УДК: 616.24-006.6-085.37

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММУНОТЕРАПИИ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ, НАГРУЖЕННЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ АНТИГЕНАМИ

ХРАНОВСКАЯ Н.Н., СКАЧКОВА О.В., СИТЬКО В.В.,СОВЕНКО В.М., ШВЕЦ Ю.В., СВЕРГУН Н.Н., ЗАВЕЛЕВИЧ М.П., ЖУКОВА В.М., ЧЕЧИНА Д.Э.*

Национальный институт рака, Киев

ВВЕДЕНИЕ

На отдельных этапах опухолевой прогрессии иммунная система достаточно часто проявляет себя неоднозначно - отмечается как наличие противоопухолевой активности, так и ее несостоятельность. В настоящее время неэффективность иммунного ответа часто связывают с повреждением механизма представления опухолеассоциированных антигенов (ОАА) и недостаточной их иммуногенностью, нарушением регуляторной функции лимфоцитов и синтезом опухолевыми клетками иммуносупрессивных веществ, экспрессией локальных ингибирующих молекул [1,2].

В результате исследований последних десятилетий появились подходы, которые наметили пути изменения или восстановления иммунологической реактивности, направленной на удаление опухоли из организма. Один из таких подходов - это индукция и поддержание активного специфического иммунитета в иммунокомпетентном организме с помощью вакцин, содержащих ОАА. Предпринимаются попытки решения вопроса иммунорезистентности опухолевых клеток, связанной с неадекватностью процесса их распознавания иммунной системой организма с опухолью, с помощью включения в состав противоопухолевых вакцин антигенпрезентирующих дендритных клеток (ДК) в качестве мощных естественных адъювантов [3].

ДК играют определяющую роль в противоопухолевом иммунитете, поскольку они обладают способностью активировать все клетки, относящиеся к основным эффекторам противоопухолевого иммунитета - цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), Т-хелперы, натуральные киллерные клетки (НКК) и НКТ, индуцируют как первичный, так и вторичный иммунный ответ, развитие иммунологической памяти, являются важным связующим звеном между естественным и адоптивным иммунитетом. Они осуществляют свою роль путем многочисленных контактных и дистантных взаимодействий, поскольку для индукции эффективного противоопухолевого иммунного ответа необходимо кооперативное взаимодействие ДК, Т-хелперов, ЦТЛ при модулирующем влиянии цитокинов.

Общая схема иммунотерапии ДК-вакцинами состоит в генерации ДК in vitro из предшественников, их нагрузке соответствующими опухолевыми антигенами и реинъекции больному в режиме вакцинотерапии. Данный метод специфической активной иммунотерапии нашел свое применение при различных формах злокачественных новообразований. В ряде клинических исследований установлено наличие клинической эффективности ДК-вакцинотерапии, которая часто сопоставима с современной химио- и иммунотерапией.

Следует отметить, что одной из существенных проблем современной специфической иммунотерапии больных злокачественными новообразованиями остается поиск критериев иммуномониторинга, которые могут прогнозировать клинический ответ на проводимую иммунотерапию. В научной литературе нет однозначности по этому вопросу: у больных с клинически эффективной иммунизацией ОАА, с одной стороны, отмечено повышение содержания антигенспецифических Т-клеток, с другой, в отдельных случаях, – не найдено корреляции между развитием антигенспецифического иммунного ответа и клинической эффективностью. Вместе с тем, оценка клинического эффекта противоопухолевой вакцинации, безусловно, должна сочетаться с лабораторной оценкой уровня специфического противоопухолевого иммунного ответа, который является базовым показателем эффективности вакцинации. Таким образом, исследования, направленные на изучение связи этих показателей и клинической эффективности иммунотерапии все еще продолжаются [4,5,6,7,8,9].

Цель работы – изучить особенности изменения состояния иммунной системы больных немелкоклеточным раком легкого под влиянием иммунотерапии ДК, «нагруженными» ОАА.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследования включены 42 больных в возрасте 61,4±3,0 года с гистологически верифицированным диагнозом немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) IIБ-IIIA стадии. Больным проведено оперативное лечение в объеме лобекто-

мии или пневмонектомии. Сорок один процент пациентов, не позднее, чем за 28 дней до начала иммунотерапии, в неоадъювантном режиме получали полихимиотерапию по схемам: навельбин 1,8 день, 30 мг/м^2, цисплатин 1 день, 80 мг/м^2, этопозид 1,2,3 дни, 100 мг/м^2; гемцитабин 1,8 дни 1250 мг/м^2, цисплатин 1 день, 80 мг/м^2; кампто 1 день, 150 мг/м^2, элоксатин 1 день, 80 мг/м^2.

