

Ал. І. Гордієнко, Л. М. Ісакова, Ан. І. Гордієнко, В. Є. Шороп, А. М. Суховій

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НЕЙТРОФІЛІВ І МОНОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА В-КЛІТИННУ ХРОНІЧНУ ЛІМФОЦИТАРНУ ЛЕЙКЕМІЮ

Інститут гематології та трансфузіології АМН України, Київ

В-клітинна хронічна лімфоцитарна лейкемія (В-ХЛЛ) належить до лімфопроліферативних захворювань із повільною клональною експансією імунотипово зрілих (основні диференційно-діагностичні маркери — мембранні антигени CD19, CD5, CD23), однак функціонально неповноцінних пухлинних В-лімфоцитів [1]. При цій патології клітини пухлинного клону в основному представлені В1-лімфоцитами, головною імунотиповою ознакою яких є експресія мембранного антигену CD5. Вважається, що в лімфопроліферативних процесах при В-ХЛЛ беруть участь саме В1-лімфоцити [2]. Як правило, у хворих на В-ХЛЛ кількість В1-лімфоцитів пухлинного клону перевищує існуючу для цих клітин норму приблизно в 3–4 рази [3].

Чисельними дослідженнями підтверджено, що функціональна неповноцінність В-клітин у більшості пацієнтів на В-ХЛЛ призводить до зниження продукції основних класів імуноглобулінів, включаючи IgG, що відіграють важливу роль у захисті організму від бактеріальної інфекції [4]. Найімовірніше, часті інфекційні ускладнення у хворих на В-ХЛЛ (хронічний бронхіт, пневмонія та ін.) виникають внаслідок дисрегуляції механізмів неспецифічного та специфічного імунітету, що також може бути однією з причин несприятливого завершення даного захворювання. З цих позицій становить значний інтерес вивчення механізмів, що контролюють реакції неспецифічно-

го і специфічного імунітету у хворих на В-ХЛЛ.

Відомо, що фагоцитоз є головним механізмом неспецифічної резистентності організму. До клітин, що здійснюють фагоцитарні реакції, поряд із макрофагами належать нейтрофіли та моноцити периферичної крові (ПК) [5]. Дані гемограм свідчать про виражену цитопенію у хворих на В-ХЛЛ. У більшості випадків у таких хворих кількісний дисбаланс у популяціях нейтрофілів і моноцитів часто супроводжується пригніченням їхньої фагоцитарної функції. Внаслідок цього існує висока ймовірність розвитку інфекційних ускладнень, що обов'язково потребує вивчення у хворих на В-ХЛЛ стану неспецифічного імунітету. Фагоцитарна активність нейтрофілів і моноцитів знаходиться під контролем різних факторів. Найбільш значущими з них є опсоніни сироватки крові, до яких входять компоненти системи комплементу (С3b та ін.), а також імуноглобуліни (в основному IgG₁). Отже, аналіз фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів необхідно проводити з урахуванням впливу цих факторів. Такі дослідження важливі для виявлення у хворих на В-ХЛЛ інтегральних порушень у механізмах, що відповідають за процес фагоцитозу нейтрофілів і моноцитів. Крім того, показники, що характеризують стан неспецифічної резистентності, можна використати як імунологічні критерії, що дозволять прогнозувати ризик розвитку інфекційних ускладнень у хворих на В-ХЛЛ.

Згідно з даними літератури, фагоцитоз є багатоетапним процесом, однак його ефективність в основному залежить від поглинальної активності (ПА) фагоцитуючих клітин [6]. **Метою** даної роботи було вивчення ПА нейтрофілів і моноцитів ПК і на підставі цього — визначення найбільш вагомих імунологічних критеріїв ризику інфекційних ускладнень у хворих на В-ХЛЛ.

Матеріали та методи дослідження

Імунологічне дослідження проведено 17 хворим із вперше встановленим діагнозом В-ХЛЛ. У групі хворих на В-ХЛЛ було 3 жінки і 14 чоловіків віком від 40 до 70 років. Контрольну групу утворили 10 практично здорових осіб. У хворих вивчали ПА нейтрофілів і моноцитів ПК. Метод визначення ПА базувався на підрахунку кількості гранулоцитів і моноцитів периферичної крові, які поглинали *S. aureus*, штам 209, мічений флюоресцеїнізотіоціанатом. Для вивчення ПА проводилася інкубація клітин з об'єктом фагоцитозу у термостаті при температурі 37 °С протягом 30 хв. Етапи реакції здійснювалися відповідно до рекомендацій, викладених у [7].

Збирання та обробку результатів проводили на точному цитофлюориметрі FACScan (Becton Dickinson) у програмі Lysys-II. Клітини, що поглинули об'єкт фагоцитозу, за інтенсивністю флюоресценції знаходилися на каналі FL1 вище, ніж 10¹. Результат подавали у відсотках клітин,



які захопили *S. aureus*, штам 209, що ніс флюоресцентну мітку.

Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнти з В-ХЛЛ, у яких вивчали функціональну активність нейтрофілів і моноцитів, перебували відповідно до класифікації Rai у 2-й і 3-й стадіях захворювання. На момент обстеження в даній категорії хворих були відсутні клінічні прояви інфекційного процесу.

В обстежених хворих на В-ХЛЛ CD19⁺-пухлинні клітини, кількість яких у середньому становила (92,0±7,4) %, активно коекспресували антигени CD5, CD20, HLA-DR, CD23. Раніше проведені дослідження параметрів імунного статусу показали, що пухлинний процес у хворих на В-ХЛЛ супроводжувався чималими порушеннями в Т-ланці імунітету [8]. Так, у цих пацієнтів була зменшена кількість CD3⁺-лімфоцитів і їх імунорегуляторних субпопуляцій у середньому в 3–4 рази порівняно з нормативними значеннями. Поряд зі змінами в системі адаптивного імунітету спостерігалося зниження приблизно в 4,0 рази щодо норми кількості природних кілерних клітин (ПКК) з імунотипом CD16⁺CD56⁺, що є ефекторами природженого імунітету.

При вивченні функціональної активності моноцитів і нейтрофілів ПК встановлено, що в середньому ПА моноцитів і гранулоцитів у хворих на В-ХЛЛ відносно *S. aureus* штам 209, опсонізованого аутологічною плазмою крові, практично відповідала такому ж показникові в осіб контрольної групи (рисунок; $P > 0,05$). Виявлено, що кількість моноцитів і нейтрофілів, що поглинули неопсонізований *S. aureus*, штам 209, у хворих на В-ХЛЛ також не відрізнялася від аналогічного показника в осіб контрольної групи ($P > 0,05$). Таким

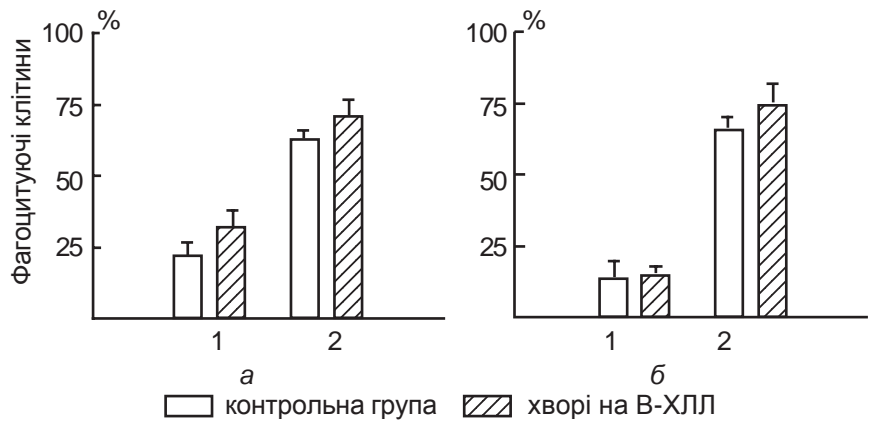


Рисунок. Порівняльна характеристика поглинальної активності моноцитів і нейтрофілів периферичної крові у хворих на В-ХЛЛ і практично здорових осіб контрольної групи: а — моноцити; б — нейтрофіли; 1 — неопсонізований фагоцитоз; 2 — опсонізований фагоцитоз

чином, показано, що в обстежених хворих на В-ХЛЛ були відсутні вірогідні відмінності в ПА моноцитів і нейтрофілів порівняно з такими ж показниками в групі контролю. На підставі отриманих даних встановлено, що за відсутності аутологічної плазми ПА моноцитів і нейтрофілів у середньому була в 4,5 і 2,8 рази відповідно нижчою, ніж у середовищі, що містить 10 % аутологічної плазми.

Згідно з існуючими уявленнями, чільне місце в реакціях антибактеріальної імунної відповіді відводиться моноцитам і нейтрофілам. Вони є основними ефекторними клітинами неспецифічного імунітету, яким властива фагоцитарна функція [9]. Закономірно, що повноцінна імунна відповідь на бактеріальні антигени залежить від функціонального стану моноцитів і нейтрофілів. Наявні в літературі відомості щодо цих клітин свідчать, що їх активації сприяють різні механізми, одним із яких є позитивний вплив на фагоцитарну функцію моноцитів і нейтрофілів праймерів екзо- й ендогенної природи.

Слід зазначити, що до ендогенних праймерів належать деякі цитокіни, що продукуються клітинами імунної системи. Зокрема, прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини і інтерферон- γ)

регулюють міжклітинні кооперативні взаємодії моноцитів і нейтрофілів у процесі імунної відповіді на бактеріальні антигени і при цьому підвищують їхню ПА [10]. Крім того, не менш істотно впливають на ПА моноцитів і нейтрофілів присутні в сироватці крові опсоніни. Відомим фактом є те, що найбільша інтенсивність фагоцитозу досягається після опсонізації об'єкта фагоцитозу. Опсонізовані мішені ефективно розпізнаються низькоафінними Fc-R III типу (антиген CD16), а також рецепторами до C3b-компонента комплексу, що експресуються на фагоцитуючих клітинах.

