

## Клінічні дослідження

УДК: 616.9-084-085.371

### ЦИТОКІНОВА РЕАКЦІЯ ОРГАНІЗМУ У ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

*А. Ю. Волянський*

ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків, Україна

Виявлено, що за імунізації вакциною будь-якого типу (бактеріальною, вірусною, молекулярною або корпускулярною, комплексною або монопрепаратом) формування напруженого довготривалого вакцинального імунітету супроводжується підвищеною продукцією та вмістом у сироватці крові пацієнтів у перший поствакцинальний місяць основних імунорегуляторних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-15, ІЛ-21), які є важливими факторами активації лімфоцитів, кооперативної взаємодії між клітинами, що подають антиген, Т- та В-клітинами, визрівання В-лімфоцитів та формування клітин імунологічної пам'яті.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вакцинальний імунітет, продукція цитокінів

### ЦИТОКИНОВАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА В ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

*А. Ю. Волянский*

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Обнаружено, что при иммунизации вакциной любого типа (бактериальной, вирусной, молекулярной или корпускулярной, комплексной или монопрепаратом) формирование напряженного продолжительного вакцинального иммунитета сопровождается повышенной продукцией и содержанием в сыворотке крови пациентов во время первого поствакцинального месяца основных иммунорегуляторных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-15, ИЛ-21), являющихся важными факторами активации, кооперативного взаимодействия антигенпредставляющих клеток, Т- и В-лимфоцитов, созревания В-лимфоцитов и формирования клеток иммунологической памяти.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вакцинальный иммунитет, продукция цитокинов

### THE ORGANISM CYTOKINIC REACTION IN POSTVACCINAL PERIOD

*A. Yu. Volyanskiy*

State establishment «I. I. Mechnycov Institute of Microbiology and Immunology of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

The formation of strained and long immunity associated with high production and maintenance of the primary immunoregulatory cytokines (IL1, IL-2, IL-15, IL-21) in blood serum of patients in the first month later on immunization by any vaccine type (bacterial, viral, molecular or corpuscular, complex or monovaccine) as was founded. This cytokines are important factors of the activation, co-operative interaction between antigen-presenting cells, T- and B-lymphocytes, B-lymphocytes maturation and formation of immunologic memory cells.

**KEY WORDS:** vaccinal immunity, cytokinic production

На теперішній час захворюваність і смертність від інфекційних та неінфекційних хронічних соматичних хвороб у світі потребує постійного удосконалення вакцинопрофілактики. Це диктується неухильним зростанням числа захворювань у щеплених,

підвищенням частоти дитячих інфекцій у осіб, старших за 18 років, збільшенням числа ускладнень після перенесених захворювань, швидким згасанням вакцинального імунітету з віком, проблематичністю створення напруженого імунітету у літніх осіб.

Ефективна боротьба з інфекціями потребує не тільки документального 95 %-го охоплення вакцинацією, але і фактичного досягнення захищеності від інфекцій більше 95 % населення, оскільки слабкий імунітет і вразливість до інфекційних захворювань створює нішу для циркуляції збудників і слугує джерелом розвитку епідемій та пандемій [1, 2].

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває питання підвищення ефективності вакцинопрофілактики, що має бути досягнуто шляхом конструювання високоімуногенних та нереактогенних багатокомпонентних вакцинних препаратів, а також примусового включення імунних регуляторних механізмів у формування повноцінного довготривалого поствакцинального імунітету. На шляху його вирішення уявляється важливим вивчення поствакцинального процесу, який охоплює всі регуляторні системи організму, а також характеру імунних перебудов у поствакцинальному періоді в залежності від компонентності та властивостей антигенів вакцинних препаратів.

Виходячи з цього, *метою* даного дослідження було встановлення зв'язку між рівнем поствакцинальних антитіл (АТ), тривалістю їх перебування у крові та цитокиновою реакцією організму при щепленнях різними типами вакцин.

Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України» «Дослідження впливу функціональних порушень тиреоїдного статусу організму на антитілогенез за умов вакцинації в експерименті», № держреєстрації 0105U001109, та «Взаємозв'язок імуногенності актуальних протигрипозних вакцин з особливостями їх нуклеопротеїдного складу», № держреєстрації 0110U001418.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктом дослідження була сироватка крові 4-х основних груп пацієнтів, імунованих різними типами вакцин: дифтерійно-правцевим анатоксином (АДП) (18-річні підлітки, щеплені раніше за віком — 40 осіб), вакциною проти кору (діти віком 6 років, щеплені раніше віком 12 місяців — 46 осіб), протистафілококовою вакциною (молоді люди віком 20–24 років — 50 осіб), грипозною вакциною «Інфлювак» в період епідемічного підйому захворюваності на грип (вересень-жовтень) (молоді люди віком 20–25 років — 100 осіб). Всі пацієнти були включені до протоколу досліджень поствакцинальних реакцій і ускладнень після щеплень не мали.

