

УДК 616.36-002.2-08:612.017:6153075

Є. В. Нікітін, д-р мед. наук, проф.
К. М. Усиченко, канд. мед. наук,
О. О. Буйко, канд. мед. наук, доц.

ОЦІНКА РЕЦЕПТОРНОЇ ЧУТЛИВОСТІ Т-ЛІМФОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.2-08:612.017:6153075

Е. В. Никитин, Е. Н. Усиченко, Е. А. Буйко

ОЦЕНКА РЕЦЕПТОРНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ Т-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Изучена взаимосвязь рецепторной чувствительности Т-лимфоцитов и цитотоксической активности НК-клеток у больных хроническим гепатитом С, которые получали комплексную терапию с использованием интерферонгена амиксина. Уровень связывания амиксина рецепторами Т-лимфоцитов повышался при увеличении количества курсов лечения этим препаратом. При низкой цитотоксической активности НК-клеток отмечались наиболее высокие показатели связывания амиксина рецепторами Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: Т-лимфоциты, рецепторная чувствительность, хронический гепатит С.

UDC 616.36-002.2-08:612.017:6153075

Ye. V. Nikitin, K. M. Usychenko, O. O. Buyko

EVALUATION OF T-LYMPHOCYTES RECEPTOR SENSITIVITY IN THE PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS C

The Odesa State Medical University, Odesa, Ukraine

Interconnection of receptor sensitivity of T-lymphocytes and cytotoxic activity of NK-cells in patients suffering from CHC, who got a complex therapy with the use of interferonogen amixin, was studied. The level of amixin binding with the T-lymphocytes receptors raised with increase in amixin treatment courses. With low cytotoxic activity of NK-cells, the highest indices of amixin binding with T-lymphocytes receptors were marked.

Key words: T-lymphocytes, receptor sensitivity, chronic hepatitis C.

Встановлено, що початковий етап взаємодії антигену з Т- або В-лімфоцитами ґрунтується на здатності цих клітин зв'язувати антиген за допомогою спеціалізованих антиген-розпізнавальних рецепторів, що знаходяться на їх поверхні Т-клітинного рецептора (ТкР). При цьому функції специфічного розпізнавання «своїх» рецепторів і лігандів та з'єднання з ними виконують молекули взаємодії. Це забезпечує кооперацію та взаємодію клітин, на поверхні яких вони експресовані [1–4].

Зміни передачі імпульсу від ТкР опосередковують різні біологічні ефекти, що пов'язані з активацією Т-лімфоцитів та їх диференціюванням у Тх1 і Тх2. Чим вища афінність рецептора, тим більш виразна здатність ліганду активувати реакції Т-клітинної ланки імунітету. Специфічність взаємодії ТкР із лігандом детермінована первинною структурою антигену, що дозволяє визначеним фрагментам поліпептидного ланцюга взає-

модіяти з комплементарними ділянками ТкР і молекул HLA [5–8].

Можливий вплив на молекулярні механізми активації ТкР є підставою для розробки фармакологічної модуляції функцій імунної системи. Як молекулярна мішень, на яку діє лікарський препарат, може бути ТкР / CD3⁺ або окремі сигнальні молекули [9].

Отримані дані про процеси внутрішньоклітинної взаємодії та їх ролі в підтримці гомеостазу дозволяють розробляти нові підходи до визначення прогностично значущих показників імунітету й способів їх корекції. Крім того, функціональні можливості імунокомпетентних клітин знаходяться в тісній залежності з біохімічними процесами, що перебігають на різних етапах міжмолекулярної та міжклітинної взаємодії. Імунобіохімічні механізми розвитку патологічного процесу при гепатиті С відкривають перспективи можливої модуляції ліганд-рецепторної взаємодії

під впливом препаратів з імуномодулюючою й інтерферонстимулювальною дією.

Останніми роками надається велика увага вивченню й впровадженню в практику нового класу імунорегуляторних препаратів — індукторів інтерферонів (ІФН) [10; 11].

Попри численні дослідження залишаються невирішеними питання передачі сигналу для біосинтезу ІФН від низькомолекулярних індукторів, до яких належить й аміксин [12; 13].

Мета дослідження: вивчення взаємозв'язку рецепторної чутливості Т-лімфоцитів і цитотоксичної активності НК-клітин у хворих на хронічний гепатит С (ХГС), які отримували комплексну терапію з використанням інтерфероногену «Аміксин».

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом перебували 100 хворих з активним і в'ялим перебігом ХГС віком від 16 до 67 років, із них чоловіків 67, жінок — 33. Крім цього, було обстежено 30 здорових людей, які утворили контрольну групу.

