

**ОСОБЛИВОСТІ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА  
БАЗАЛЬНОПОДІБНИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ  
НА ПІВДЕННОМУ СХОДІ УКРАЇНИ**

*Установлено, що хіміопроменеве лікування хворих на базальноподібний рак молочної залози суттєво змінює структуру лімфоцитів периферичної крові. Після проведення комплексного лікування так само змінюються показники імунограми пацієнток із базальноподібним раком молочної залози. Метою роботи було вивчити особливості морфологічної будови лімфоцитів периферичної крові у хворих на базальноподібний рак молочної залози, які проживають на південному сході України й отримували комплексну хіміопроменеву терапію.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** базальноподібний рак молочної залози, лімфоцити, хіміопроменеве лікування.

**ВСТУП.** Лімфоцити відіграють важливу роль у протипухлинному імунітеті [1, 6]. За розміром їх диференціюють на 3 групи: вузькоцитоплазмові, середньоцитоплазмові та широкоцитоплазмові [3]. Великі грануловмісні лімфоцити є природними кілерами [5]. Циркуючі природні кілери забезпечують організм від змінених власних клітин. Відомо, що ядерно-цитоплазматичне співвідношення відображає рівень метаболізму в клітині [2, 4]. Тому оцінка величини лімфоцитів може бути використана для визначення захисних можливостей організму хворих на базальноподібний рак молочної залози (БРМЗ).

Метою роботи було вивчити особливості морфологічної будови лімфоцитів периферичної крові у хворих на базальноподібний рак молочної залози, які отримували комплексне лікування.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Обстежено 210 хворих на БРМЗ і 10 здорових донорів. Вивчено структурні особливості лімфоцитів. Визначали відсоткове співвідношення великих, середніх і малих лімфоцитів, великих грануловмісних лімфоцитів, а також їх абсолютну кількість у периферичній крові. Визначали наявність антитіл класів Ig A, Ig M, Ig G методом імунферментного аналізу. Т- і В-лімфоцити виявляли в результаті взаємодії специфічних моноклональних антитіл з відповідними CD-маркерами.

© Т. Ю. Погоріла, М. Ф. Щуров, С. М. Пащенко, 2016.

Широкоцитоплазмові лімфоцити виявляли в периферичній крові. Вони характеризуються широкою базофільною цитоплазмою, ядро містить 1–3 нуклеоли. У середніх лімфоцитах ядро превалює над цитоплазмою. Характер хроматину грубий, є залишки ядерець. Малі лімфоцити за величиною такі ж, як еритроцити. Ядро їх кругле або злегка овальне, темне, з щільним хроматином, займає більшу частину клітини. Великі грануловмісні лімфоцити мають широку цитоплазму, в якій видно численні азурофільні гранули (рис. 1).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета програм SPSS.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Призначення хворим хіміотерапії і променевої терапії істотно змінило структуру лімфоцитів периферичної крові [7]. Після проведення комплексного лікування значно збільшився їх розмір, у них зменшилося ядерно-цитоплазматичне співвідношення, збільшилися, стали гіперхромними ядерця (рис. 2).

У хворих на БРМЗ, які проживають на південному сході України, після проведення комплексного лікування відсоткове співвідношення середніх лімфоцитів периферичної крові збільшилося у 2 рази ( $p < 0,05$ ). Аналогічні зміни стосувалися і абсолютної кількості ( $p < 0,05$ ). Спостерігали тенденцію до зменшення і відсот-

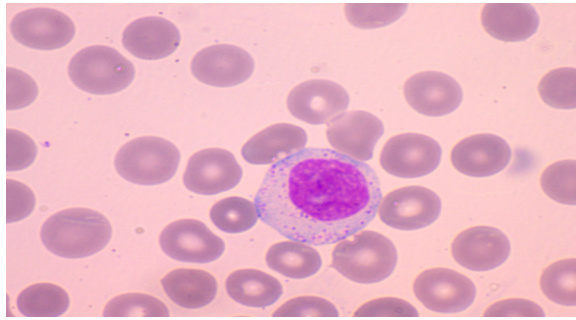


Рис. 1. Великі грануловмісні лімфоцити.