Вивчення вмісту специфічних АТ у сироватці крові вакцинованих пацієнтів проводилося за 1 міс., 6 міс. та 1 рік після введення препаратів. Дослідження вмісту цитокинів у сироватці крові щеплених пацієнтів здійснювалося через 7 днів, 1 міс., 3 міс. та 1 рік після вакцинації.

Рівень напруженості протидифтерійного та протиправцевого імунітету визначався в РПГА з використанням еритроцитарних діагностикумів (дифтерійного та правцевого) антигенних рідких (АТВТ «Біомед» імені І. І. Мечникова, Москва, Росія). Захисним для дифтерії вважався титр 1:40 (при активності діагностикуму 1:3200) і вищий, для правця — 1:20 (при активності діагностикуму 1:1280) і вищий. Рівень напруженості протикорового імунітету визначався за допомогою твердофазного ІФА з використанням тест-систем «Векто-корь-IgG-стрип» (с. Кольцове Новосибірської обл., Росія) та НДІЕМ ім. Пастера (СПб, Росія). Титр антистафілококових антитіл вивчали в РПГА згідно з інструкцією до набору.

Рівень протигрипозних АТ до гемаглютиніну вірусу А (H1N1) визначали у РГГА (реакції гальмування гемаглютинації) [3]. Титр антитіл до вірусів грипу А (H3N2) та В не визначали, оскільки у більшості досліджуваних осіб (73 та 86 % відповідно) він до вакцинації визначався у захисних кількостях — > 1:40. Питома вага осіб, які до вакцинації мали АТ до вірусу грипу А (H1N1) у захисному титрі (1:40), становила 21 %.

З метою видалення неспецифічних інгібіторів гемаглютинації, які можуть міститися у досліджуваних сироватках, перед здійсненням аналізу всі зразки оброблялися нейрамінідазою холерних вібріонів, що, не впливаючи на специфічні антитіла, руйнує інгібітори гемаглютинації до вірусів А у сироватках людини і тварин.

Після видалення неспецифічних інгібіторів готували двократні розведення сироваток у ямках плексигласового планшету, починаючи з 1:10 до 1:640 і вище в об'ємі 0,2 мл. До кожного розведення сироватки додавали 0,2 мл робочої дози антигену (4 АО). Суміш перемішували у шейкері при кімнатній температурі і залишали при  $T = 20 \pm 2^\circ\text{C}$  на 30 хв., потім у кожну ямку додавали 0,4 мл 1 % суспензії курячих еритроцитів. Суміш повторно перемішували у шейкері, залишали при  $T = 20 \pm 2^\circ\text{C}$  на 40–45 хв. (до осідання еритроцитів у контролі), після чого проводили урахування результатів реакції. За наявності специфічних антитіл у сироватці спостерігалася затримка аглютинації еритроцитів. За титр сироватки брали граничне розведення, що викликало повну затримку гемаглютинації.

Затримка гемаглютинації свідчить про відповідність типу антигену і взятої сироватки; відсутність затримки гемаглютинації свідчить про невідповідність типу взятої сироватки. Препарат враховували як специфічний, якщо він не реагував в РГГА з гетерологічною сироваткою.

Концентрацію ІЛ-1<sub>β</sub>, ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21, ТФР<sub>β</sub> та ІНФ<sub>γ</sub> у зазначені терміни після вакцинації вивчали методом твердофазового ІФА, використовуючи набори ЗАТ «Вектор-Бест» (с. Кольцове Новосибірської обл., Росія) та ТОВ «Альвекс» (Харків, Україна). Результати ІФА оцінювали за допомогою фотометру «Stat Fax 303+» (США).

Для аналізу одержаних даних використано математичні методи оцінки, за допомогою яких з визначеною імовірністю зроблено

висновки відповідно параметрам розподілу; для визначення розходження між середніми значеннями використовували параметричний t-критерій Стьюдента та непараметричний T-критерій Вілкоксона. Перевірка знайдених розходжень проводилася на рівні значимості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Після вакцинації АДП та вакциною проти кору у всіх щеплених пацієнтів спостерігався захисний титр антитоксичних протидифтерійних та протиправцевих антитіл, а також протикорових антитіл протягом року (табл. 1, 2). Слід зазначити, що за 1 рік у всіх вакцинованих титри антитіл зберігалися на рівні, що визначався в них за 1 місяць після щеплення зазначеними вакцинами.