Хворі отримували вітчизняний індуктор ендогенного інтерферону «Аміксин». Препарат призначали по 0,125 г 2 дні поспіль на тиждень протягом 4–5 тиж. на курс на фоні базисної терапії. Повторні курси лікування проводилися з інтервалом в 1 міс.

Обстежені хворі були поділені на 3 групи: 1-ша — хворі на ХГС, які отримали на фоні базисної терапії 3 курси аміксину; 2-га — хворі на ХГС, які отримали 6 курсів аміксину; 3-тя — хворі на ХГС, які отримали 9 курсів аміксину.

Для підтвердження діагнозу й оцінки ефективності лікування використовувалися біохімічні, серологічні (аНСV загальні, аНСV IgM та IgG), визначення RNA HCV, його сероваріанта та специфічних білків.

Для оцінки рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів був використаний тест навантаження, який ґрунтується на тому, що субпопуляція «активних» Т-лімфоцитів є найбільш лабільною у функціональному відношенні. При змінах активності рецепторного апарату лімфоцитів, навантажених автоантигенами або препаратом, відбувається зміна їх здатності зв'язувати неспецифічний Т-антиген еритроцитів барана. Ступінь зниження кількості активних Е-РОК, які можуть реагувати з еритроцитами барана (інверсія рецепції до цього антигену), дозволяє виявити рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів [14]. Цитотоксичну активність НК-клітин визначали за методикою Kristensen (1979) [15].

Для оцінки отриманих результатів використовували програму статистичної обробки «Statgraf».

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у здорових людей і в групах дослідження показало, що даний показник у здорових людей становив $(3,50 \pm 1,20)$ %. У хворих, які отримали 3 курси аміксину, він дорівнював $(3,75 \pm 1,48)$ %, а в групах хворих, які отримали 6 і 9 курсів аміксину, відповідно $(11,55 \pm 0,84)$ та $(17,50 \pm 1,56)$ %. Встановлено, що рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у хворих на ХГС у 2-й і 3-й групах був вірогідно вищим, ніж у здорових людей ($P < 0,05$) (рис. 1).

При цьому спостерігався індивідуальний ступінь зв'язування препарату рецепторами Т-лімфоцитів. Так, у 36 хворих рівень зв'язування препарату був низьким (від 2 до 8 %), у 34 хворих — вираженим (10–14 %), у 30 хворих зареєстрований високий рівень інверсії (16 % і більше).

Крім цього, встановлена певна залежність рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів від кількості проведених курсів лікування (див. рис. 1). У хворих, які отримали 6 і 9 курсів лікування, цей показник був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів, які отримали 3 курси лікування ($P < 0,05$).

Як показано на рис. 1, зміни рецепції «активних» Т-клітин до аміксину у тесті навантаження свідчать про підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів у хворих на ХГС.

Встановлено, що цитотоксична активність НК-клітин має певну залежність від кількості проведених курсів лікування. Цитотоксична активність НК-клітин була вищою у хворих, яким застосували понад 6 курсів аміксину, ніж у хворих, які

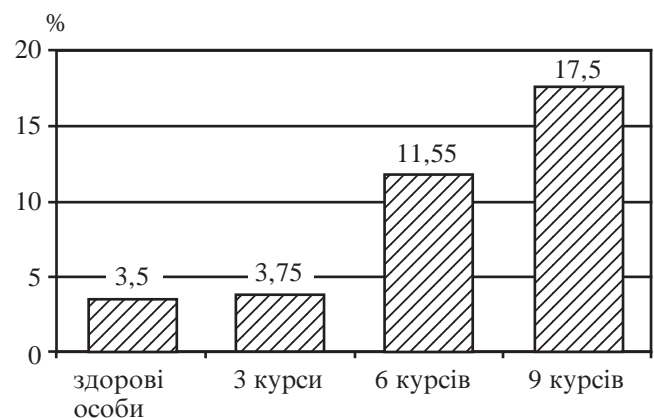


Рис. 1. Рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів залежно від кількості проведених курсів лікування

отримали 3 курси лікування препаратом. Цитотоксична активність НК-клітин до початку лікування становила ($29,6 \pm 2,0$) %, у хворих, яких пролікували 3 курсами аміксину, — ($42,6 \pm 0,9$) %, а у хворих, які отримали 6 і 9 курсів аміксину, відповідно ($44,70 \pm 1,24$) і ($46,10 \pm 1,80$) %, що наближало цей показник до даних у здорових осіб ($P > 0,05$) (рис. 2).

