У результаті проведеного дослідження було встановлено, що у 1/3 жінок, інфікованих токсоплазмозом і, у яких одночасно підвищений рівень антитіл до T. gondii, цитомегаловіруса, герпетичної і EBV-інфекції, підвищенний ризик невиношування вагітності.

У 10% вагітних жінок з токсоплазмозною інфекцією, у яких були виявлені в сироватці крові гострофазові антитіла до цитомегаловірусної, герпетичної і EBV-інфекції, позитивну відповідь ПЛР, клінічні прояви хвороби були відсутні.

Низька авідність anti-CMV IgG, anti-HSV IgG у 3,3% вагітних може бути виявлена в сироватці і після пологів.

У дітей, народжених від матерів, які мають токсоплазмозну інфекцію з герпетичною, цитомегаловірусною і EBV-інфекцією, виявити справжній рівень антитіл до T.Gondii неможливо.

Ключові слова: токсоплазмозна інфекція, цитомегаловірусна інфекція, герпетична інфекція, EBV-інфекція, вагітність, антитіла.

УДК 616.831-006.484:576.312.32.38:575:615.15:616.155.32

ІМУНОЦИТОГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА МЕНІГІОМИ

КОВАЛЕНКО О.В., КОРНЕЛЮК О.І.

Київский національний университет ім. Т. Г. Шевченко

Однією з найактуальніших проблем сучасної медицини є пухлинні захворювання та процеси доброякісного та злоякісного переродження клітин організму. Переродженню клітин передує накопичення мутацій, наслідком яких є зміна положення та експресії багатьох генів, зокрема рівень експресії протоонкогенів, генів, продукти експресії яких приймають участь у передачі міжклітинних сигналів.

Як відомо, найбільш чутливими до мутагенної дії є клітини з високим мітотичним індексом, зокрема клітини кісткового мозку. Поява додаткових факторів навколишнього середовища (мутагени, важкі метали) збільшує імовірність появи хромосомних аберацій, і, як наслідок, може призводити до злоякісного переродження клітин.

Мета роботи: Вивчення аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові хворих на доброякісну та злоякісну форми менінгіоми.

Було обстежено 50 пацієнтів: 21 пацієнт був з відносно доброякісними менінгіомами: II ступеню анаплазії. Середній вік – 44 роки (діапазон коливання віку від 18 до 61).

29 осіб хворих на злоякісні меннігіоми: III – IV ступеню анаплазії. Середній вік пацієнтів 53 роки (діапазон коливання віку – від 23 до 63 років).

В другій групі умовного контролю: хворі на соматичну патологію без онкопатології в роду (13 осіб, середній вік - 49 років, діапазон коливання віку - від 30 до 64 років), хворих з онкопатологіями у роду (14 осіб, середній вік - 45 років, діапазон коливання віку - від 27 до 62 років).

В групі контролю (15 осіб) – відносно здорові особи без онкопатології в роду (10 осіб, середній вік - 22 роки, діапазон коливання віку - від 18 до 26 років)

Предмет дослідження – зразки крові та метафазні хромосоми лімфоцитів периферичної крові хворих на менінгіоми та практично здорових донорів при дії in vitro модельного мутагену – мітоміцину.

Для цитогенетичного аналізу використовували метафазні пластинки без перехрещень хромосом. Аналіз хромосом складався з наступних показників: підрахунок числа хромосом в метафазних пластинках; визначення частоти аберантних клітин (у відсотках до загальної кількості досліджених метафаз); визначення частоти аберацій (сумарною), визначення частоти аберацій на одну аберантних і на одну досліджену клітину і на 100 досліджених клітин; визначення спектру аберацій; підрахування кількості мультіаберантних клітин.

Характеристику аберацій хромосом проводили згідно з вказівками О. Ф. Захарова з співавторами [8]. Враховували аберації хроматидного (одиночні фрагменти - хроматидні дицентрики, міжхроматидні обміни) і хромосомного типу (парні фрагменти - термінальні та інтерстиціальні делеції, кільцеві хромосоми , міжхромосомні обміни в результаті яких утворюються дицентриків і аномальні моноцентрики). Мультиаберантними клітинами вважали такі, які мали 3 і більше аберацій. Прогалини реєстрували, але до числа аберацій не включали. Критерієм відмінності прогалин від фрагментів було зміщення останніх щодо осі хроматиди. Анеуплоїдних клітини [4] розподіляли на гіпоплоідние, які мали менше 44 хромосом і гіперплоідние, які мали більше 46 хромосом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для розгляду цитогенетичних особливостей осіб, чутливих до дії фітогемаглютиніну, у

яких було взято достатню для аналізу кількість метафаз (більше 100) в таблицях 1-4 представлено індивідуальне розподіл за цими показниками.