Таблиця 1

**Титр протидифтерійних та протиправцевих антиоксинів у 18-річних пацієнтів, що щеплені АДП, протягом 1 року після імунізації (n = 40)**

Терміни після імунізації	Кількість пацієнтів з титром протидифтерійних АТ							
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
1 міс.	–	–	–	–	–	–	3 (7,5 %)	37 (92,5 %)
6 міс.	–	–	–	–	–	–	3 (7,5 %)	37 (92,5 %)
1 рік	–	–	–	–	–	2 (5 %)	3 (7,5 %)	35 (87,5 %)
Терміни після імунізації	Кількість пацієнтів з титром протиправцевих АТ							
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
1 міс.	–	–	–	–	–	–	1 (2,5 %)	39 (97,5 %)
6 міс.	–	–	–	–	–	–	1 (2,5 %)	39 (97,5 %)
1 рік	–	–	–	–	–	1 (2,5 %)	2 (5 %)	37 (92,5 %)

Таблиця 2

**Концентрація специфічних антитіл у 6-річних пацієнтів, що щеплені протикоровою вакциною, протягом 1 року після імунізації (n = 46)**

Терміни після імунізації	Кількість пацієнтів з титром протикорових АТ (МО/мл)						
	< 0,20	0,21–0,30	0,31–0,40	0,41–0,50	0,51–0,60	0,61–0,80	0,81–1,0 і більше
1 міс.	–	–	1	3 (6,5 %)	7 (15,2 %)	20 (45,6 %)	15 (32,6 %)
6 міс.	–	–	1	3 (6,5 %)	7 (15,2 %)	20 (45,6 %)	15 (32,6 %)
1 рік	–	1	3 (2,1 %)	3 (6,5 %)	6 (13,0 %)	22 (50,0 %)	11 (28,2 %)

Дослідження титру протикорових антитіл у попередньо щеплених за графіком дітей віком 12–14 років м. Харкова (досліджено 360 сироваток) виявило у 89,2 % з них антитіла у захисних титрах (0,20 МО/мл і більше) (табл. 3). У 10,8 % таких пацієнтів титр протикорових антитіл був меншим від 0,20 МО/мл.

Вивчення титру протидифтерійних та протиправцевих антитіл у популяції обстежених віком 24–25 років (досліджено 400 сироваток), раніше щеплених за календарем, виявило, що відповідно у 84,0 та 96,0 % з них специфічні антитіла присутні у захисних

кількостях (протидифтерійні — > 1:40, протиправцеві — > 1:20).

Через 1 місяць після вакцинації препаратом «Інфлювак» захисний титр АТ (1:40 та вищий) до вірусу А (H1N1) реєструвався у 86 % пацієнтів (табл. 3). До вакцинації такий рівень специфічних АТ було виявлено у 21 людини. Кратність підвищення титру склала більше, ніж у 10 разів. Через 6 міс. захисний титр АТ зберігався у 70 % імунізованих, через 1 рік — у 20 %; у 17 чоловік — 1:40, у 7 чоловік — 1:80. У 80 зі 100 імунізованих пацієнтів значення титрів були нижчими, ніж 1:40, у 36 — 1:10 і менші, у 44 — 1:20.

Таблиця 3

**Титр протигрипозних антитіл до А(Н1N1) у пацієнтів, що щеплені вакциною «Інфлювак»,  
протягом 1 року після імунізації (n = 100)**

Терміни імунізації	Кількість пацієнтів з титром протигрипозних АТ (абс. ч., %)							
	1:10 і менше	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
До вакцинації	43	36	16	5	0	0	0	0
1 міс. після вакцинації	6	8	13	21	28	15	8	1
6 міс. після вакцинації	10	20	31	27	9	3	0	0
1 рік після вакцинації	36	44	17	3	0	0	0	0

Одноразова вакцинація стафілококовою вакциною приводила до виробки специфічних АТ у всіх імунізованих осіб (50 чоловік) (табл. 4). У 80 % пацієнтів за 1 міс. спостерігалось 10-разове збільшення у сироватці крові кількості АТ порівняно з вихідним рівнем, у 12 % відбувалося 4-разове збільшення, у 8 % — 15-разове підвищення титру АТ за 6 міс. У всіх

пацієнтів спостерігалось зниження титру специфічних протистафілококових АТ. За 1 рік в основній 2-й групі пацієнтів титр АТ знизився у 6,1 разів. У 6 чоловік з низьким титром АТ після вакцинації за 1 рік він практично повертався до вихідних значень, у осіб з високим титром АТ за 1 рік він залишався найвищим серед усіх імунізованих.