Безсумнівно, інтенсивність експресії перерахованих вище рецепторних структур відіграє важливу роль у розвитку адекватної фагоцитарної реакції моноцитів і нейтрофілів. Відомо, що крім виконання своїх специфічних функцій, нейтрофіли впливають на активність інших клітин імунної системи. Так, порушення функції нейтрофілів призводить до зниження активності ПКК, що в свою чергу може сприяти розвитку інфекційних ускладнень. Аналіз клініко-гематологічного статусу хворих на В-ХЛЛ показав, що у них були відсутні інфекційні ускладнення, незважаючи на істотні порушення з боку адаптивного, а також деяких параметрів неспеци-



фічного імунітету (зниження ПКК).

Отже, результати досліджень показали, що ПА моноцитів і нейтрофілів ПК в обстежених хворих на В-ХЛЛ перебувала практично в межах норми. Відсутність інфекційних ускладнень у даної категорії хворих, імовірно, можна пояснити розвитком компенсаторних реакцій природного природженого імунітету, в яких безпосередньо беруть участь моноцити й нейтрофіли ПК.

Отримані дані свідчать, що збереження функціональної активності моноцитів і нейтрофілів є одним із вирішальних факторів, що запобігають розвитку інфекційних ускладнень у хворих на В-ХЛЛ. Виходячи з цього, рівень ПА моноцитів і нейтрофілів ПК можна розглядати як імунологічний прогностичний критерій ризику

розвитку інфекційних ускладнень у хворих на В-ХЛЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Essential Hematology*. — Third edition / A. V. Hoffbrand, J. Petit (eds). — Oxford: Blackwell Science Ltd, 1999. — 238 p.

2. Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 606 с.

3. *Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний* / Д. Ф. Глузман, И. В. Абраменко, Л. М. Скляренко, В. А. Надгорная. — К.: Морион, 1998. — 336 с.

4. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1052-1057.

5. A low concentration of ethanol reduce the chemiluminescence of human granulocytes and monocytes but not the tumor necrosis factor alpha production by monocytes after endotoxin stimulation / A. Pariesak, J. Die-drich, C. Shafer, K. Bode // *Infection and immunity*. — 1999. — Vol. 66, N 6. — P. 2809-2813.

6. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка основных этапов фагоцитарного процесса: современные подходы и перспективы развития исследований // *Пат. физиология и эксперим. терапия*. — 1995. — № 3. — С. 3-10.

7. *Метод визначення фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові*: Інформ. лист / Гордієнко Ал. І., Ісакова Л. М., Гордієнко Ан. І. — К., 2004. — № 213. — 5 с.

8. Гордиенко А. И. Иммунологические аспекты В-клеточного хронического лимфолейкоза // *Укр. журнал гематології та трансфузіології*. — 2004. — № 5. — С. 15-18.

9. Effects of zinc on the reactive oxygen species generating capacity of human neutrophils and on the serum opsonic activity in vitro / H. Hasegawa, Kat. Suzuki, Koh. Suzuki et al. // *Luminescence*. — 2000. — Vol. 15. — P. 321-327.

10. Тутельян А. В., Клебанов Г. И. Прайминг фагоцитов и его применение в системе оценки специфической активности иммунорегуляторных соединений // *Иммунология*. — 2004. — Vol. 15., N 1. — P. 14-16.

УДК 618.145-006:575.224.234

В. Г. Дубініна, В. М. Боброва

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

Одеський державний медичний університет

Рак ендометрія є найбільш поширеною злоякісною пухлинною жіночого генітального тракту. В індустріальних країнах частота зустрічальності раку ендометрія коливається від 10 до 25 захворюлих на 100 000 здорових жінок [1]. Незважаючи на високий ступінь виживаності раку ендометрія, пухлини різні за морфологією, часто мають несприятливий перебіг, характеризуються агресивністю та поганим прогнозом. Молекулярний патогенез раку ендометрія залишається недостатньо вивченим.

Метою нашої роботи є огляд сучасних теорій та фактів, які торкаються генетики раку ендометрія.

Клініко-патологічна характеристика раку ендометрія

Рак ендометрія умовно поділяють на спадковий і спорадичний. Близько 10 % випадків раку ендометрія вважають спадковим [2]. Спадкові форми раку ендометрія представлені синдромами Lynch, Muir — Torre, Cowden, атаксії-телеангіектазії та нейрофібромато-

зу 1-го типу (табл. 1). При спадкових формах раку ендометрія захворювання проявляється на дві декади раніше, ніж при спорадичних формах [3]. Це захворювання маніфестує в молодому віці і характеризується ситоподібною структурою росту, високою стадійністю, муцинозною диференціацією та некрозом [4].

Рак прямої кишки й ендометрія часто поєднується з раком яєчників, уретри, нирок, підшлункової залози, тонкої кишки та шлунка і класифікується як синдром Lynch 2