Крім того, виявлено обернений взаємозв'язок між рівнем цитотоксичної активності та зв'язуванням аміксину рецепторами Т-лімфоцитів: найбільш високий рівень зв'язування аміксину спостерігався при низькій цитотоксичній активності НК-клітин ($r = -0,813$; $P < 0,05$).



Рис. 2. Динаміка цитотоксичної активності НК-клітин у хворих на хронічний гепатит С залежно від кількості курсів аміксину

Встановлена залежність низки імунологічних показників від рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів (таблиця).

Аналіз отриманих даних показав, що 6 імунологічних показників (рівень експресії CD3⁺, CD16⁺, CD19⁺, імунорегуляторний індекс, фагоцитарний показник і рівень IgM) мають вірогідну різницю у трьох групах дослідження залежно від рівня зв'язування ($P < 0,05$).

Висновки

1. У хворих на ХГС зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів вірогідно вище, ніж у здорових людей.

2. Низка імунологічних показників (рівень експресії CD3⁺, CD16⁺, CD19⁺, імунорегуляторний індекс, фагоцитарний показник і рівень IgM) мають вірогідну різницю у трьох групах дослідження залежно від рівня зв'язування аміксину ($P < 0,05$).

3. Клінічна ефективність терапії аміксином та імуномодулюючий вплив препарату підвищуються при збільшенні кількості курсів лікування (6–9 курсів). Висока клінічна відповідь спостерігалась у 76,7 % пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фаллер Д. М. Молекулярна біологія клетки : рук. для врачей / Д. М. Фаллер, Д. Шилдс ; пер с англ. — М. : БИНОМ-Пресс, 2003. — 272 с.

2. Ярилин А. А. Иммуный синапс как структурная основа презентации антигена / А. А. Ярилин // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 347.

Таблиця

Імунологічні показники у хворих на ХГС залежно від рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів, $M \pm m$

Показник	Рівень зв'язування, %			
	2–8	10–14	Більше 16	Здорові особи
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$6,10 \pm 0,20$	$6,40 \pm 0,23$	$6,78 \pm 0,22$	$6,80 \pm 0,26$
Лімфоцити, %	$32,10 \pm 1,02$	$29,50 \pm 0,98$	$32,60 \pm 0,99$	$31,20 \pm 1,04$
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$1,48 \pm 0,02$	$1,67 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,02$	$1,51 \pm 0,18$
CD3 ⁺ , %	$56,1 \pm 2,1^*$	$55,47 \pm 2,04^*$	$68,19 \pm 1,98^*$	$71,80 \pm 1,92$
CD4 ⁺ , %	$35,40 \pm 1,54$	$37,10 \pm 1,62$	$40,50 \pm 1,58$	$41,20 \pm 1,50$
CD8 ⁺ , %	$22,2 \pm 1,4$	$21,90 \pm 1,42$	$20,80 \pm 1,65$	$20,5 \pm 1,3$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	$1,70 \pm 0,05^*$	$1,85 \pm 0,17^*$	$2,10 \pm 0,13^*$	$2,25 \pm 0,23$
CD16 ⁺ , %	$8,90 \pm 0,36^*$	$9,70 \pm 1,02^*$	$13,79 \pm 0,92^*$	$14,10 \pm 0,88$
CD19 ⁺ , %	$11,5 \pm 1,7^*$	$11,30 \pm 1,24^*$	$10,90 \pm 1,13^*$	$10,8 \pm 1,2$
Фагоцитарний показник, %	$39,30 \pm 1,06^*$	$44,90 \pm 1,43^*$	$59,20 \pm 1,50^*$	$63,00 \pm 1,53$
Цитотоксична активність НК-клітин, %	$42,6 \pm 0,9$	$44,70 \pm 1,24$	$46,10 \pm 1,80$	$45,0 \pm 1,50$
IgA, г/л	$1,88 \pm 0,15$	$2,00 \pm 0,14$	$1,80 \pm 0,40$	$1,90 \pm 0,16$
IgM, г/л	$2,07 \pm 0,29^*$	$1,56 \pm 0,38^*$	$1,26 \pm 0,30^*$	$1,18 \pm 0,35$
IgG, г/л	$19,98 \pm 0,34$	$16,20 \pm 0,44$	$12,10 \pm 0,32$	$10,80 \pm 0,02$

Примітка: * — різниця між показниками статистично вірогідна порівняно зі здоровими особами та залежно від кількості курсів лікування аміксином; P_{1-4} , P_{2-4} , $P_{3-4} < 0,05$.