Таблиця 4

**Концентрація протистафілококових АТ (МО/мл) протягом 1 року у 20–24-річних пацієнтів  
після імунізації стафілококовою вакциною (n = 50) (M ± m)**

Групи щеплених	Кількість щеплених	До імунізації	Терміни після імунізації		
			1 міс.	6 міс.	1 рік
1	6	0,57 ± 0,06	2,3 ± 0,3	1,9 ± 0,2	0,7 ± 0,08
2	40	0,75 ± 0,08	7,4 ± 0,8	5,1 ± 0,6	1,2 ± 0,1
3	4	0,83 ± 0,08	13,1 ± 1,4	10,6 ± 1,1	1,6 ± 0,2

*Примітка:* всі пацієнти, імунізовані стафілококовою вакциною, були поділені на групи у відповідності до сили реакції на щеплення і рівня АТ у сироватці крові.

Отримані дані вказують на те, що на вакцинацію АДП та протикоровою вакциною формується напружений і тривалий імунітет. Більше ніж у 90 % імунізованих осіб він зберігається протягом низки років (6 років). На грипозну та стафілококову вакцини виробляється короткочасний та менш напружений імунітет. Через 1 рік у переважній більшості імунізованих осіб антитіла у захисних титрах не визначаються (за нашими спостереженнями, у 80 % імунізованих проти грипу та у 88 % — стафілококовою вакциною).

Було встановлено, що імунізація АДП стимулює продукцію ІЛ-1<sub>β</sub>, ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21 та підвищує вміст цих цитокінів у сироватці крові у поствакцинальному періоді. При цьому вміст ІНФ<sub>γ</sub> та ТФР<sub>β</sub> у всі строки спостереження суттєво не змінювався. Підвищення рівня цитокінів у сироватці крові мало транзиторний характер і було найбільшим у перший місяць після імунізації. Найбільший підйом реєструвався на 7-у добу імунізації, що, очевидно, відображує напруженість імунної відповіді у цей період і важливість клітинної активації та

клітинних взаємодій через цитокіни. Серед вивчених цитокінів у перший поствакцинальний місяць найбільший підйом було відмічено: щодо ІЛ-1<sub>β</sub> — на 7-у добу у 7,5 разів та через 1 міс. — у 5,7 разів; щодо ІЛ-2 — у 4,0 та 4,3 разів відповідно (табл. 5).

Привертає увагу той факт, що зростання концентрації прозапального цитокіну ІЛ-1<sub>β</sub> супроводжувався зростанням вмісту проти-запального цитокіну ІЛ-10. Як витікає з наведених даних, приріст вмісту ІЛ-1<sub>β</sub> був вагомим, ніж ІЛ-10. На 7-у добу кількість ІЛ-1<sub>β</sub> збільшувалася у 7,5 разів, ІЛ-10 — у 1,9 разів. Через 1 міс вміст ІЛ-1<sub>β</sub> у сироватці крові перевищував рівень до імунізації у 5,7 разів, ІЛ-10 — у 1,4 разів.

Збільшення концентрації у сироватці крові ІЛ-21, на відміну від інших інтерлейкінів, спостерігалось через 1 міс після імунізації і залишалося підвищеним і через 3 міс. Концентрація ІЛ-2, ІЛ-15, ІЛ-21 реєструвалася вищою за їх вміст до вакцинації і через 3 міс, при цьому вміст ІЛ-1<sub>β</sub> та ІЛ-10 на цей строк повертався до значень норми.

За імунізації коровою вакциною спостерігалася динаміка зростання у сироватці

Таблиця 5

## Вміст цитокінів в сироватці крові пацієнтів в різні терміни після вакцинації АДП (М ± m)

Цитокіни, пг/мл	До вакцинації	Термін після вакцинації			
		7 дів	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1 $\beta$	1,8 ± 0,20	13,6 ± 1,65*	10,3 ± 1,36*	2,2 ± 0,23	1,8 ± 0,20
ІЛ-2	2,4 ± 0,23	9,7 ± 1,21*	10,5 ± 1,13*	3,7 ± 0,51*	2,4 ± 0,21
ІЛ-10	8,1 ± 0,92	15,6 ± 1,7*	11,9 ± 1,4*	10,1 ± 1,2	8,1 ± 0,9
ІЛ-15	3,6 ± 0,32	12,9 ± 1,24*	13,6 ± 1,41*	4,5 ± 0,5*	3,7 ± 0,36
ІЛ-21	2,1 ± 0,22	2,2 ± 0,22	8,5 ± 0,84*	4,4 ± 0,73*	2,4 ± 0,22
ТФР $\beta$	1,7 ± 0,20	2,1 ± 0,22	1,9 ± 0,20	1,7 ± 0,20	1,7 ± 0,20
ІНФ $\gamma$	9,8 ± 1,21	10,1 ± 1,22	10,7 ± 1,22	10,5 ± 1,22	9,8 ± 1,21

Примітка:

\* —  $p < 0,05$  між значеннями вмісту цитокінів до та після вакцинації.

