

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ К МЕСТНЫМ АНЕСТЕТИКАМ

А.Д. Алымкулова¹, К.А. Айтбаев¹, А.Э. Мергенов²

¹Научно - исследовательский институт молекулярной биологии и медицины

²Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева

Кафедра семейной медицины додипломного образования

г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Исследовали провоспалительный и противовоспалительный эффект цитокинов у 42 пациентов, которые имели непереносимость местных анестетиков стоматологического использования. У пациентов допускалось наличие других сопутствующих видов аллергии, таких как пыльцевая, пищевая, инсектная. Определение концентрации цитокинов ИЛ-4 и ИФН- γ , в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Было выявлено у пациентов наличие аллергии сразу к нескольким видам аллергенов: лекарственная в сочетании с пищевой, лекарственная в сочетании с пыльцевой и лекарственная в сочетании с пыльцевой и пищевой. Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии угнетения интерфероногенеза и снижение ИЛ-4 при всех видах аллергии, кроме лекарственной аллергии и пыльцевой аллергии.

Ключевые слова: лекарственная, пыльцевая и пищевая гиперчувствительность, ИЛ-4, ИФН- γ , местные анестетики.

ЖЕРГИЛИКТҮҮ АНЕСТЕТИКТЕРГЕ ДАРЫ АЛЛЕРГИЯСЫНДА ЦИТОКИНДЕРДИН ПРОФИЛИ

А.Д. Алымкулова¹, К.А. Айтбаев¹, А.Э. Мергенов²

¹Молекулярдык биология жана медицина институту

²И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы

Дипломго чейинки үй-бүлөлүк медицина кафедрасы

Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду. Биз цитокиндердин сезгенүүнү жогорулаткан жана сезгенүүгө каршы туруштук берген цитокиндердин таасирин тиш оорусунда колдонулуучу жергиликтүү анестетиктерге жогорку сезгичтиги бар 42 бейтапты изилдедик. Ошондой эле чаңчаларга тамак - аш жана курт- кумурскага сыяктуу аллергиянын башка түрлөрүнө сезгичтиги бар бейтаптардын болушуна изилдөөдө жол берилген . Кандын суюктугундагы ИЛ-4 жана ИФН- γ цитокиндеринин концентрациясын аныктоо иммуноферменттик анализ (ИФА) аркылуу ишке ашырылган. Бейтаптар бир эле учурда бир нече түрдөгү аллергенге аллергиясы бар экени аныкталды: тамак-аш менен айкалышкан дарылык, чаңча менен айкалышкан дарылык жана чаңча жана тамак-аш менен бирге дарылык аллергиясы. Изилдөөнүн натыйжасында интерферондордун кысылышы жана дары аллергиясы менен чанча аллергиясын кошпогондо, аллергиянын калган баардык түрлөрүндө ИЛ - 4 азайгандыгы аныкталган.

Негизги сөздөр: дары, чанча жана тамак- аш жогорку сезгичтик, ИЛ-4, ИФН- γ , жергиликтүү анестетиктер.

CYTOKINE PROFILE FOR DRUG ALLERGY TO LOCAL ANAESTHETICS

A.D. Alymkulova¹, K.A. Aitbaev¹, A.E. Mergenov²¹Institute of Molecular Biology and Medicine²Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev

Department of Family Medicine of Pre-Graduate Education

Bishkek, Kyrgyz Republic.

Summary. The pro-inflammatory and anti-inflammatory effect of cytokines was studied in 42 patients who were intolerant to local anesthetics for dental use. Patients were allowed to have other concomitant types of allergies, such as pollen, food, insect. Determination of the concentration of cytokines IL-4 and IFN- γ in blood serum was carried out by the method of solid-phase immunoassay (ELISA). The presence of allergies to several types of allergens at once was revealed: medicinal in combination with food, medicinal in combination with pollen and medicinal in combination with pollen and food. The obtained results of the study indicate the presence of inhibition of interferogenesis and a decrease in IL-4 in all types of allergies, except for drug allergies and pollen allergies.

Key words: medicinal, pollen and food hypersensitivity, IL-4, IFN- γ , local anesthetics.

Актуальность. Аллергия или аллергические реакции к местным анестетикам (МА) могут быть определены как любые иммунологические реакции к самому лекарственному средству или его метаболитам, которые приводят к развитию побочных реакций. В основе аллергии на местные анестетики лежат специфические иммунологические механизмы, определяющие повышенную чувствительность к МА. Чаще всего аллергия на МА встречается после предварительной сенсибилизации.