Через 14 суток после оперативного вмешательства больные НМРЛ получали 3-4 внутривенные инъекции ДК, «нагруженных» ОАА, с интервалом 1 месяц. В среднем, за одну инъекцию вводили (4,62±0,48)x10^6 ДК моноцитарного происхождения, «нагруженных» ОАА. Выбор способа и схемы введения ДК базировался на результатах проведенных нами ранее доклинических исследований на нескольких моделях опухолевого роста у мышей [10].

ДК получали из моноцитов периферической крови согласно методу [11]. В качестве источника ОАА использовали механохимически модифицированные лиофилизированные опухолевые клетки (м/м ЛФОК) в концентрации 0,05 мг/мл. М/м ЛФОК получали согласно методу, описанному ранее [12].

Уровень одновременной экспрессии CD86 и HLA-DR-антигенов на ДК составлял не менее 60%, CD83 - не менее 50%, отсутствовала экспрессия маркеров лимфоцитов (CD3, CD16, CD20) и моноцитов (CD14). Количество живых клеток составляло не менее 95%, примесь лимфоцитов - не более 20%.

В процессе иммунотерапии, через 1 мес. после каждого ее этапа, осуществляли мониторинг состояния клеточного иммунитета.

С помощью метода проточной цитофлюориметрии определяли цитотоксическую активность (ЦА) лимфоцитов периферической крови по отношению к стандартным клеткам-мишеням K562. Определяли процент погибших клеток-мишеней при инкубации с лимфоцитами по отношению к количеству спонтанно погибших клеток-мишеней.

Для оценки динамики развития антигенспецифического клеточного иммунного ответа у больных НМРЛ в процессе иммунотерапии изучали активность лимфоцитов в присутствии ОАА в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), по накоплению ДНК лимфоцитами, по способности Т-лимфоцитов секретировать ИЛ-4 и ИФН-γ.

Для постановки РТМЛ использовали цельную гепаринизированную периферическую кровь и пятиканальные капилляры, 10 мкл м/м ЛФОК в использованной для «нагрузки» ДК концентрации, 10 мкл ФГА в концентрации 5 мкг/мл. Капилляры центрифугировали в течение 5 мин. при 1000 об/мин. и инкубировали при 37°С в течение 24 часов. Процент торможения миграции лейкоцитов оценивали по формуле:

$$\frac{\text{Опыт}}{\text{Контроль}} \times 100\%$$

Учитывали увеличение процента торможения миграции лейкоцитов в присутствии м/м ЛФОК против контрольных значений (в присутствии только питательной среды).

Активность сенсибилизированных лимфоцитов в присутствии ОАА синтезировать ДНК определяли методом проточной цитометрии. Для этого 1x10^6 лимфоцитов, выделенных на градиенте плотности фиколла (ρ = 1,077), инкубировали в течение 3 суток в полной культуральной среде при 37°С в атмосфере 5% CO_2 в присутствии 20 мкг/мл ФГА или в течение 7 суток в присутствии 10 мкл м/м ЛФОК в использованной для «нагрузки» ДК концентрации. На 1-е и 3-и сутки добавляли 5 мкл ИЛ-2 в концентрации 125 ед/мл. Содержание ДНК в лимфоцитах определяли с помощью метода проточной цитометрии после их окрашивания флюорохромным красителем пропидием йодида [13]. При этом определяли долевое содержание клеток в основных фазах клеточного цикла ($G_{1/0}$, S, G_2 + M), для чего гистограммы распределения обрабатывали с помощью специализированной программы Mod Fit LT 3.0 (BDIS, США) для компьютеров Macintosh. Результаты выражали в виде индекса стимуляции (ИС) синтеза ДНК – отношение количества S-фазных клеток в опыте (инкубация в присутствии ОАА или ФГА) к контролю (инкубация в присутствии только питательной среды).