3. *Сепиашвили Р. И.* Основы физиологии иммунной системы / Р. И. Сепиашвили. — М. : Медицина — Здоровье, 2003. — 240 с.
4. *Сепиашвили В. И.* Естественные киллеры и их рецепторы, специфичные к МНС-1 / В. И. Сепиашвили, И. П. Балмасова // Иммунология. — 2006. — № 1. — С. 46-51.
5. *Nel A. E.* T-cell activation through the antigen receptor (TCR). Part 1. Signaling components, signaling pathways and signal integration at the TCR synapse / A. E. Nel // J. Allergy and Clin. Immunol. — 2002. — Vol. 109. — P. 758-770.
6. *Чекнев С. Б.* Перераспределительные процессы в системе естественной цитотоксичности как фактор, способствующий осуществлению эндогенной биологической ретрансляции / С. Б. Чекнев // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 365-371.
7. *Тутельян А. В.* Разработка системы оценки иммунотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты / А. В. Тутельян // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 289-299.
8. *Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита* / Белобородова Э. И., Савченко И. В., Белобородова Е. В. и др. // Клиническая медицина. — 2005. — № 2. — С. 53-57.
9. *Дєєв В. П.* Індуктори інтерферонів / В. П. Дєєв, М. П. Завелевич, С. Л. Рибалко // Лаб. діагностика. — 2005. — № 1. — С. 59-63.
10. *Собчак Д. М.* Показатели иммунитета у больных хроническим гепатитом С / Д. М. Собчак, Э. А. Монакова // Клиническая медицина. — 2004. — Т. 82, № 4. — С. 49-57.
11. *Спивак Н. Я.* Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов / Н. Я. Спивак, Л. Н. Лазаренко, О. Н. Михайленко. — К. : Фотосоциум, 2002. — 164 с.
12. *Клинико-патогенетическое значение уровня связывания рецепторами Т-лимфоцитов препарата «Амиксин» у больных хроническим гепатитом С* / Никитин Е. В., Сервецкий К. Л., Величко Л. Н. и др. // Материалы 5-го съезда иммунологов и аллергологов СНГ, Санкт-Петербург, Россия, 8–11 июля 2003 г. // Аллергология и иммунология. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 113-114.
13. *Карпинчик В. А.* Использование интерферогенов в комплексной терапии хронических заболеваний вирусной этиологии / Никитин Е. В., Сервецкий К. Л., Чабан Т. В. и др. // Материалы 2-го всемир. конгр. по иммунопатологии и аллергии, Москва, Россия, 14–17 мая 2004 // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 117.
14. *Дегтяренко Т. В.* Біогенні стимулятори та імунореактивність: у 2-х т. Т. 2. Імунореабілітація біорегуляторами / Т. В. Дегтяренко, Р. Ф. Макулькін. — О. : Маяк, 1997. — 196 с.
15. *Иммунологические методы исследования* : пер. с англ. / под ред. И. Левковитса, В. Пернуса. — М. : Мир, 1987. — 38 с.

УДК 616.36-002.1-08

О. С. Совірда, канд. мед. наук,
К. Л. Сервецкий, д-р мед. наук, проф.,
О. А. Герасименко

МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ АКТИВНОСТІ ГУАНІЛАТЦИКЛАЗИ В ЕРИТРОЦИТАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ В

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.36-002.1-08

О. С. Совирда, К. Л. Сервецкий, Е. А. Герасименко
МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ В ЭРИТРОЦИТАХ
КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В
Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

В работе освещены результаты обследования 160 больных обоего пола с хроническим гепатитом В, у которых определяли активность гуанилатциклазы в эритроцитах крови. В результате проведенных исследований установлено, что данное заболевание приводит к активации гуанилатциклазы в эритроцитах крови. Глубина выявленных изменений зависит от возраста больных.

Ключевые слова: хронический гепатит В, гуанилатциклаза.

UDC 616.36-002.1-08

О. S. Sovirda, K. L. Servetskiy, O. A. Gerasymenko
MECHANISMS OF GUANYLATE-CYCLASE REGULATION ACTIVITY IN THE RED BLOOD
CELLS OF THE PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS B
The Odesa State Medical University, Odesa, Ukraine

Results of guanylate-cyclase activity in the red blood cells of 160 patients of both sexes suffering from chronic hepatitis B are shown in this article. It has been established that chronic hepatitis B leads to guanylate-cyclase activation in erythrocytes. Such changes depend on the age of the patients.

Key words: chronic hepatitis B, guanylate-cyclase.