пригнічення активації NF-κB розглядають як важливу стратегію для терапевтичних впливів. Слід зазначити, що пригнічення NF-κB може як послаблювати запалення та імунні реакції, так і посилювати клітинну загибель, оскільки цей фактор призводить до експресії ряду молекул, що сприяють виживанню клітин [13, 23]. Подібні дослідження при БА в дітей, зокрема, визначення цитокінів та інших прозапальних молекул, експресія яких регулюється NF-κB, у літературних джерелах висвітлені поодинокі [7, 26, 32].

Ядерно-транскрипційні фактори регулюють експресію білків, характерних для розвитку та перебігу БА, у тому числі інтерлейкінів, IgE, а також проліферацію ключових клітин БА — еозинофілів, В-лімфоцитів, Т-хелперів. До теперішнього часу роль багатьох факторів ідентифікована, однак внесок деяких елементів цих транскрипційних факторів у розвитку

і перебігу БА вивчені недостатньо, особливо в дітей [12].

Вважається, що NF-κB може активуватися великою кількістю внутрішньоклітинних шляхів, індукованих запальними цитокінами, окисленими ліпідами, факторами, присутніми в атероматозних бляшках, що призводить до запуску наступної швидкої активації безлічі генів, що робить NF-κB основним елементом фізіологічних та патологічних процесів [27]. Родина ЯТФ NF-κB регулює різноманітні біологічні процеси, зокрема, численні аспекти функціонування імунної системи [21, 28].

Визначено, що NF-κB стимулює експресію генів-мішеней, які опосередковують клітинну проліферацію, забезпечують звільнення антимікробних молекул та цитокінів для активації імунної відповіді [26, 27]. Така властивість дає змогу NF-κB прямо чи опосередковано контролювати біологічно важливі функції клітині, у тому числі класичну імунну відповідь [19, 22].

Дослідженнями доведено, що NF-κB існує як мультигенне сімейство протеїнів, яке може формувати стабільні гомо- та гетеродімерні комплекси, що різняться ДНК-зв'язуючою специфічністю та активаційним транскрипційним потенціалом [19, 25, 31].

У клітинах наразі ідентифіковано 5 протеїнів: Rel A (p65), c-Rel, Rel B, NF-κB1 (p50 та його прекурсор p105), NF-κB2 (p52 та його прекурсор p100), які за трансактиваційним потенціалом можна розділити на два класи [18, 19]. До першого класу належать NF-κB1 (p50/p105) та NF-κB2 (p52/p100), до другого — Rel A (p65), Rel B та C-Rel.

Відомо, що ЯТФ NF-κB відіграє важливу роль у клітинній проліферації, апоптозі, запальних та аутоімунних реакціях, оскільки він регулює експресію генів, залучених до цих процесів [4, 7].

Сигнальні каскади активації NF-κB розділяють на канонічний (класичний) та неканонічний (альтернативний) шляхи. За класичним сигнальним шляхом NF-κB активується прозапальними цитокінами, патоген-асоційованими молекулами, антигенними рецепторами, генотоксичними агентами, радіацією [4, 7, 32], що призводить до збільшення транскрипції генів, які кодують хемокіни, цитокіни, молекули адгезії, інгібітори та медіатори апоптозу.

Альтернативний сигнальний каскад ініціюється набором цитокінів суперсімейства ФНП — лімфотоксином b (LTβ), фактором активації В-клітин (BAFF), CD40 лігандами, під дією

вірусів (вірус Т-клітинної лейкемії людини) [20, 22, 29].

Активация неканонічного сигнального шляху NF-κB залучає різні сигнальні молекули та призводить до переважної активації димеру p52/RelB [2, 9, 27]. Активний димер NF-κB транслокується до ядра та активує експресію генів, які беруть участь у підтримці та розвитку патологічного процесу, а також дозрівання та виживання В-клітин [12, 17, 27].

Результати досліджень останніх десятиліть дозволяють розглядати ЯТФ NF-κB як самостійний інтерфейс між факторами зовнішнього та внутрішнього середовища, а також регулювальним внутрішньоклітинним метаболізмом [14]. Слід зазначити, що БА — це захворювання, в основі якого лежить хронічне, алергічне запалення бронхів за участю ряду

клітин та медіаторів запалення. Розвиток БА відбувається внаслідок дисрегуляції та дисбалансу вродженої та адаптивної імунної відповіді, яка порушується у хворих дітей [16, 25, 32].

Наукові дослідники та вчені наголошують на необхідності визначення патогенетичних механізмів розвитку БА в дітей шкільного віку, форми захворювання, тяжкості перебігу, особливостей контролю та клініко-патогенетичних варіантів захворювання [26].