Для определения секреторной активности Т-лимфоцитов использовали метод двухпараметровой проточной цитометрии, с помощью которого одновременно определяется цитокиновый профиль и субпопуляционный состав лимфоцитов. После 7 суток инкубации лимфоцитов в присутствии 10 мкл м/м ЛФОК добавляли форболмиристатацетат в концентрации 20 мкг/мл и 3 мкг/мл иономицина, инкубировали в течение 5 часов при 37°С и 5% CO_2, фиксировали 4% параформальдегидом и пермеабилизировали мембрану с помощью 0,1% раствора сапонина. Далее клетки метили с помощью моноклональных антител к поверхностному антигену CD3 и внутриклеточным ИЛ-2 и ИФН-γ. Результаты выражали в виде ИС – отношение количества CD3+- лимфоцитов, секретирующих ИЛ-2 или ИФН-γ, инкубированных в присутствии ОАА (опыт) к количеству цитокин-секретирующих CD3+- лимфоцитов, инкубированных только в присутствии питательной среды (контроль).

Все проточноцитометрические исследования выполнены на приборе FACS Calibur (“Becton

Dickinson”, США) с использованием программы CellQuest-PRO для компьютеров Макинтош для приобретения и анализа данных.

Полученные результаты исследований обрабатывали статистически с помощью “t”-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования ЦА лимфоцитов периферической крови больных в динамике проведения ДК-иммунотерапии представлены на рис.1. Как показали полученные результаты, ЦА лимфоцитов больных НМРЛ до начала иммунотерапии находится в пределах показателей у практически здоровых людей (ПЗЛ). Первые 2 введения ДК, «нагруженных» ОАА, практически не оказали влияния на функциональную активность НКК. Значительное возрастание ЦА лимфоцитов было отмечено лишь после 3-го введения ДК.

Установлено, что существенный пролиферативный ответ лимфоцитов больных НМРЛ в присутствии м/м ЛФОК появляется лишь после проведения IV-го этапа иммунотерапии (рис.2). При этом количество S-фазных лимфоцитов существенно возрастает с (18,90 ± 2,24) % в контроле до (28,96 ± 2,75) % при инкубации с м/м ЛФОК, ИС синтеза ДНК составляет 1,53 против 1,03 до начала иммунотерапии.

Следует отметить, что уже после первого введения ДК, «нагруженных» м/м ЛФОК, происходит возрастание процента торможения миграции лейкоцитов периферической крови на стимуляцию ОАА, который достигает своего максимума после второго этапа иммунотерапии и сохраняется на том же уровне после третьего этапа иммунотерапии (рис.3).

Из полученных данных следует, что до начала иммунотерапии у больных НМРЛ происходит развитие иммунологического ответа на ОАА по Тх2 – типу (рис.4). Так, инкубация с м/м ЛФОК в течение 7 суток способствует некоторому увеличению количества $CD3^+$ – лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-4, до (11,25 ± 3,55) % по сравнению с (5,18 ± 2,75) % в контроле. ИС составляет 2,17. При этом, под влиянием ОАА количество $CD3^+$-лимфоцитов, продуцирующих ИФН-γ, несколько снижается (ИС составляет 0,59). На этапах проведения иммунотерапии цитокиновый профиль лимфоцитов изменяется, наблюдается увеличение секреции ИФН-γ и уменьшение ИЛ-4. После проведения 3-4 этапов иммунотерапии количество Т-лимфоцитов, продуцирующих ИФН-γ в ответ на ОАА, существенно превалирует над количеством Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-4. ИС для ИФН-γ после IVэтапа иммунотерапии составляет 1,23, для ИЛ-4 – 0,97.

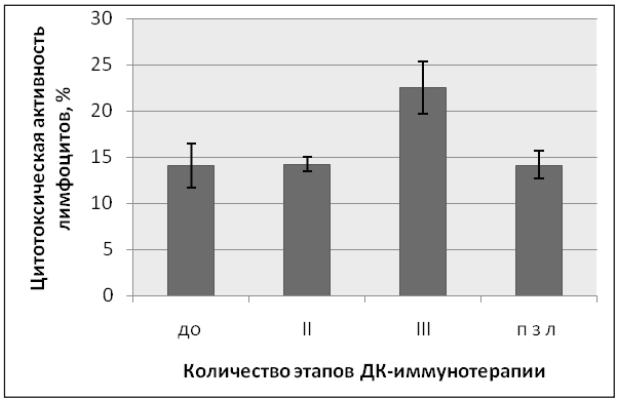

Рис. 1. Влияние иммунотерапии ДК, «нагруженными» ОАА, на цитотоксическую активность лимфоцитов периферической крови больных НМРЛ.