Таблиця 1

Індивідуальний розподіл цитогенетичних показників в контрольній групі (практично здорові особи)

№ №	Частота клітин, %		Кількість							
			метафаз	Аберацій					Мак	П
	З абер	Ан.		Σ	О.ф.	Об.	П.ф.	Інші		
Здорові без онкопатологій в роду										
1	3,5	13,5	200	7	4		2			
2	3,2	8,2	200	6	4		2			
3	1,7	7,1	195	3	2		1			
4	2,5	6	200	5	5					
5	2,2	11,3	175	3	3					
6	2,3	9,1	200	4	2		2			
7	2,5	8	200	5	2		3			
8	1,8	7,1	190	3	2		1			
9	2,1	7,5	200	4	4					
10	1,5	6,8	195	3	***3***					
Усього	2,2	8,25	1955	43	31	0	12	0	0	0
Здорові з онкопатологіями в роду										
1	3,9	18	200	8	7		1			
2	2,8	12	200	6	5		1			
3	2,4	10,5	175	4	2		2			
4	2,1	6,7	200	4	3		1			
5	3,3	8,8	200	6	3		2			
Усього	2,9	11,2	975	28	21		7			
Усього в групі	2,55	9,73	2930	71	52		19	0	0	0

Таблиця 2

Індивідуальний розподіл цитогенетичних показників в групі хворих на соматичну патологію без новоутворень

№ №	Частота клітин, %		Кількість							
			метафаз	Аберацій					Мак	П
	З абер	Ан.		Σ	О.ф.	Об.	П.ф.	Інші		
Хворі на соматичну патологію без онкопатологій в роду										
1	3	16	200	6	5		1			
2	5	10	190	9	4		2	3 (д.)		
3	4	16,5	170	7	3		1	3 (д.)		
4	3,1	10	180	5	3		1		1	
5	2,5	10,5	150	4	1		1	1 (д.)	2	
6	3,8	8,5	180	7	3		1	2(а.к.)	1	
7	3,5	9	170	6	3		2	1(д.)		
8	3,5	12,5	200	7	4		1	1 (а.к.)	1	
9	3,75	16,75	200	8	5		1		2	
10	3,9	14,9	190	7	4		2		1	
11	3,5	9,4	190	7	5		1	1(д.)		
12	2,8	9,5	190	5	3			1 (д.)	1	
13	3,1	10,5	190	6	2		2	1 (д.)	1	
Усього	**3,49**	**11,85**	**2400**	**84**	**44**	**0**	**16**	**14**	**10**	**0**

Продовження таблиці 2

№ №	Частота клітин, %		Кількість							
			метафаз	Аберацій					Мак	П
	З абер	Ан.		Σ	О.ф.	Об.	П.ф.	Інші		
Хворі на соматичну патологію з онкопатологіями в роду										
1	3	16	200	6	4		1	1 (а.к.)		
2	5	11,2	190	9	5		2	1(д.)	1	
3	4	16,5	170	7	4		2		1	
4	3,1	12	180	5	3			2(а.к.)		
5	2,5	13,5	150	4	3		1			
6	3,8	15	180	7	5	1			1	
7	3,3	12,8	170	6	4		2			
8	3,5	13,2	200	7	2		2		3	
9	3,7	16,75	200	7	4		1	1(д.)	1	
10	3,92	14,7	180	7	5			1(а.к.)	1	
11	3,5	11,7	190	7	3		1	1(д.)	2	
12	2,7	13,2	190	5	3		1	1(д.)		
13	3,1	10,5	190	6	3		1	1(а.к.)	1	
14	3,6	19	200	7	4		2		1	
Усього	**3,48**	**14**	**2590**	**90**	**52**	**1**	**16**	**9**	**12**	
Усього в групі	**3,48**	**12,92**	**4990**	**174**	**96**	**1**	**32**	**23**	**22**	**0**

Таблиця 3

Індивідуальний розподіл цитогенетичних показників в групі хворих на доброякісні менінгіоми