Иммунная система (ИС) организма обеспечивает формирование специфической и неспецифической защиты от чужеродной генетической информации. Клетки ИС взаимодействуют друг с другом, как путем прямых контактов, так и с помощью продуцируемых ими регуляторных эффекторных молекул, медиаторов иммунного ответа – иммуноцитокinov (ИЦ) [1].

Цитокины – это уникальное семейство эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия. С точки зрения иммунофармакологии, цитокины могут быть выделены как отдельный класс иммунорегуляторных молекул, имеющих ряд общих биохимических свойств. Синтезируясь, цитокины формируют цитокиновую цепь, и удаление любого звена приводит к разрыву всего механизма формирования иммунновоспалительного процесса.

Цитокины продуцируются и секретируются всеми типами клеток. Установлено, что цитокины – продукты активированных Т-клеток контролируют аллергические реакции путем регуляции: продукции IgE В-клетками, а также

пролиферации и дифференцировки клеток мишеней.

Тучные клетки, эозинофилы, базофилы попадают в очаг аллергической реакции за счет рекрутирования костномозговых предшественников под влиянием ИЦ. Участие воспалительных клеток в аллергических реакциях зависит от ИЦ: дифференцировка, активация и выживание. Также чувствительность организма к действию аллергенов зависит от ИЦ [2].

Знание иммунных механизмов аллергических реакций очень важно, так как задает направление диагностического поиска и последующего лечения заболевания. Ключевыми цитокинами адаптивного и гуморального иммунного ответа остаются ИФН- γ и ИЛ-4 как главные медиаторы Th1 и Th2 соответственно [3,4].

Неспецифические тесты выявляют характер и степень иммунных нарушений, в частности определение Т и В лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов, медиаторов аллергического воспаления и цитокинов, в большей степени участвующих в иммунном ответе на аллергены: ИЛ-4 (активация продукции IgE) и интерферона γ (интерфероновый статус) [5], механизм этих цитокинов не до конца изучен при аллергических реакциях к местным анестетикам.

Цель исследования: изучить цитокиновый профиль при лекарственной аллергии к местным анестетикам.

Материалы и методы. Проводили исследование цитокинов ИЛ-4 и ИФН- γ при аллергии к местным анестетикам у 42 больных страдающих лекарственной аллергией, а также, допускалось наличие других сопутствующих видов аллергии, таких как пыльцевая, пищевая.

Средний возраст больных составлял в пределах $40,6 \pm 0,3$ лет. Материал для исследования набран из стоматологических поликлиник города Бишкек.

Контрольную группу составили 26 практически здоровых пациентов, средний возраст $28,2 \pm 0,2$ лет без аллергопатологии.

Определение концентрации цитокинов ИЛ-4 и ИФН- γ в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Постановку реакции проводили с использованием набора реактивов ИФА – ВЕКТОР – БЕСТ (Россия). Набор предназначен для количественного определения концентрации интерлейкина-4 и интерферона- γ в сыворотке крови и является важным тестом выявления характера и степени иммунного ответа аллергического воспаления. Измерение оптической плотности производили на планшетном спектрофотометре Мультикан ВЮ-RAD Model 550 (США). Интерпретацию результатов проводили по инструкции производителя наборов. Для количественного определения строили калибровочную кривую

согласно инструкции. Полученные величины выражались в пг/мл. Статистическая обработка и сравнение различных групп с контролем проводили с использованием (t) критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали значение P меньше 0,02.

Результаты и обсуждение. По данным анамнеза, практически у всех пациентов уже были аллергические реакции на лекарственные препараты к МА.

Исследуемая группа была разделена на следующие четыре подгруппы: 1 – лекарственная аллергия на МА; 2 – ЛА+пищевая аллергия; 3 – ЛА+пыльцевая аллергия; 4 – ЛА+пищевая+пыльцевая аллергия.

В ходе исследования нами было выявлено, что показатель ИЛ-4 у больных с ЛА составила $1,9 \pm 0,14$ пг/мл; с ЛА + пищевая аллергия $2,0 \pm 0,05$ пг/мл; с ЛА+пищевая+пыльцевая аллергия $2,0 \pm 0,12$ пг/мл, которые достоверно отличались по сравнению с контрольной группой ($2,87 \pm 0,34$ пг/мл) $P < 0,02$. Показатель ИЛ-4 в группе ЛА+пыльцевая аллергия не имела достоверных различий от сравниваемой группы (табл.1).