(ПЗЛ – практически здоровые люди)

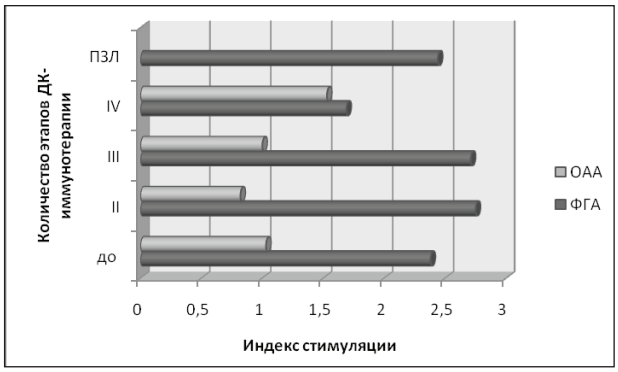

Рис. 2. Влияние иммунотерапии ДК, «нагруженными» ОАА, на ДНК – синтетическую активность лимфоцитов периферической крови больных НМРЛ.

(ПЗЛ – практически здоровые люди)

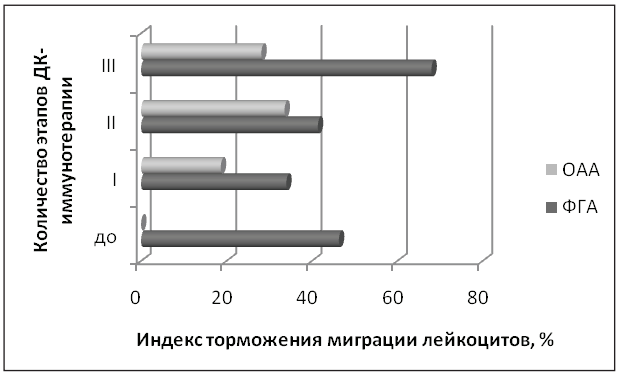

Рис.3. Влияние иммунотерапии ДК, «нагруженными» ОАА, на активность лимфоцитов периферической крови больных НМРЛ в РТМЛ.

(ПЗЛ – практически здоровые люди)

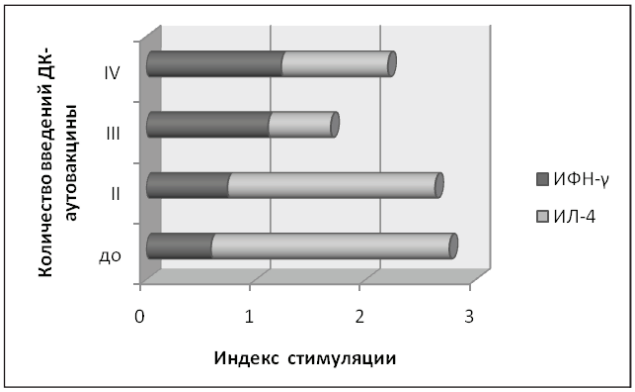

Рис. 4. Влияние иммунотерапии ДК, «нагруженными» ОАА, на секреторную активность лимфоцитов периферической крови больных НМРЛ в отношении ИФН-γ и ИЛ-4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что иммунологический ответ на ОАА, как и на любые антигены, состоит из комплекса процессов, в которых взаимодействуют эффекторные и регуляторные механизмы, тем или иным способом задействованные на разных этапах специфического и неспецифического клеточного иммунного ответа на ОАА. Поэтому для обеспечения максимальной эффективности регуляторные механизмы должны влиять на различные звенья иммунитета как на неспецифическое, основой которого является функционирование НКК и макрофагов, так и специфическое, преимущественно, на ее Т-клеточное звено. Определение уровня развития антигенспецифического Т-клеточного иммунного ответа на ОАА считается базовым показателем в оценке и прогнозировании клинического ответа на проводимую активную специфическую иммунотерапию [1, 14].

Настоящее исследование посвящено комплексной оценке изменений в состоянии иммунной системы у больных НМРЛ, получавших иммунотерапию ДК послеоперационно, с целью поиска возможной корреляции между иммунологическим и клиническим ответом на лечение.

