

ФОРМУВАННЯ ІМУНІТЕТУ ПРИ ХРОНІЧНИХ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Г.С. Третяк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: імунний нагляд, імунна відповідь, цитокіни, проліферація неопластичних клітин, хронічна мієломоноцитарна лейкемія

Злоякісні захворювання кровотворної та лімфоїдної системи являють собою одну із найскладніших, але недостатньо вивчених проблем гематології. Захворюваність серед дорослого населення на таку патологію як хронічна мієлоїдна лейкемія та хронічна мієломоноцитарна лейкемія за останні десятиліття постійно зростає. Перебіг основного захворювання залучає до патологічного процесу багато органів і систем, в тому числі й імунокомпетентну систему [13,17]. Пухлинний процес та інтоксикаційний синдром поглиблюють імунодефіцит.

Іншою актуальною проблемою всіх злоякісних захворювань є процес уникнення пухлинними клітинами імунного нагляду, внаслідок чого не реалізується закладена програма апоптозу, порушується процес проліферації та диференціювання клітин. Активаторами та інгібіторами цієї програми є цитокіни, які продукуються здоровими імунокомпетентними клітинами, бластами та клітинами мікрооточення [1,16]. Крім того, відомо, що цитокіни є посередниками мікроклітинної взаємодії, регулюють функцію кровотворної системи, клітинного циклу, впливають на формування імунної відповіді, беруть участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах. На відміну від гормонів, цитокіни синтезуються різними типами клітин і контролюють усю їх різноманітність. Вони мають не тільки ендокринну, але і значно більше виражену паракринну та автокринну активність [2,8].

Однією із найважливіших функцій системи цитокінів є забезпечення погодженої дії імунної та нервової системи у відповідь на стрес. Підсилення продукції деяких цитокінів запалення або факторів, що стимулюють проліферацію лімфоцитів, може біти причиною виникнення захворювання [3,12]. Особливо велику роль відіграють цитокіни у патогенезі пухлинних захворювань імунної та кровотворної системи [9,10,15]. Ці захворювання розвиваються із клітин основних продуцентів та/або споживачів цитокінів, гени цитокінів одночасно активуються з онкогенами при хромосомних абераціях та при ретровірусних інфекціях. Внаслідок цього пухлинні клітини продукують цитокіни, що стимулюють проліферацію непластичних і імунокомпетентних клітин [11,12]. Так, наприклад, підвищений рівень інтерлейкіну-1 (IL-1) спостерігається при гострій та хронічній мієлоїдній лейкемії. IL-1 стимулює мієлопоз [4,5,6,7,14].

З огляду на вищезазначене являє інтерес вивчення деяких показників цитокінового профілю та стану протипухлинного імунітету у хворих на хронічну мієломоноцитар-

ну лейкемію (ХММЛ). Захворювання являє собою клональний процес, в основі якого лежить патологія стовбурової клітини кісткового мозку. Етіологія і патогенез ХММЛ на тепер остаточно не з'ясовані. Припускається, що виникненню захворювання можуть сприяти канцерогени оточуючого середовища, вплив іонізуючого випромінювання та інші цитотоксичні фактори.

Метою дослідження було вивчення вмісту інтерлейкінів 1, 2, 4, 6 і показників протипухлинного імунітету у хворих на ХММЛ.

Матеріал і методи

У 21 хворого на ХММЛ (вік – 56-72 роки, 14 чоловіків, 7 жінок) вивчалися особливості протипухлинного імунітету за відносним вмістом у периферичній крові (ПК) кількості Т-загальних Т-лімфоцитів (імунофенотиповий профіль CD3⁺), Т-хелперів/індукторів (імунофенотипи CD3⁺, CD4⁺), Т-супресорів цитотоксичних лімфоцитів (імунофенотипи CD3⁺, CD8⁺), а також натуральних кілерних клітин (ПКК, імунофенотипи CD16⁺, CD56⁺) факсан.

У сироватці крові пацієнтів з ХММЛ вивчали рівень цитокінів IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 альфа-імуноферментним методом, урахування проводилось на автоматичному фотометрі E1x800 (Bio-Tec instruments, inc., USA).

Результати дослідження

Встановлено, що у обстежуваних хворих в ініціальному періоді кількість CD3⁺ знижувалась у 1,1 разу ($p < 0,05$; $58,9 \pm 2,6\%$ при $65,6 \pm 33\%$ контролю). Вміст CD3⁺, CD4⁺ лімфоцитів зменшувався у 1,5 разу ($p < 0,05$; $29,1 \pm 2,0\%$ при $44,6 \pm 2,7\%$ в контролі). Встановлено, що кількість CD3⁺, CD8⁺ лімфоцитів знижена в 1,3 разу ($p < 0,05$; $30,0 \pm 1,5\%$ при $37,8 \pm 2,8\%$ в контролі). Вміст CD16⁺, CD56⁺ лімфоцитів зменшений у 2,6 разу ($p < 0,05$; $8,0 \pm 1,0\%$ при $20,4 \pm 2,2\%$ в контролі).

Вміст IL-1, який є стимулятором Т-хелперів знижений у 82% хворих і коливався в межах 0,01-0,3 при нормі 10,0–50,0 пг/мл. Рівень IL-2, секреція котрого пов'язана із рівнем IL-1, також різко знижений і становив 8,24-2,13 при нормі 35,00-190,00 пг/мл. Вміст IL-4 знижений і коливався від 0,1 до 0,96 при нормі 1,00-35,00 пг/мл. Концентрація IL-6 значно знижена 1,23-1,56 при нормі 5,00-50,00 пг/мл, що свідчить про взаємозв'язок у секреції цитокінів при даній патології.