№ №	Частота клітин, %		Кількість							
			метафаз	Аберацій					Мак	П
	З абер	Ан.			О.ф.	Об.	П.ф.	Інші		
1	5,2	23,5	100	5	2		1		1	1
2	5	14,1	100	5	4	1				
3	4	17,55	160	6	2	1	2			1
4	4,6	14	120	5	2		2		1	
5	4	16	110	4	1	1			1	1
6	4,75	18,5	110	5	3				1	1
7	3,75	14,7	105	4	1	1	1		1	
8	4,7	15,7	150	7	4		1	1 (а.к.)		1
9	4	15	100	4	2	1			1	
10	4,5	14	100	5	3				1	1
11	4,1	16,9	110	5	2	1	1		1	
12	4,3	12,35	140	6	2	1	1		1	1
13	4,5	16,6	105	5	2			1(д.)	2	
14	3,7	17,5	150	6	4		1			1
15	4,5	13	160	7	3	1	1	1 (а.к.)	1	
16	3,6	16	100	4	1	1			1	1
17	3,8	15,5	100	4	3				1	
18	4	17	160	6	2	1			2	1
19	3	18	100	3	2		1			
20	4	15	120	5	3	1	1			
21	4,2	17	100	4	2				2	
Усього	**4,2**	**16,09**	**2500**	**105**	**50**	**11**	**13**	**3**	**18**	**10**

Середньогрупова частота анеуплоїдних клітин в групі хворих на злоякісні менінгіоми (19,11) була статитистично достовірно вищою, ніж в групі хворих на доброякісні менінгіоми (16,01) та у групах умовного контролю (13,01 у хворих на соматичну патологію без новоутворень та 10,13 у контролі). В групі хворих на злоякісні гліоми (19,05) кількість анеуплоїдних клітин була достовірно нижчою, ніж в групі хворих на доброякісні гліоми (21,38) та вищою, ніж у хворих на соматичну патологію без новоутворень та контролі.

Таблиця 4

Індивідуальний розподіл цитогенетичних показників в групі хворих на злоякісні менінгіоми

№ №	Частота клітин, %		Кількість							
			метафаз	Аберацій					Мак	П
	З абер	Ан.		Σ	О.ф.	Об.	П.ф.	Інші		
1	6,9	23,62	110	8	5	1		1 (а.к.)		1
2	6,6	22,48	110	7	3	1		1 (д.)	1	1
3	5,3	18,22	100	5	2	1	1		1	
4	6,1	20,27	100	6	3		1	1 (а.к.)	1	
5	5,3	18,02	100	5	3		2			
6	6,3	21,65	100	6	2		3		1	
7	5,0	17,19	120	6	4				1	1
8	6,9	23,72	115	8	3	1	2	1 (д.)		1
9	5,1	17,53	100	5	4	1				
10	5,8	19,93	100	6	4	1	1			
11	5,7	19,49	120	7	5			1(д.)		1
12	5,7	19,59	110	6	4	1			1	
13	5,9	20,28	100	6	3		2	1 (а.к)		
14	4,9	16,84	100	5	1	1			2	1
15	6,0	20,62	100	6	2		1		2	1
16	5,0	17,19	110	6	2	1	2		1	
17	5,8	19,93	100	6	1		2		2	1
18	5,5	18,90	100	6	3	1			1	1
19	4,0	13,75	150	6	4	1	1			
20	5,2	17,87	100	5	1			1 (д.)	2	1
21	5,6	19,25	110	6	3	1			1	1
22	5,2	17,87	100	5	2		1		2	
23	3,9	13,40	125	5	2		1	1 (а.к)	1	
24	8,8	30,25	115	10	6	1			2	1
25	5,2	17,87	100	5	1	1	1		1	1
26	5,4	18,56	110	6	4	1				1
27	4,3	14,78	110	5	3	1			1	
28	5,8	19,93	110	6	3	1		1(д.)		1
29	4,4	15,12	100	5	1	2			1	1
Усього	**5,56**	**19,11**	**3125**	**174**	**84**	**19**	**21**	**9**	**25**	**16**

ВИСНОВКИ

Злоякісне переродження клітин зумовлюється багатьма механізмами, які, можуть відігравати більшу чи меншу роль, залежно від стану та особливостей фізіології клітини. В свою чергу, ключові механізми злоякісного переродження можуть активуватись чи пригнічуватись залежно від стану навколишнього становища та особливостей генетичного апарату. Канцерогенами можуть бути речовини, що містяться у їжі, воді й повітрі. Крім цього канцерогенною дією можуть володіти хімічні сполуки та джерела випромінювання (в тому числі й сонячне випромінювання), впливу яких зазнає людина. Дія канцерогенів супроводжується змінами системи передачі клітинних сигналів, системи репарації пошкоджень ДНК, регуляції клітинного циклу, адгезії клітин [3].