При анализе результатов иммунологического обследования установлено, что ДК-иммунотерапия вызывает развитие иммунологического ответа у 75 % пациентов, в основном, за счет вовлечения клеточно-опосредованного звена иммунной системы, без существенных изменений в состоянии гуморального звена. Появление антигенспецифического клеточного иммунного ответа зарегистрировано у больных НМРЛ после проведения 3-4 этапов ДК-иммунотерапии. Об этом свидетельствует активация синтеза ДНК в сенсибилизированных лимфоцитах в присутствии ОАА после 4 этапа ДК-иммунотерапии, вследствие чего происходит увеличение их пролиферативной активности.

Инкубация лимфоцитов больных НМРЛ с используемыми для иммунотерапии ОАА приводит к повышению секреции цитокинов только сенсибилизированными клетками, что позволяет количественно оценить не только содержание антигенспецифических Т-лимфоцитов, но и Тх1/2 – направленность развития иммунного ответа. Показано, что после 3 этапа ДК-иммунотерапии, происходит переключение типа иммунного ответа на ОАА с Тх2- на Тх1 – зависимый: увеличивается секреция ИФН-γ, который является одним из главных провоспалительных цитокинов, активирующий моноциты, макрофаги и продукцию других провоспалительных цитокинов, и уменьшается синтез ИЛ-4. Это является доказательством активации именно Тх1-зависимого клеточного иммунного ответа, который является более эффективным для реализации специфической противоопухолевой активности. В это же время также было отмечено возрастание уровня секреции ИЛ-2 Т-лимфоцитами (данные не представлены).

Функциональное состояние Т-клеточного звена иммунной системы в процессе иммунотерапии характеризует и РТМЛ. Метод основывается на способности сенсибилизированных Т-лимфоцитов при инкубации с ОАА выделять цитокины (МИФ, ФНО-α, ИФН-γ) и хемокины, которые способствуют торможению миграции лейкоцитов. Считается, что увеличение процента торможения миграции лейкоцитов при взаимодействии с ОАА по отношению к проценту торможения миграции лейкоцитов в контроле, свидетельствует о формировании специфического иммунного ответа в процессе проведения ДК-иммунотерапии. Наши данные демонстрируют возрастание процента торможения миграции лейкоцитов периферической крови на стимуляцию ОАА уже после первого этапа ДК-иммунотерапии практически у всех больных НМЛР, что снижает значимость данного теста в качестве маркера, прогнозирующего эффективность проводимой специфической активной иммунотерапии.

Особое значение в иммунологическом ответе на ДК-иммунотерапию имеют НКК, которые способны удалять опухолевые клетки разных типов, особенно клетки, имеющие сниженный уровень экспрессии молекул МНС I и могущие избежать опосредованного ЦТЛ лизиса. Значительное возрастание ЦА лимфоцитов было отмечено, также как и в случае формирования антигенспецифических иммунологических реакций, лишь после 3-го введения ДК. На этом этапе ДК-иммунотерапии ЦА НКК может усиливаться под действием цитокинов ИФН-γ, ИЛ-2 и др., которые выделяют активированные сенси-

билизированные лимфоциты, образующиеся в процессе проведения ДК-иммунотерапии.

В общем, результаты иммунологических исследований свидетельствуют о том, что формирование стойкого противоопухолевого специфического иммунного ответа на аутологичные ОАА у больных НМРЛ требует 3-4 введений ДК, «нагруженных» ОАА, что занимает несколько месяцев, поэтому клинический эффект ДК-иммунотерапии является отсроченным. Полученные результаты могут служить дополнительным обоснованием при выборе схемы проведения иммунотерапии у больных НМРЛ, в частности, при выборе необходимого количества этапов ДК-иммунотерапии.

Таким образом, изменения в состоянии специфического клеточного звена иммунной системы позволяют оценить иммунологическую эффективность у больных НМРЛ, корригировать схему назначения специфической иммунотерапии на основе ДК, «нагруженных» ОАА, индивидуально для каждого больного.