крові концентрації інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21 подібна до тої, що була за імунізації АДП. На відміну від пацієнтів, імунізованих АДП-вакциною, імунізація вакциною проти кору викликала у першій

місяць підйом концентрації ІНФ $\gamma$  (табл. 6). У цих пацієнтів, як і у імунізованих АДП, показники цитокінового статусу через 1 рік після вакцинації мали вихідні довакцинальні значення.

Таблиця 6

## Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів в різні терміни після імунізації протикоровою вакциною (М ± m)

Цитокіни, пг/мл	До вакцинації	Термін після вакцинації			
		7 дів	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1 $\beta$	1,9 ± 0,21	15,4 ± 1,8*	9,2 ± 1,1*	2,4 ± 0,30	1,9 ± 0,20
ІЛ-2	2,1 ± 0,23	7,2 ± 0,85*	10,4 ± 1,2*	3,0 ± 0,51*	2,3 ± 0,23
ІЛ-10	7,6 ± 0,83	14,1 ± 1,73*	12,0 ± 1,24*	8,4 ± 0,93	7,7 ± 0,84
ІЛ-15	3,1 ± 0,33	12,4 ± 1,17*	14,3 ± 1,56*	5,1 ± 0,91*	3,8 ± 0,38
ІЛ-21	2,0 ± 0,22	2,4 ± 0,23	8,0 ± 1,12*	4,4 ± 0,64*	2,4 ± 0,22
ТФР $\beta$	1,8 ± 0,21	1,8 ± 0,21	1,9 ± 0,21	1,8 ± 0,21	1,8 ± 0,21
ІНФ $\gamma$	9,7 ± 1,03	11,8 ± 1,33*	11,9 ± 1,10*	10,3 ± 1,01	9,8 ± 1,03

Примітка:

\* —  $p < 0,05$  між значеннями вмісту цитокінів до та після вакцинації.

За імунізації вакциною «Інфлювак» цитокінова реакція осіб з високою продукцією АТ (2 група) та осіб зі слабкою виробкою АТ (1 група) була відмінною — у осіб 1-ої групи вона була значно слабшою, ніж у осіб 2-ої групи. На 7-у добу після імунізації зростання концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15 у осіб 1-ої групи складало відповідно: 5,2; 1,6; 1,3; 2,7 разів, у пацієнтів 2-ої групи — 6,8; 2,4; 1,4; 5,0 разів відповідно. Через 1 міс. у осіб 2-ої групи концентрація даних цитокінів залишалася вищою від рівня до імунізації, тоді як у осіб 1-ої групи вона достовірно не розрізнялася. Через 3 міс. у осіб 1-ої та 2-ої груп, імунізованих вакциною «Інфлювак», рівень зазначених цитокінів дорівнював нормі (табл. 7).

У осіб 2-ої групи, імунізованих вакциною «Інфлювак», які демонстрували високу продукцію АТ, у перший місяць після вакцинації спостерігався менший підйом концентрації у сироватці крові ІЛ-2, ІЛ-15 та ІЛ-21, які відіграють важливу роль у формуванні імунної

пам'яті, порівняно з показниками пацієнтів, імунізованих АДП та коровою вакцинами. У осіб 1-ої групи із слабкою продукцією АТ, на відміну від пацієнтів 2-ої групи, імунізація яких приводила до виробки АТ у захисних титрах, у жоден з вивчених часових інтервалів не спостерігалось достовірного підвищення ІЛ-21 (табл. 7).

Імунізація вакциною «Інфлювак» у осіб 2-ої групи, на відміну від осіб 1-ої групи, приводила до підвищення через 1 міс вмісту ІНФ $\gamma$  у сироватці крові.

Цитокінова реакція на імунізацію стафілококовою вакциною була подібною до тієї, що спостерігалася на імунізацію вакциною «Інфлювак» (табл. 7, 8).