Висновки

Перспективно для вирішення можливості досягнення контролю захворювання є визначення комплексу факторів, що впливають на нього, серед яких вагоме значення має аналіз вмісту NF-κB та ІЛ-4, ІЛ-6.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин ИИ, Тюменцева ЕС. (2010). Генетика atopических болезней у детей. Вестник Российской академии медицинских наук. 4: 15—22.
2. Блюм НЕ, Антонов АР, Асадуллина РР и др. (2016). Рос. мед. журн. 14 (22): 34—39.
3. Геппе НА. (2013). Бронхиальная астма у детей: вопросы дефиниций и тактики ведения. Фарматека. 1: 61—66.
4. Головач ЮО. (2017). Ядерный фактор κB (NF-κB) как важный патогенетический фактор и новая мишень в лечении ревматических заболеваний. Рациональная фармакотерапия. 3: 46—51.
5. Горбась ВА, Сміян ОІ. (2015). Роль прозапального (ІЛ-8) та протизапального (ІЛ-4) інтерлейкіну в активності запального процесу при бронхолегеневій патології в дітей шкільного віку. Здоров'я ребенка. Клінічна Педіатрія. 5 (20): 74—77.
6. Дудник ВМ, Куцак ОВ. (2018). Вміст інтерлейкінів 4 та 6 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання. Перинатологія та Педіатрія. 2 (74): 79—83.
7. Дудник ВМ, Куцак ОВ. (2018). Вміст ядерно-транскрипційного фактору NF-κB в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання. Современная Педіатрія. 3 (91): 8—11.
8. Кривоустов СП. (2017). Патогенетичне значення блокувальних Н1-рецепторів при поширених захворюваннях у дітей. Здоров'я України. 5: 11—18.
9. Крючко ТО, Вовк ЮА, Ткаченко ОЯ. (2012). Особенности манифестации и клинического течения atopической бронхиальной астмы у детей с генетическим полиморфизмом Toll-подобного рецептора 4. Перинатология и педиатрия. 4: 76—79.
10. Крючко ТО. (2013). Підхід до лікування бронхіальної астми у дітей з обтяженим генетичним анамнезом. Здоров'я України. Педіатрія. 4: 41—49.
11. Лисенко СА, Кіркільевський СІ. (2012). Зміни вмісту прозапальних цитокінів у крові хворих на рак легень під впливом спеціального лікування. Опухоли органів грудної порожнини. 8 (4): 22—26.
12. Майданник ВГ, Сміян ОІ. (2017). Бронхіальна астма у дітей. Навчальний посібник. Київ: 11—14.
13. Расин МС, Кайдашев ИП. (2014). Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы). Український медичний часопис. 1 (99): 17—21.
14. Серебренникова СН, Семинский ИЖ. (2013). Роль цитокінів в запальному процесі. Сиб. мед. журн. 6: 8—12.
15. Уманець ТР, Лапшин ВФ. (2013). Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей. Здоров'я України. 5: 12—13.
16. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної діагностики. Бронхіальна астма у дітей. Наказ МОЗ України № 868 (2013).
17. Accordini S, Corsico AG, Braggion M et al. (2013). The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. Int Arch Allergy Immunol. 160: 93—101.
18. Burney PG, Hooper R. (2013). Forced vital capacity, airway obstruction and survival in a general population sample from the USA. Thorax. 66: 49—54.
19. Chung KF, Adcock IM. (2013). How variability in clinical phenotypes should guide research into disease mechanisms in asthma. Ann Am Thorac Soc. 10: S109—S117.
20. Chung KF, Barnes PJ. (2010). Cytokines in asthma. Thorax. 54: 825—857.
21. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 43: 343—373.
22. Erle DJ, Sheppard D. (2014, June). The cell biology of asthma. J Cell Biol. 205 (5): 621—631.
23. Ghazizadeh M. (2017). Essential role of IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. J. Nippon. Med. Sch., 74 (1): 11—22.
24. Gibeon D, Menzies-Gow AN. (2012). Targeting Interleukins to Treat Severe Asthma, Expert Rev Resp Med. 6 (4): 423—429.
25. Global Asthma Network Global asthma report. (2014). Global burden of disease due to asthma. Retrieved from <http://www.globalasthma-report.org/burden/burden.php>. Accessed July 29, 2015.
26. Haldar P, Pavord I.D, Shaw DE et al. (2013). Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 178: 218—224.
27. Holgate ST. (2012). Innate and adaptive immune responses in asthma. Nat Med. 18: 673—683.
28. Idzerda RL, March CJ, Mosley B, Lyman SD, Bos TV, Gimpel SD, Din WS, Grabstein KH, Widmer MB, Park LS, Cosman D, Beckmann MP. (2012). Human interleukin 4 receptor confers biological responsiveness and defines a novel receptor superfamily. J. Exp. Med. 171: 861—873.
29. Lambrecht BN, Hammad HO. (2014). Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization. J Allergy Clin Immunol. 134: 499—507.
30. Leung JM, Sin DD. (2013). Biomarkers in airway diseases. Canadian Respiratory Journal. 20 (3): 180—182.
31. Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao X-Q, Gao P-S, Arinobu Y, Enomoto T, Kawai M, Sasaki S, Dake Y, Hamasaki N, Shirakawa T, Hopkin JM. (2010). Ile50Val variant of IL4R? upregulates IgE synthesis and associates with atopical asthma. Nature Genetics. 19: 119—120.
32. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH et al. (2012). International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy. 67 (8): 976—997.

Сведения об авторах:

Дудник Вероника Михайловна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені Н.І. Пирогова. Адрес: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56.

Булаченко Ольга Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 Вінницького НМУ імені Н.І. Пирогова. Адрес: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56.

Куцак Олеся Владимировна — аспирант каф. педіатрії №2 ВНМУ імені Н.І. Пирогова. Адрес: г. Вінниця, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 13.06.2018 г.; принята в печать 10.09.2018 г.