ВЫВОДЫ

1. Специфический клеточный иммунный ответ на ОАА у больных НМРЛ формируется после проведения 3-4 этапов иммунотерапии ДК, «нагруженными» ОАА.
2. После 3 этапа ДК-иммунотерапии у больных НМРЛ происходит переключение типа иммунологического ответа на ОАА с Тн2-зависимого пути на более эффективный Тн1-зависимый.
3. Для оценки динамики развития антиген-специфического клеточного иммунного ответа у больных НМРЛ в процессе ДК-иммунотерапии наиболее значимым является изучение активации сенсибилизированных лимфоцитов по уровню секреции ИФН-γ и ИЛ-4 и ДНК-синтетической активности.
4. Полученные данные динамического иммуномониторинга позволяют рекомендовать его применение для коррекции схемы назначения ДК-иммунотерапии у больных НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережная Н.М. Иммунология злокачественного роста /Н.М.Бережная, В.Ф.Чехун. - Киев: Наукова думка, 2005.-791 с.
2. Балдуева И.А. Противоопухолевы вакцины / И.А. Балдуева // Прак. онкология. - Т. 4. - №3. – 2003. – С. 157-166.
3. Shurin M.R. Dendritic Cell in Cancer/M.R.Shurin, R.D.Salter.-New-York: Springer, 2009.-396 p.
4. Curigliano G. Breast cancer vaccines: a clinical reality or fairy tale? / G. Curigliano, G. Spitaleri, E. Pietri [et al.] // Ann. of Oncol. – V. 17. – 2006. – P. 750-762.
5. Biomarkers for development of cancer vaccines / M. Whelan, G. Ball, C. Beattie, A. Dalgleish // Personalized Medicine. – V. 3, № 1. – 2006. - P. 79-88.
6. Umansky V. New perspectives in cancer immunotherapy and immunomonitoring / V. Umansky, Malyguine A, M. Shurin // Future Oncol. - V.5, № 7. – 2009. - P. 941-944.
7. Hoos A. Improved Endpoints for Cancer Immunotherapy Trials / A. Hoos, A. Eggermont, S. Janetzki [et al.] // J. Natl. Cancer Inst . – V. 102. – 2010. – P. 1388-1397.
8. Copier J. Improving the efficacy of cancer immunotherapy// J. Copier, A. Dalgleish, C. Britten, L. Finke [et al.] // Eur. J. of Cancer. – V.45. - 2009. – P.1424 – 1431.
9. Tuyaerts S. Dendritic cell therapy for oncology roundtable conference / S. Tuyaerts // J. of immune based therapies and vaccines. - № 9. – 2011. – P. 1-10.
10. Антигенпризентирующие дендритные клетки миелоидного происхождения: фенотип, функции, противоопухолевая активность, использование в специфической иммунотерапии больных со злокачественными новообразованиями / Н.Н.Храновская, Ю.А. Гриневич // Специфічна імунотерапія в онкології : Актуальні питання специфічної імунотерапії хворих на злоякісні новоутворення : матеріали наук.- прак. конф., м. Умань, 2007. – К., 2008. - С. 81-144.
11. Метод одержання аутологічної протипухлинної вакцини на основі дендритних клітин: Методичні рекомендації.- К., 2006. – 8с.
12. Биоинженерная технология получения опухолеспецифического антигена на основе механохимически радиационно-гетерогенизированных опухолевых клеток / В.Э.Орел, Ю.А.Гриневич, Н.Н.Дзятковская [и др.] // Специфічна імунотерапія в онкології : Актуальні питання специфічної імунотерапії хворих на злоякісні новоутворення : матеріали наук.- прак. конф., м. Умань, 2007. – К., 2008. - С. 67-80.
13. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: методические рекомендации. - М., 2001.- 53с.
14. Tuyaerts S. Current approaches in dendritic cell generation and future implications for cancer immunotherapy / S. Tuyaerts, L. Aerts, J. Corthals [et al.] // Can. Im. Im. - № 56. – 2007. – С.1513–1537.

РЕЗЮМЕ

ОсобЛИВОСТІ ЗМІН СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ ПІД ВПЛИВОМ ІМУНОТЕРАПІЇ ДЕНДРИТНИМИ КЛІТИНАМИ, НАВАНТАЖЕНИМИ ПУХЛИННИМИ АНТИГЕНАМИ

Храновська Н.М., Скачкова О.В., Сітько В.В., Совенко В.М., Швець Ю.В., Свергун Н.М., Завелевич М.П., Жукова В.М., Чечина Д.Е.*

Національний інститут раку, Київ;

*Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України, Київ.