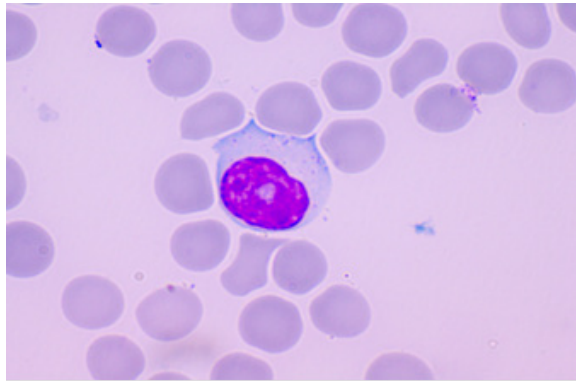


Рис. 2. Лімфоцити після отримання хворими комплексного лікування.

кового співвідношення ( $p < 0,05$ ), і абсолютної кількості ( $p < 0,05$ ) малих та великих лімфоцитів у хворих із поширеними формами БРМЗ. Після проведення комплексного лікування відзначали збільшення відсоткового співвідношення та абсолютної кількості великих лімфоцитів ( $p < 0,05$ ), зменшення відсоткового співвідношення і абсолютної кількості середніх ( $p < 0,05$ ) і малих ( $p < 0,05$ ) лімфоцитів.

Відсоткове співвідношення великих грануловмісних лімфоцитів у хворих на БРМЗ після проведення комплексного лікування збільшилося майже у 2 рази в 1-й групі ( $p < 0,05$ ) та в 1,5 рази –

у 2-й ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Ідентичні зміни відзначалися і щодо абсолютної кількості великих грануловмісних лімфоцитів у хворих на БРМЗ після комплексного лікування ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Вміст нуклеол у великих грануловмісних лімфоцитах збільшувався після комплексного лікування в 1,5 рази у 2-й групі ( $p < 0,05$ ) і незначно – в 1-й ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Встановлено позитивну кореляційну залежність між вмістом у периферичній крові малих лімфоцитів і лімфоцитів CD25 ( $r = 0,37$ ), CD22 ( $r = 0,8$ ). Виявлено негативну кореляційну залежність між вмістом малих лімфоцитів та імунорегуляторним індексом ( $r = -0,3$ ), циркулюючим імунним комплексом ( $r = -0,9$ ), активністю комплекменту ( $r = -0,83$ ), фагоцитарною активністю ( $r = -0,5$ ) і фагоцитарним індексом ( $r = -0,71$ ) (рис. 3). Негативною кореляційною залежністю була і між вмістом Ig M ( $r = -0,6$ ), Ig A ( $r = -0,1$ ) та середніх лімфоцитів. Позитивну кореляцію відзначали між циркулюючим імунним комплексом ( $r = 0,8$ ), активністю комплекменту ( $r = 0,9$ ), фагоцитарною активністю ( $r = 0,65$ ), фагоцитарним індексом ( $r = 0,6$ ) і вмістом середніх лімфоцитів у периферичній крові. Пряму кореляційну залежність спостерігали між вмістом великих лімфоцитів і лімфоцитів CD ( $r = 0,3$ ), імунорегулюючим комплексом ( $r = 0,9$ ), Ig G ( $r = 0,82$ ), Ig A ( $r = 0,48$ ), Ig M ( $r = 0,5$ ), циркулюючим імунним комплексом ( $r = 0,9$ ), активністю комплекменту ( $r = 0,85$ ), цитохімічним індексом ( $r = 0,78$ ), фагоцитарною активністю ( $r = 0,82$ ), фагоцитарним індексом ( $r = 0,95$ ), індексом завершеності ( $r = 0,9$ ). Негативну кореляційну залежність встановлено між вмістом великих лімфоцитів і лімфоцитів CD22 ( $r = 0,8$ ) (рис. 4).