Результатом даних порушень стає накопичення хромосомних аберацій та зумовлена цим зміна положення та експресії онкогенів.

Як відомо, для злоякісних пухлин характерне накопичення хромосомних мутацій. Зокрема для багатьох типів пухлин встановлено позитивну кореляцію між мутаціями певних хромосом та проявом пухлинних фенотипів, що свідчить про суттєве значення цих аномалій під час онкогенезу. Наприклад, такий тип хромосомних аберацій, як транслокації супроводжується зміною місця розташування генів, і, як наслідок, появи нових ефекторів (супресорів чи активаторів), які змінюють експресію генів у транслокованих частинах хромосом [2]. Поява генних вставок (інсерцій) також супроводжується зміною експресії генів.

Існує думка, що хромосомні перебудови в індукції канцерогенезу відіграють більшу роль, ніж генні мутації. Це основане на властивостях деяких канцерогенів не викликати генних мутацій [1].

Згідно статистичних даних при каріотипуванні пухлин, найбільший процент специфічних змін хромосом становлять делеції та транслокації. В результаті делецій, транслокацій та інших перебудов хромосом може виникати втрата генів супресорів пухлин або навпаки: онкогени, що репресовані у нормі, можуть активуватись.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Appley A., Fitzgibbons P., Chandrasoma P.* Multiparameter flow cytometric analysis of neoplastomes of the central nervous system / A. Appley, P. Fitzgibbons, P. Chandrasoma // Neurosurgery. – 1990. – Vol. 27. – P. 83-96.
2. *Crose C. M.* Chromosome translocations and human cancer / C. M. Crose //Canser Res. – 1996. – Vol. 46. – P. 6019-6023.
3. *Malcolm R. Alison. Cancer* / R. Malcolm // Encyclopedia Of Life Sciences. – 2001, John Wiley & Sons.
4. *Болтіна І. В.* Частота аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові хворих на гліоми головного мозку при дії модельних мутагенів мітоміцину та диметоату : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 03.00.15 / І. В. Болтіна. – Київ, 2005. –20 с.
5. *Галицкий В. А.,* Канцерогенез и механизмы внутриклеточной передачи сигналов / В. А. Галицкий // Вопр. онкол.–2003. – №3. – С.278-293.
6. *Гнедкова І. О., Бродська І. О., Главацький О. Я.* Новийпідхід до тактики хіміо-імунотерапії гліом мозку на основі визначення вуглеводних рецепторів до лектинів на мембранах лімфоцитів та клітинах пухлин / І. О. Гнедова, І. О. Бродська, О. Я. Главацький // Перший з'їзд нейрохірургів України (24-26 листопада 1993 р.): тез.доп. – К.,1993.–С.154-155.
7. *Гнедкова И.А., Лисяный Н. И., Ромоданов С. А.* Распределение иммунорегуляторных рецепторов к лектинам на мембранах клеток глиом и аутологичных периферических мононуклеарах у нейроонкологических больных в зависимости от степени анаплазии опухоли мозга / И. А. Гнедкова, Н. И.Лисяный, С. А. Ромоданов // Бюл. эксперим. биол. – 1996. – №10. – С.441-445.
8. *Лихтенштейн А. В., Шапот В. С.* Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы / А. В. Лихтенштейн, В. С. Шапот // Пат. физиол. – 1998.–№ 3. – С.25-44.
9. *Захаров А. Ф.* Хромосомы человека : атлас / А. Ф. Захаров, В. А. Бенюш, Н. П. Кулешов, Л. И. Барановская. – М. : Медицина, 1982. – 264 с.

SUMMARY

IMMUNOCETOGENETIC ANALYSIS OF PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH MENINGIOMAS

O.V. Kovalenko, O.I. Kornelyuk

Kiev National University by T.G. Shevchenko

It has been shown the results of cytogenetic analysis of chromosome aberrations frequency atlymphocyte culture in peripheral blood ofpatients with meningioma.

It has been found out an increasing of frequencychromosome aberrations in peripheral blood lymphocyte in patients with meningioma, which has been correlated with the degree of malignancy.

Keyword: aberration of chromosome, peripheral blood, meningiomas