Вивчені особливості змін в стані імунної системи хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) під впливом імунотерапії дендритними клітинами (ДК), «навантаженими» пухлиноасоційованими антигенами (ПАА). Для оцінки динаміки розвитку антиген специфічної імунної відповіді на етапах проведення імунотерапії вивчали активність лімфоцитів в присутності ПАА в реакції гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ), по накопиченню ДНК лімфоцитами, за здатністю Т-лімфоцитів секретувати ІЛ-4 та ІФН-γ. Показано, що специфічна клітинна імунна відповідь на ПАА у хворих на НДРЛ формується після проведення 3-4 етапів імунотерапії ДК, «навантаженими» ПАА, в результаті чого відбувається переключення типу імунної відповіді на ПАА з Тн2-залежного шляху на більш ефективний Тн1-залежний, посилюється ДНК-синтетична активність. Одержані дані динамічного імуномоніторинга дозволяють рекомендувати його застосування для корекції схеми призначення ДК-імунотерапії у хворих на НДРЛ.

SUMMARY

CHANGES IN THE IMMUNE SYSTEM STATUS OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER UNDER IMMUNOTHERAPY BY DENDRITIC CELLS LOADED WITH TUMOR ANTIGENS

Khranovska N.M., Skachkova O.V., Sitko V.V., Sovenko V.M., Shvets Yu.V., Svergun N.M., Zavelevich M.P., Zhukova V.M., Chechina D.E.*

National Cancer Institute, Kyiv;

*R.E.Kavetsky Institute of Experimental Patology, Oncology and Radiobiology NAS of Ukraine, Kyiv.

The specific changes in the immune system status of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) under immunotherapy by dendritic cells (DC), loaded with tumor-associated antigens (TAA) have been studied. To assess the dynamics of antigen-specific cellular immune response during immunotherapy the activity of lymphocytes in the presence of TAA in the reaction of leukocyte migration inhibition (RLMI), accumulation of DNA by lymphocytes, the ability of T lymphocytes to release of IL-4 and IFN-γ have been studied. It is shown that specific cellular immune response to TAA in patients with NSCLC is formed after the 3-4 stage of immunotherapy by DC, “loaded” with TAA, resulting in a switching-type immune response to TAA with Th2-dependent pathway to more effective Th1-dependent, increasing DNA synthetic activity. Obtained date of dynamic immunomonitoring allow us to recommend its use for the correction of the scheme of DC-immunotherapy in patients with NSCLC.

УДК 618.177:612.017

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН

ТРУНОВА О.А., ГЮЛЬМАМЕДОВА И.Д., КУЛЯС В.М.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Вступление. Бесплодие у женщин может быть первичным и вторичным. В первом случае беременности не было никогда. Во втором - беременности были (роды или аборты), но в дальнейшем, в течение длительного периода беременность не наступает. Первичное бесплодие чаще всего обусловлено гормональными или генетическими нарушениями. Вторичное - обычно связано с воспалительными процессами половых органов. К основным причинам бесплодия женщин можно отнести аномалии и пороки развития женского полового аппарата; воспалительные заболевания органов малого таза; эндокринные нарушения; иммунологические факторы; эндометриоз; туберкулез женских половых органов; психические или неврологические расстройства; генные, хромосомные нарушения; производственные и бытовые интоксикации; применение нерациональной терапии и некоторых лекарств, отрицательно действующих на процесс зачатия или оказывающих тератогенное действие на плод. В ряде случаев точных данных об этиологии бесплодия нет (труднообъяснимые случаи бесплодия).

Считается, что эндометриоз является самой распространенной причиной женского бесплодия. Существуют доказательства того, что аутоиммунная реакция играет роль в бесплодии, имеющем причиной эндометриоз. Следовательно, лечение этого типа бесплодия должно принимать в расчет иммунологический компонент. Аномальная аутоиммунная реакция в ряде случаев может привести к бесплодию. Сперма, состоящая из сперматозоонов, спермальной плазмы, с иммунологической точки зрения, представляет собой смесь многочисленных антигенов, способных вызывать сенсибилизацию и индуцировать образование антител. Подобные антитела могут возникать в женском организме в ответ на поступление спермы. В тканях половых органов после воспалительных заболеваний нередко обнаруживают инфильтрат, который состоит преимущественно из лимфоцитов и плазматических клеток. В клетках инфильтрата накапливаются вещества, входящие в состав антител (РНК и нейтральные мукополисахариды). Этот инфильтрат можно рассматривать как проявление аллергической реакции замед-