Відомо, що цитокіни відіграють вельми важливу роль у розвитку гуморальних і клітинних імунних реакцій та формуванні клітин пам'яті. Під їх впливом відбуваються процеси гемопоезу та лімфоцитопоезу, вони беруть участь у підтриманні пулу антиген-реактивних лімфоцитів, контролюють та

Таблиця 7

**Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів в різні терміни після імунізації вакциною  
«Інфлювак» (M ± m)**

Цитокіни, пг/мл	Групи	До вакцинації	Термін після вакцинації			
			7 діб	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1β	1	1,8 ± 0,32	9,4 ± 1,07*	2,5 ± 0,38	1,9 ± 0,33	1,8 ± 0,32
	2	1,8 ± 0,41	12,3 ± 1,37***	6,1 ± 4,7***	2,2 ± 0,42	1,9 ± 0,41
ІЛ-2	1	2,3 ± 0,32	3,8 ± 0,43*	3,0 ± 0,40	2,3 ± 0,33	2,3 ± 0,32
	2	2,3 ± 0,43	4,7 ± 0,57***	6,3 ± 0,72***	2,8 ± 0,34	2,3 ± 0,42
ІЛ-10	1	8,0 ± 1,09	10,8 ± 1,13*	9,1 ± 1,36	8,1 ± 1,09	8,0 ± 1,09
	2	8,0 ± 1,51	11,6 ± 1,16*	8,6 ± 2,03	8,3 ± 0,54	8,0 ± 1,51
ІЛ-15	1	3,4 ± 0,31	9,4 ± 0,93*	4,1 ± 0,51	3,6 ± 0,31	3,6 ± 0,31
	2	3,5 ± 0,62	10,4 ± 1,05*	11,5 ± 1,42***	4,4 ± 0,41***	3,6 ± 0,62
ІЛ-21	1	2,0 ± 0,20	2,1 ± 0,40	2,6 ± 0,51	2,1 ± 0,24	2,0 ± 0,20
	2	2,1 ± 0,40	2,1 ± 0,40	4,8 ± 0,51***	3,5 ± 0,41***	2,2 ± 0,41
ТФРβ	1	1,7 ± 0,21	1,7 ± 0,21	2,0 ± 0,25	1,9 ± 0,23	1,7 ± 0,21
	2	1,6 ± 0,37	1,6 ± 0,37	1,7 ± 0,37	1,6 ± 0,37	1,6 ± 0,37
ІНФγ	1	9,6 ± 1,02	11,0 ± 1,09	10,6 ± 1,12	9,6 ± 1,02	9,6 ± 1,02
	2	9,5 ± 1,10	12,8 ± 1,16***	12,0 ± 1,13*	9,8 ± 1,10	9,6 ± 1,10

**Примітки:**

1-а група — особи з низьким титрами протигрипових АТ;

2-а група — особи із захисними титрами протигрипових АТ.

\* — достовірність відмінностей показників до та після вакцинації (p &lt; 0,05);

\*\* — достовірність відмінностей показників 1-ої та 2-ої груп (p &lt; 0,05).

Таблиця 8

**Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів у різні терміни після імунізації  
стафілоковою вакциною (M ± m)**

Цитокіни, пг/мл	Групи	До вакцинації	Термін після вакцинації			
			7 діб	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1β	1	1,9 ± 0,30	10,6 ± 1,60*	4,6 ± 0,55*	2,0 ± 0,30	1,9 ± 0,30
	2	1,8 ± 0,20	14,0 ± 1,51***	8,1 ± 0,82***	2,5 ± 0,31*	1,8 ± 0,20
ІЛ-2	1	2,2 ± 0,35	3,2 ± 0,36*	3,1 ± 0,36*	2,4 ± 0,38	2,2 ± 0,35
	2	2,3 ± 0,24	4,3 ± 0,51***	3,9 ± 0,41***	2,6 ± 0,36	2,3 ± 0,24
ІЛ-10	1	8,1 ± 1,53	12,4 ± 1,83*	9,7 ± 1,56	9,2 ± 1,53	8,1 ± 1,53
	2	8,0 ± 0,84	14,9 ± 1,47*	12,2 ± 1,34*	8,9 ± 0,84	8,0 ± 0,84
ІЛ-15	1	3,5 ± 0,76	4,6 ± 0,74*	3,7 ± 0,43	3,8 ± 0,76	3,5 ± 0,76
	2	3,5 ± 0,37	6,3 ± 0,72***	6,8 ± 0,76***	4,1 ± 0,39	3,5 ± 0,37
ІЛ-21	1	2,0 ± 0,43	2,0 ± 0,43	3,0 ± 0,33*	2,3 ± 0,45*	2,0 ± 0,43
	2	2,0 ± 0,21	2,1 ± 0,21	3,9 ± 0,44***	3,4 ± 0,31***	2,2 ± 0,21
ТФРβ	1	1,7 ± 0,31	1,7 ± 0,31	1,8 ± 0,31	1,8 ± 0,31	1,7 ± 0,31
	2	1,7 ± 0,18	1,7 ± 0,18	1,9 ± 0,18	1,9 ± 0,18	1,7 ± 0,18
ІНФγ	1	9,7 ± 1,34	9,7 ± 1,34	9,8 ± 1,34	9,7 ± 1,34	9,7 ± 1,34
	2	9,7 ± 1,17	9,8 ± 1,18	10,3 ± 1,19	9,9 ± 1,19	9,7 ± 1,17

**Примітки:**

1-а група — особи з низьким титрами протистафілококових АТ;

2-а група — особи із захисними титрами протистафілококових АТ.