Таблица 1 – Сравнительные показатели цитокинов у лиц с разными видами аллергии (M $\pm$ m)

Цитокиновые показатели сыворотки крови	Группа №1 (основная группа)				Группа №2 (гр.сравнения) n= 26
	ЛА n = 14	ЛА+пищевая n =16	ЛА+пыльцевая n = 3	ЛА + пищ. +пыль. n =9	
Интерлейкин -4, пг/мл	$1,9 \pm 0,14^*$	$2,0 \pm 0,05^*$	$2,1 \pm 0,64$	$2,0 \pm 0,12^*$	$2,87 \pm 0,34$
γ –интерферон, пг/мл	$1,5 \pm 0,2^{**}$	$1,4 \pm 0,17^{**}$	$1,2 \pm 0,92^{**}$	$1,7 \pm 0,5^{**}$	$11,4 \pm 0,356$

Примечание: * - сравнительный показатель ИЛ-4 по сравнению с контрольной группой ($P < 0,02$); ** - сравнительный показатель ИФН- γ по сравнению с контрольной группой ($P < 0,02$).

По нашим данным показатель ИФН- γ в группе с ЛА на местные анестетики составила $1,5 \pm 0,2$ пг/мл; с ЛА+пищевая аллергия $1,4 \pm 0,17$ пг/мл; с ЛА+пыльцевая аллергия $1,2 \pm 0,92$ пг/мл; с ЛА+пищевая+пыльцевая аллергия $1,7 \pm 0,5$ пг/мл, которые достоверно были снижены по сравнению с контрольной группой ИФН- γ $11,4 \pm 0,35$ пг/мл ($P < 0,02$).

При исследовании были выявлены, что сравнительный анализ средних значений

показателей ИЛ-4 в зависимости от вида аллергий свидетельствует о достоверной его различии у лиц с ЛА+пищевой и ЛА+пыльцевой аллергией ($P < 0,01$). В остальных группах эти различие недостоверны.

Анализ данных в средних значениях показателей ИФН- γ не выявил достоверных различий между группами обследованных лиц в зависимости от вида аллергии (табл. 2).

Таблица 2 – Показатели средних значений и достоверность различий ИЛ-4 и ИФН- γ между группами (t)

Цитокиновые показатели сыворотке крови	Группа №1 (основная группа)				Достоверность различий
	ЛА n = 14	ЛА+пищевая n = 16	ЛА+пыльцевая n = 3	ЛА+пищ. +пыль. N = 9	
ИЛ - 4, пг/мл	$1,9 \pm 0,14$	$2,0 \pm 0,05$	$2,1 \pm 0,64$	$2,0 \pm 0,12$	$t_1 t_2=0,6; t_1 t_3=0,6$ $t_1 t_4=1,1; t_2 t_3=2,8$ $t_2 t_4=0; t_3 t_4=1,7$

ИФН - γ , пг/мл	$1,5 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,17$	$1,2 \pm 0,92$	$1,7 \pm 0,5$	$t_1 t_2=1,1; t_1 t_3=1,1$ $t_1 t_4=1,1; t_2 t_3=1,1$ $t_2 t_4=0,6; t_3 t_4=0,6$
---------------------------	---------------	----------------	----------------	---------------	--

Примечание: достоверность различий - $t_1 t_2$ - ЛА и ЛА+пищевая; $t_1 t_3$ - ЛА и ЛА+пыльцевая; $t_1 t_4$ - ЛА и ЛА+пищевая +пыльцевая; $t_2 t_3$ - ЛА+пищевая и ЛА+пыльцевая; $t_2 t_4$ - ЛА+пищевая и ЛА+пищевая +пыльцевая; $t_3 t_4$ - ЛА+пыльцевая и ЛА+пищевая +пыльцевая.

Основными же цитокинами, влияющими на способность В-клеток вырабатывать антитела класса Е, являются ИЛ-4 и ИФН- γ , которые в этом случае обладают антагонистическими свойствами [6,7]. Интенсивность и продолжительность IgE-ответа в основном определяется взаимодействием этих цитокинов.

ИЛ-4 является сильным ростовым фактором для В-лимфоцитов, способствуя активации и размножению покоящихся клеток, усиливает выработку иммуноглобулина (Ig) Е, поддерживает пролиферацию серозных тучных клеток. ИЛ-4 способен подавлять секрецию макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6, Фактор некроза опухолей (ФНО), повышает экспрессию антигенов HLA I и II классов (как интерферон). Таким образом, ИЛ-4 играет ключевую роль в реализации аллергических реакций [8].