Таким чином, морфологічна структура лімфоцитів пов'язана з їх фенотипом [8]. У периферичній крові хворих на БРМЗ спостерігали збіль-

Таблиця 1 – Вміст великих грануловмісних лімфоцитів у хворих на БРМЗ

1-ша група ( $T_{1-2} N_0 M_0$ )				2-га група ( $T_{3-4} N_{0-3} M_0$ )				3-тя група (контрольна)	
відносне значення, %		абсолютне значення, кл. $\times 10^8$ /л		відносне значення, %		абсолютне значення, кл. $\times 10^8$ /л		відносне значення, %	абсолютне значення, кл. $\times 10^8$ /л
до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
4,2 $\pm$ 0,02*	7,7 $\pm$ 0,01*	1,3 $\pm$ 0,01*	2,2 $\pm$ 0,002*	4,4 $\pm$ 0,05*	6,5 $\pm$ 0,06*	1,1 $\pm$ 0,05	1,8 $\pm$ 0,01	3,3 $\pm$ 0,01	1,0 $\pm$ 0,01

Примітка. Тут і в таблиці 2: \* –  $p < 0,05$  порівняно з відповідними показниками в групі хворих з іншим фенотипом.

Таблиця 2 – Вміст нуклеол у великих грануловмісних лімфоцитах до і після комплексного лікування

1-ша група ( $T_{1-2} N_0 M_0$ )		2-га група ( $T_{3-4} N_{0-3} M_0$ )		3-тя група (контрольна)	
до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
4,0 $\pm$ 0,05*	4,7 $\pm$ 0,04*	3,5 $\pm$ 0,04*	5,1 $\pm$ 0,045*	3,5 $\pm$ 0,05	

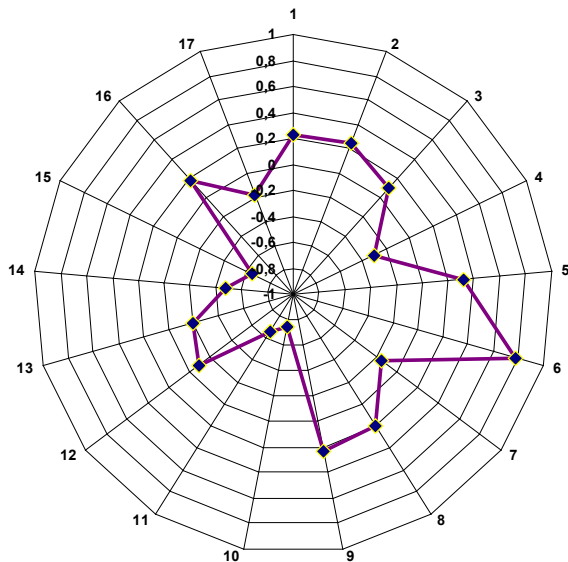


Рис. 3. Зв'язок між вмістом малих лімфоцитів і деякими показниками імунограми.

Примітка. Тут і на рисунку 4: 1 – CD3; 2 – CD4; 3 – CD8; 4 – імунорегулюючий комплекс; 5 – CD25; 6 – CD22; 7 – Ig G; 8 – Ig A; 9 – Ig M; 10 – циркулюючий імунний комплекс; 11 – активність комплементу; 12 – імунорегуляторний індекс; 13 – цитохімічний індекс; 14 – фагоцитарна активність; 15 – фагоцитарний індекс; 16 – індекс завершеності; 17 – титр.

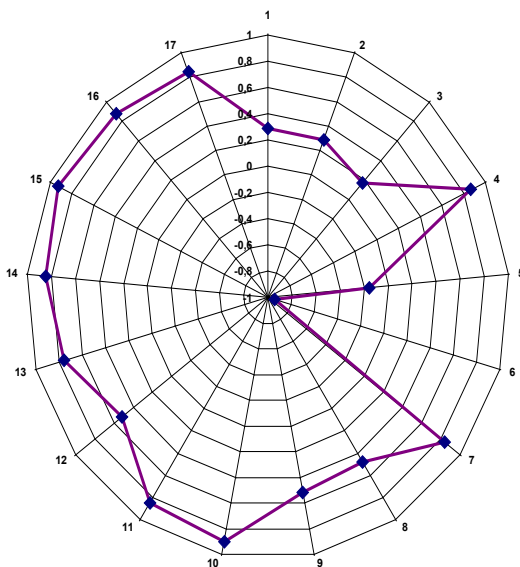


Рис. 4. Зв'язок між вмістом великих лімфоцитів і деякими показниками імунограми.