Висновки

Нами виявлено, що у хворих на ХММЛ спостерігався кількісний дисбаланс розподілення у периферичній крові

CD3⁺ лімфоцитів та їх імунорегуляторних CD3⁺ CD4⁺, CD3⁺ CD8⁺ субпопуляцій. Поряд з цим у обстежуваних пацієнтів знижена кількість периферичних клітин-кілерів, які беруть участь у реакціях неспецифічного імунітету, та знижена концентрація ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, що може впливати на перебіг захворювання.

Рецензент: чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор В.З.Нетяженко

ЛІТЕРАТУРА:

1. Останин А.А. Сравнительная оценка уровня 17 цитокина в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флюориметрии / А.А.Останин, Е.Р.Черных // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, №2. – С. 4–6.
2. Кондратенко И.В. Интерлейкин-2 и его роль в развитии иммунодефицитов и других иммунопатологических состояний / И.В. Кондратенко // Иммунология. – 1992. – №1. – С. 6–10.
3. Колыгин Б.А. Лимфогранулематоз у детей / Б.А. Колыгин. – СПб.: Гиппократ, 2006. – 168 с.
4. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии: перевод с англ. / А.Рабсон, А.Роит, П.Делвз. – М.: Мир, 2006. – 320 с.
5. Цитокины. Интерлейкины, монокины и лимфокины. Значение в регуляции иммунного ответа и межсистемных взаимодействий: метод. рекомендации / Под ред. проф. А.А. Коростелева. – Кемерово, 2003. 74 с.
6. Ягужинская О.Е. Дифференциально-диагностическое и прогностическое значение показателей сывороточных цитокинов (растворимого CD30; растворимого рецептора интерлейкина-2; интерлейкина-10 и интерлейкина-6) при лимфогранулематозе и лимфосаркомах / О.Е. Ягужинская, И.Е. Лазарев, Е.А.Никитин // Терапевт. арх. – 2001. – №4. – С. 45–51.
7. Калинина Н.М. Роль цитокинов в формировании некоторых соматических и инфекционных заболеваний / В кн.: Н.М. Калинина, Н.М. Давыдова, К. Сысов. Цитокины при СПИДЕ, раке и других заболеваниях. СПб., 2005. <http://www.biomed.spb.ru>
8. Потанин М.П. В-лимфоциты. Цитокинообразующая функция / М.П. Потанин // Иммунология. – 1994. – №4. – С. 4–7.
9. Сараева Н.О. Цитокины: роль в развитии анемии у больных множественной миеломой и хроническим миелолейкозом / Н.О. Сараева, Т.С. Белохвостикова, Т.Г. Потрачкова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, №3. – С. 16–19.
10. Carter Bing Z. Cytokine-regulated expression of survivin in myeloid leukemia / Z.CarterBing, Milella Michele // Blood. – 2001.- Vol. 97, N9. – P. 2784–2790.
11. Chaouchi N. Interleukin-13 inhibits interleukin-2-induced proliferation and protects chronic lymphocytic leukemia B cells from in vitro apoptosis / N. Chaouchi, C Wallon, C Goujard // Blood. – 1996. – Vol. 87. – P. 1022–1029.
12. Cortes J. Interleukin-10 in non-Hodgkins lymphoma / J. Cortes, R. Kurzrock // Leuk Lymphoma. – 1997. – Vol. 1, N1. – P. 251–259.
13. Hudson L. Practical immunology / L. Hudson, F.C. Hay. – Oxford: Blackwell, 1976. – 344 p.
14. Kleitman, R.J. Increased antitumor activity of a circularly permuted IL-4-toxin in mice with IL-4 receptor-bearing human carcinoma / R.J. Kleitman // Cancer Res. – 1995. – Vol. 55, N15. – P 3357.
15. Mazur, B. Concentration of IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-alpha in children with acute lymphoblastic leukemia after cessation of chemotherapy / B.Mazur, A. Mertas // Hematol Oncol. – 2004. – Vol 22. – P. 27–34.
16. Newcom, S.R. Interleukin-4 is an autocrine growth factor secreted by the L- 428 Reed-Sternberg cell / S.R. Newcom, A.A. Ansari // Blood. – 1992.- Vol. 79. – P 191–197.
17. Ruziuddin, S. Peripheral T-cell lymphomas: immunoregulatory cytokine (IL- 2, IL-4, IFN-y) abnormalities and autologous mixed lymphocyte reaction / S. Ruziuddin // Cancer. 1994. – Vol. 74, N10. – P. 2843.

ФОРМИРОВАНИЕ ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Г.С. Третяк

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. При ХММЛ наблюдался количественный дисбаланс распределения в периферической крови CD3⁺ лимфоцитов и их иммунорегуляторных CD3⁺ CD4⁺, CD3⁺ CD8⁺ субпопуляций. Вместе с этим у обследуемых пациентов снижено количество периферических клеток-киллеров, которые участвуют в реакциях неспецифического иммунитета, и понижена концентрация ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, что может влиять на течение заболевания.

Ключевые слова: иммунный надзор, иммунный ответ, цитокины, пролиферация неопластических клеток, хронический миеломоноцитарный лейкоз

FORMATION OF IMMUNITY IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS

G. Tretyak

National O.O. Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary: In CMML there was a quantitative imbalance in the distribution of peripheral blood CD3⁺ lymphocytes and immunoregulatory CD3⁺ CD4⁺, CD3⁺ CD8⁺ subpopulations. Also in examined patients the number of peripheral cells killers, which are involved in the reactions of nonspecific immunity was reduced and concentration of IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 that can affect the course of the disease was decreased.

Keywords: immune surveillance, immune response, cytokines, proliferation of neoplastic cells, chronic myelomonocytic leukemia