\* — достовірність відмінностей показників до та після вакцинації (p &lt; 0,05);

\*\* — достовірність відмінностей показників 1-ої та 2-ої груп (p &lt; 0,05).

регулюють процеси формування Т-цитотоксичних клітин та антитілопродуцентів, переключення синтезу імуноглобулінів з одного класу на інший. Цитокіни є обов'язковими учасниками імунозапальної реакції, а також незамінними факторами розвитку повноцінної імунної відповіді. Такі цитокіни, як ІЛ-1 (прозапальний цитокін), є кофакторами Т-хелперів, разом з антигеном запускають їх до проліферації, збільшують експресію на

клітинах рецептору до ІЛ-2 та його продукцію лімфоцитами. ІЛ-1 також є кофактором активації та проліферації В-клітин.

ІЛ-2 стимулює проліферацію Т-хелперів (Th<sub>0</sub>) та їх диференціювання у Th<sub>1</sub>- та Th<sub>2</sub>-цитотоксичні клітини, сприяє підтриманню пулу Т-загальних лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>-клітин). Під впливом ІЛ-2 В-лімфоцити диференціюються у плазматичні клітини.

ІЛ-10 належить до багатофункціональних

цитокинів. Він здатен пригнічувати процеси активації Т-лімфоцитів та їх ефекторні функції, є протизапальним цитокином.

ІЛ-15 являє собою головний гомеостатичний цитокин для Т-клітин пам'яті [4–6], стимулятор Т-клітинної проліферації, комітоген диференціювання активованих В-лімфоцитів [7].

ІЛ-21 є важливим фактором підтримання імунної пам'яті. Продукується виключно Т-клітинами пам'яті. Наївні та активовані CD4<sup>+</sup>-клітини даний цитокин не виробляють [6].

ТФР<sub>β</sub> пригнічує проліферацію Т-лімфоцитів та формування Т-кілерів, розвиток запальної реакції за рахунок пригнічення продукції прозапальних цитокинів (ІЛ-1 та ін.).

ІНФ<sub>γ</sub> сприяє диференціюванню Th<sub>0</sub>-клітин у Th<sub>1</sub>-клітини, є необхідним для визрівання Т-цитотоксичних лімфоцитів. У В-клітин ІНФ<sub>γ</sub> викликає переключення синтезу імуноглобулінів на IgG2 та IgG3, посилює продукцію клітинами ІЛ-2.

За нашими даними, у пацієнтів, імунізованих стафілококовою вакциною, які відповідали високою виробкою специфічних АТ, цитокинова реакція на вакцинацію була вищою, ніж у пацієнтів зі слабкою виробкою АТ. У обох груп цих пацієнтів рівень підвищення вмісту у крові ІЛ-1<sub>β</sub> у перший місяць після імунізації був вищим від такого у осіб, імунізованих вакциною «Інфлювак», а підвищення концентрації ІЛ-2, навпаки, було значно меншим. У осіб з обох груп (з високою (2-а) та низькою (1-а) продукцією антистафілококових АТ), на відміну від пацієнтів, імунізованих вакциною «Інфлювак», не відбувалося зростання концентрації ІНФ<sub>γ</sub> у сироватці крові. Пацієнти з високою (2-а група) продукцією антистафілококових АТ, порівняно з пацієнтами з високою виробкою антигрипозних АТ (2-а група), а також тими, що були імунізовані АДП та коровою вакцинами, не демонстрували значного підвищення у поствакцинальному періоді ІЛ-15 та ІЛ-21. Реакція ІЛ-10 та ТФР<sub>β</sub> на вакцинацію стафілококовою вакциною була подібною до такої ж у осіб, імунізованих вакциною «Інфлювак».

Таким чином, отримані дані свідчать про

те, що вакцинація викликає підвищення продукції цитокинів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-15, що відіграють важливу роль у розвитку імунних реакцій, активації макрофагально-фагоцитарних клітин, Т- та В-лімфоцитів та їх кооперативній взаємодії, проліферації та визрівання у ефекторні одиниці. Активація продукції прозапального цитокину ІЛ-1<sub>β</sub> під впливом щеплення супроводжується активацією секречії протизапального цитокину ІЛ-10, який відіграє стримуючу роль у розвитку імунної реакції у запальному напрямку та дозволяє контролювати баланс між прозапальними та протизапальними процесами. За імунізації вивченими вакцинними препаратами не спостерігається активної продукції цитокинів з супресорними властивостями (ТФР<sub>β</sub>), здатних чинити інгібуючий вплив на розвиток імунних реакцій та формування довготривалого імунітету. Формування клітин пам'яті у поствакцинальному періоді супроводжується підвищенням продукції гомеостатичного для цих клітин ІЛ-15, а також секрецією ІЛ-21, підвищений вміст якого у сироватці крові вказує на активний перебіг процесу формування клітин пам'яті.