шення вмісту великих лімфоцитів, одночасно відзначали підвищення лімфоцитів CD3, CD4, імунорегулюючого комплексу, Ig G, Ig A, Ig M, циркулюючого імунного комплексу, активності комплементу, цитохімічного індексу; посилювалася фагоцитарна активність; зростали фагоцитарний індекс та індекс завершеності. При зменшенні вмісту великих лімфоцитів фіксували збільшення вмісту лімфоцитів CD22. Зростання вмісту середніх лімфоцитів супроводжувалося

підвищенням вмісту циркулюючого імунного комплексу, активності комплементу, фагоцитарної активності, фагоцитарного індексу, зниженням вмісту Ig M та Ig A. При збільшенні вмісту малих лімфоцитів спостерігали зменшення імунорегуляторного індексу, циркулюючого імунного комплексу, активності комплементу, фагоцитарної активності й фагоцитарного індексу. Зниження вмісту в периферичній крові малих лімфоцитів призводило до зменшення вмісту лімфоцитів CD25, С6.

Було вивчено трирічну безрецидивну виживаність залежно від кількості великих лімфоцитів у периферичній крові хворих на БРМЗ в умовах великого промислового регіону південного сходу України. Показано, що безрецидивна виживаність знизилась при збільшенні відсоткового співвідношення великих лімфоцитів (рис. 5).

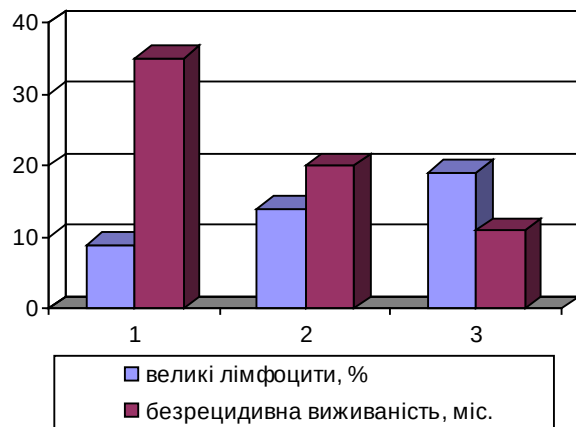


Рис. 5. Загальна та безрецидивна трирічна виживаність залежно від кількості великих лімфоцитів у периферичній крові хворих на БРМЗ в умовах великого промислового регіону південного сходу України.

**ВИСНОВКИ.** 1. Лікування хворих на БРМЗ змінило структуру лімфоцитів периферичної крові. Після проведення комплексного лікування значно збільшився їх розмір, у них зменшилося ядро-цитоплазматичне співвідношення.

2. Відсоткове співвідношення і загальна кількість великих грануловмісних лімфоцитів після проведення хіміотерапії і променевої терапії у хворих 1-ї групи збільшилися майже у 2 рази, в пацієнок 2-ї групи – в 1,5 рази.

3. Відсоткове співвідношення і загальна кількість малих лімфоцитів до лікування прямо корелювали із вмістом лімфоцитів CD25 і CD22 ( $r=0,8$ ).

4. Наявність у периферичній крові малих лімфоцитів обернено корелювала з фагоцитарним індексом ( $r=-0,71$ ), фагоцитарною активністю ( $r=-0,5$ ), активністю комплементу ( $r=-0,83$ ), циркулюючим імунним комплексом ( $r=-0,9$ ).

5. Виявлено пряму кореляційну залежність між вмістом великих лімфоцитів у крові та лімфоцитів CD3 (Т-лімфоцитів,  $r=0,3$ ), CD4 (Т-хелперів,  $r=0,3$ ), імунорегулюючим комплексом ( $r=0,9$ ), Ig G ( $r=0,82$ ), Ig A ( $r=0,48$ ), Ig M ( $r=0,5$ ), циркулюючим імунним комплексом ( $r=0,9$ ), активністю комплементу ( $r=0,85$ ), імунорегуляторним індексом ( $r=0,5$ ), цитохімічним індексом ( $r=0,78$ ), фагоцитарною активністю ( $r=0,82$ ),

фагоцитарним індексом ( $r=0,95$ ) та індексом завершеності ( $r=0,9$ ).