ИФН- γ способствует биосинтезу плазматическими клетками IgG2a, однако ингибирует синтез IgE. Таким образом, ИФН- γ является антагонистом ИЛ-4 в отношении изоспецифической регуляции гуморального иммунного ответа [9,10]. Баланс между позитивными и негативными эффектами цитокинов, продуцируемых Th1 и Th2 лимфоцитами, регулирует аллергическое воспаление.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что цитокиновый профиль при аллергических заболеваниях различного генеза изменяется в сторону снижения как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Снижение содержания ИЛ-4 в сыворотке крови у пациентов может указывать на ослабление проявлений аллергических заболеваний на фоне других сопутствующих патологий, такие как вирусные инфекции.

Выводы:

1. Во всех исследуемых группах уровень ИФН- γ достоверно снизился от сравниваемой группы, что указывало на угнетение интерферогенеза.
2. Содержание ИЛ-4 в группах с ЛА и ЛА+пищевой аллергией, ЛА+пищевой+пыльцевой аллергией было достоверно низким по сравнению с контрольной группой. В группе ЛА+пыльцевой аллергией содержание ИЛ-4 осталось без изменений.
3. Выработка ИЛ-4 имеет достоверную разницу в группе лиц с ЛА+пищевой и ЛА+пыльцевой аллергией по сравнению с другими группами ($t=2,8$).
4. Выработка ИФН- γ во всех исследованных группах не имеет достоверной разницы.

Литература

1. Уоткинс Дж.; Леви С.Д. Реакции немедленного типа при анестезии. М.: Медицина. 1991. 148 с.
2. Парахонский А.П. Значение цитокинов в регуляции воспалительных и аллергических реакций. Современные наукоемкие технологии. 2006;6:75-76
3. Bregenholt S, Berche P, Brombacher F, Di Santo JP. Conventional $\alpha\beta$ T Cells Are Sufficient for Innate and Adaptive Immunity Against Enteric *Listeria monocytogenes*. /J. Immunol. 2001;166(3):1871-1876. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.3.1871>
4. Fallon P, Jolin H, Smith P, Fallon R, Smith P, McKenzie ANJ. IL-4 Induces Characteristic Th2 Responses Even in the Combined Absence of IL-5, IL-9, and IL-13. Immunity. 2002;17(1):7-17. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(02\)00332-1](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(02)00332-1)
5. Дрынов Г.И., Ушакова Д.В., Сластушенская И.Е. Место современной лабораторной диагностики в практической аллергологии. Лабораторная служба. 2014;2:42-47.
6. Шабалина Н.В., Малиновская В.В. Интерфероновая система человека; биологическая роль и взаимосвязь с иммунной системой. Российский вестник перинатальной педиатрии. 1995;5:29-35.
7. Hokland M.E. Biological role of Interferon system. Acta pathol. Microbial. Immunol. Scand. 1999;186(93):29-35. <https://doi.org/10.1128/JVI.73.6.4748-4754.1999>
8. Тулицын Н.Н. Роль рецептора цитокинов GP 130 в росте и дифференцировке нормальных и опухолевых гемопоэтических клеток. Гематология и трансфузиология. 2001;46:9-14.
9. Йегер Л., ред. Клиническая иммунология и аллергология. Том 3. М.; 1990. 528 с.
10. Череев А.Н. Интерлейкины: функциональная роль как медиаторов иммунной системы. Лабор. дело. 1990;10:9-11.

Для цитирования

Алымкулова А.Д., Айтбаев К.А., Мергенов А.Э. Цитокиновый профиль при лекарственной аллергии к местным анестетикам. *Евразийский журнал здравоохранения*. 2024;1:62-66. <https://doi.org/10.54890/EHJ-2024-1-62>

Сведения об авторах

Алымкулова Акылбубу Джамаловна - научный сотрудник лаборатории патофизиологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова; старший преподаватель кафедры Эпидемиологии и иммунологии Кыргызско-Российского Славянского Университета, г. Бишкек, Кыргызская республика. E- mail: alymkulova70@mail.ru

Айтбаев Куванычбек Аенович - д.м.н. профессор, заведующий лаборатории патологической физиологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова. <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>, e-mail: kaitbaev@yahoo.com

Мергенов Азамат Эркинович - к.м.н. доцент кафедры Семейной медицины додипломного образования, Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская республика. E-mail: azamatmer@yandex.ru