## ВИСНОВКИ

1. Імунізація вакцинним препаратом будь-якого типу (бактеріальним, вірусним, корпускулярним, молекулярним, комплексним або моновакциною) викликає активацію продукції ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-15 — індукторів проліферації та диференціювання Т- та В-лімфоцитів, стимуляторів функціональної активності моноцитарно-макрофагальних клітин, клітинної кооперативної взаємодії в імунній відповіді.

2. Формування стійкого довготривалого вакцинного імунітету характеризується високим продукуванням ІЛ-15 та ІЛ-21 — факторів підтримання гомеостазу клітин імунологічної пам'яті.

Перспективним напрямком продовження даного дослідження можна вважати вивчення змін у складі клітинних популяцій та динаміці накопичення Т- та В-клітин пам'яті у поствакцинальному періоді за імунізації різними типами вакцин.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Чернишова Л. І. Інфекційні захворювання та їх імунопрофілактика у дітей / Л. І. Чернишова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2007. — № 5 (10). — С. 9—14.
2. Костинов М. П., Лавров В. Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний / М. П. Костинов, В. Ф. Лавров. — [изд. 2-е, доп.] — М. : МДВ, 2010. — 192 с.
3. Бектимиров Т. А. Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа : Методические указания / Т. А. Бектимиров, Н. И. Лонская, Н. А. Агафонова, [и др.]. — М. : Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. — 32 с.
4. Finch D. K. Identification of a potent anti-IL-15 antibody with opposing mechanisms of action in vitro and

- in vivo / D. K. Finch, A. Midha, C. L. Buchanan, [et al.] // Brit. J. Pharmacol. — 2011. — Vol. 162, issue 2. — P. 480—490.
5. Stoklaser T. A. MHC class I and TCR avidity control the CD8 T cell response to IL-15/IL-15Ra complex / [T. A. Stoklaser, S. L. Colpitts, H. M. Smilowitz, L. Lefrancois] // J. Immunol. — 2010. — № 1, Vol. 185 (11). — P. 6857—6865.
6. Zeng R. Synergy of IL-21 and IL-15 in regulating CD8<sup>+</sup> T cell expansion and function / R. Zeng, R. Spolski, S. E. Finkelstein [et al.] // J. Exp. Med. — 2005. — Vol. 201. — P. 139—148.
7. Попов Н. Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие / Н. Н. Попов, В. Ф. Лавров, Э. Н. Солошенко. — М.: ООО Фирма «Реинфор», 2004. — 624 с.

УДК: 616.24-007.272-036.12+616.37-002-036.12]-037

## **ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

*Н. М. Железнякова*

Харківський національний медичний університет, Україна

---

У статті розглянуті аспекти якості життя хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ і при його поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП). Якість життя оцінювалася методом анкетування з застосуванням загальномедичних (опитувальник SF-36) і спеціалізованих респіраторних (опитувальник госпіталю святого Георгія — SGRQ) опитувальників якості життя. Проведено аналіз отриманих результатів і виявлено, що супутній ХП негативно впливає на якість життя пацієнтів з ХОЗЛ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** якість життя, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, опитувальник SF-36, респіраторний опитувальник госпіталю святого Георгія

## **ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА**

*Н. М. Железнякова*

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

---

В статье рассмотрены аспекты качества жизни больных с изолированным течением ХОЗЛ и при его сочетании с хроническим панкреатитом (ХП). Качество жизни оценивалось методом анкетирования с применением общемедицинских (опросник SF-36) и специализированных респираторных (опросник госпиталя святого Георгия — SGRQ) опросников качества жизни. Проведен анализ полученных результатов и выявлено, что сопутствующий ХП оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов с ХОЗЛ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** качество жизни, хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, опросник SF-36, респираторный опросник госпиталя святого Георгия

## **QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH COMBINED COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC PANCREATITIS**

*N. M. Zheleznyakova*

Kharkiv National Medical University, Ukraine

---

The article deals with aspects of quality of life of patients with isolated COPD and combined with chronic pancreatitis (CP). Quality of life was assessed with general medical (SF-36 questionnaire) and specialized