#### Перспективи подальших досліджень.

Лімфоцити відіграють важливу роль у протипухлинному імунітеті, тому вкрай важлива і морфологічна, і кількісна оцінка їх з метою більш точного індивідуального підбору комплексного лікування для хворих на базальноподібний рак молочної залози, які проживають на південному сході України.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамов М. Г. Гематологический атлас / М. Г. Абрамов. – М., 1998. – 280 с.

2. Соколова Е. И. Клиническая иммунология : руководство для врачей / под ред. Е. И. Соколовой. – М. : Медицина, 1998. – 272 с.

3. Петров Р. В. Иммунология / Р. В. Петров. – М. : Медицина, 1987. – 416 с.

4. Вихрев Д. В. Метод свободного клеточного электрофореза лимфоцитов крови в качестве оценочного критерия иммунокорректирующей терапии циклофероном / Д. В. Вихрев, М. Ю. Ледванов, Н. Ю. Стукова // Вестн. Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2003. – № 1/2. – С. 93–97.

5. Казмирчук В. Е. Клиническая иммунология и аллергология / В. Е. Казмирчук, Л. В. Ковальчук. – Винница : НОВА КНИГА, 2006. – 526 с.

6. Цитологические особенности лимфоцитов у больных с активной герпетической инфекцией: возможности ранней скрининговой диагностики / Л. И. Ковальчук, Д. В. Мальцев, Т. В. Войтюк, Е. И. Сидоренко // Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 3. – С. 55–58.

7. HLA – G and immune tolerance in pregnancy / J. S. Hunt, M. G. Petroff, K. P. Mc. Intise, C. Ober // FASEB J. – 2005. – **19**. – P. 681–693.

8. Koido S. Clinical immunology / S. Koido // Clin. Immunol. – 2004. – **113** (3). – P. 9.

Т. Ю. Погорелая, Н. Ф. Щуров, С. Н. Пащенко

ЗАПОРОЖСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

## ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ БАЗАЛЬНОПОДОБНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГО-ВОСТОКЕ УКРАИНЫ

### Резюме

Установлено, что химиолучевое лечение больных базальноподобным раком молочной железы существенно изменяет структуру лимфоцитов периферической крови. После проведенного комплексного лечения так же изменяются показатели иммунограммы пациенток с базальноподобным раком молочной железы. Целью работы было изучение особенностей морфологического построения лимфоцитов периферической крови у больных базальноподобным раком молочной железы, проживающих на юго-востоке Украины и получивших комплексную химиолучевую терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: базальноподобный рак молочной железы, лимфоциты, химиолучевое лечение.

## FEATURES OF LYMPHOCYTES IN THE BLOOD IN PATIENTS WITH BASAL-LIKE BREAST CANCER WHO LIVE IN SOUTH-EAST OF UKRAINE

### Summary

*Lymphocytes are important in antitumor immunity. Therefore, the estimate of the magnitude of lymphocytes, could be used to determine the protective capabilities of the organism basal-like breast cancer patients. The purpose of the study: building a morphological features peripheral blood lymphocytes of patients with basal-like breast cancer South-East Ukraine, receiving comprehensive chemoradiotherapy. It was found that treatment BLT changes the structure of peripheral blood lymphocytes. After the comprehensive treatment of peripheral blood lymphocytes of patients significantly increased in size, they decreased nuclear-cytoplasmic ratio. For definitions immune status of patients basal-like breast cancer no small role played by morphological characteristics of lymphocytes in the peripheral blood before and after complex treatment.*

KEY WORDS: **basal-like breast cancer, lymphocytes, chemoradiotherapy.**

Отримано 05.04.16

Адреса для листування: Т. Ю. Погоріла, Запорізька медична академія післядипломної освіти, 6-р Вінтера, 20, Запоріжжя, 69096, Україна, e-mail: tais-710913@rambler.ru.