

3. Павликова Е.П., Терешенко С.Н., Караваева И.П., Моисеев В.С. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста: ближайший и отдаленный прогноз // Кардиология. - 2002. - №4. - С. 14 - 18.
4. Eisenberg P.R., Sherman L.A., Jaffe A.S. Paradoxical elevation of fibrinolytic activity after streptokinase: evidence of continued thrombosis despite intense fibrinolysis // J. Am. Coll. Cardiol. - 1987. - N 10. - P., 527 - 529.
5. DeMarco E., Rebussi A.G., Quaranta G. Lack of procoagulant effect after TNK-plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction // Eur. Heart J. - 1998. - Vol 19. - N 5. - P. 11-14
6. Амосова Е.Н., Дыкун Я.В., Мишалов В.Г. Руководство по тромболитической терапии. - Киев, 1998, 171 с.
7. Бокарев И.Н., Довголис С.А. Тромболитическая терапия инфаркта миокарда // Рос. мед. журнал. - 1998. - Т.6, №3. - С. 43 - 64.
8. Панченко Е.П. Тромболитические препараты в лечении больных острым инфарктом миокарда. - Мю :Атмосфера, 2001ю- С. 16 - 19.

УДК 616.36-002.2-08:612.017: 615.375

С.В. Нікітін, К.М. Усиченко, О.О., Буйко. ©
**ОЦІНКА РЕЦЕПТОРНОЇ ЧУТЛИВОСТІ Т-ЛІМФОЦИТІВ
 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С.**

Одеський державний медичний університет, Одеса.

РЕФЕРАТ. Е.В. Никитин, К.Н. Усиченко, Е.А. Буйко. **Оценка рецепторной чувствительности Т-лимфоцитов у больных хроническим гепатитом С.** Изученная связь рецепторной чувствительности Т-лимфоцитов и цитотоксической активности НК-клеток у больных хроническим гепатитом С, которые получили комплексную терапию с использованием интерферонгена амиксина. Уровень связывания амиксина рецепторами Т-лимфоцитов повышался с увеличением количества курсов лечения амиксином. При низкой цитотоксичной активности НК-клеток отмечались наиболее высокие показатели связывания амиксина рецепторами Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: хронический гепатит, Т-лимфоцит, рецептор, чувствительность.

РЕФЕРАТ. Вивчений взаємозв'язок рецепторної чутливості Т-лімфоцитів та цитотоксичної активності НК-клітин у хворих на хронічний гепатитом С, які отримували комплексну терапію з використанням інтерферонгену аміксину. Рівень зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів підвищувався при підвищенні кількості курсів лікування аміксином. При низькій цитотоксичній активності НК-клітин відмічались найбільш високі показники зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів.

Ключові слова: хронічний гепатит, Т-лімфоцит, рецептор, чутливість.

SUMMARY. E.V. Nikitin, E.N. Usychenko, E.A. Byiko. **Evaluation of T-Lymphocytes Receptor Sensibility in the Patients with Chronic Hepatitis C.** The study of the cell immunity tests in the patients with CHC depends on quantity of the courses of interferonogen amixin has been carried out. The study of receptor sensibility of T-lymphocytes in the patients with CHC has been carried out in dependence on quantity of the courses of interferonogen amixin. Interrelation

© С.В. Нікітін, К.М. Усиченко, О.О., Буйко

between the level of cytotoxin activity of NK-cell and amixin binding by T-lymphocytes receptor was found.

Key words: T-lymphocyte, chronic hepatitis, receptor, sensibility.

Встановлено, що початковий етап взаємодії антигену з Т- або В-лімфоцитами оснований на здібності цих клітин зв'язувати антиген за допомогою спеціалізованих антиген-розпізнаючих рецепторів, що знаходяться на їх поверхні (ТкР). При цьому функції специфічного розпізнавання „своїх” рецепторів та лігандів та з'єднання з ними виконують молекули взаємодії. Це забезпечує кооперацію та взаємодію клітин, на поверхні яких вони експресовані [1, 2, 3, 4].

Зміни передачі імпульсу від ТкР опосередковують різні біологічні ефекти, що пов'язані з активацією Т-лімфоцитів та їх диференціюванням (Тх1 та Тх2). Чим вище афіність рецептору, тим більш виразна здібність ліганду активувати реакції Т-клітинної ланки імунітету. Специфічність взаємодії ТкР з лігандом детермінована первинною структурою антигену, що дозволяє визначеним фрагментам поліпептидного ланцюга взаємодіяти з комплементарними або ділянками ТкР та молекул HLA [7, 8].

Можливий вплив на молекулярні механізми активації ТкР є підставою для розробки фармакологічної модуляції функцій імунної системи. В якості молекулярної мішені, на яку діє лікарський препарат може бути ТкР / CD3+ або окремі сигнальні молекули [9].

Отримані дані про процеси внутрішньоклітинної взаємодії та їх ролі в підтримці гомеостазу дозволяють розробляти нові підходи до визначення прогностично значних показників імунітету та можливостей їх корекції. Крім того, функціональні можливості імунокомпетентних клітин знаходяться в тісній залежності з біохімічними процесами, що протікають на різних етапах міжмолекулярної та міжклітинної взаємодії. Імунобіохімічні механізми розвитку патологічного процесу при гепатиті С відкривають перспективи до можливої модуляції ліганд-рецепторної взаємодії під впливом препаратів із імуномодельюючою та інтерферон стимулюючою дією.

З цих позицій останніми роками надається велика увага вивченню й впровадженню в практику нового класу імунорегуляторних препаратів – індукторів ІФН [10, 11].

Не дивлячись на численні дослідження, залишаються питання про те, як проходить передача сигналу для біосинтезу ІФН від низькомолекулярних індукторів, до яких відноситься й аміксин [12, 13].

Мета дослідження: вивчення взаємозв'язку рецепторної чутливості Т-лімфоцитів та цитотоксичної активності НК- клітин у хворих на ХГС, які отримували комплексну терапію з використанням інтерфероногену „Аміксин”.

Матеріали та методи дослідження.

Під наглядом знаходились 100 хворих з активним та в'ялим перебігом ХГС, віком від 16 до 67 років, з них чоловіків 67, жінок – 33. Крім цього, було обстежено 30 здорових людей, які склали контрольну групу.

Хворі отримували вітчизняний індуктор ендogenousного інтерферону „Аміксин”. Препарат призначали по 0,125 г підряд 2 дні на тиждень протягом 4-5 тижнів на курс на фоні базисної терапії. Повторні курси лікування проводились з інтервалом в 1 місяць.

Обстежені хворі були поділені на 3 групи: 1а – хворі на ХГС, які отримали на фоні базисної терапії 3 курси аміксину; 2а – хворі на ХГС, які отримали 6 курсів аміксину; 3а – хворі на ХГС, які отримали 9 курсів аміксину.

Для підтвердження діагнозу та оцінки ефективності лікування використовувались біохімічні, серологічні (аНСV загальні, аНСV IgM та IgG), визначення RNA HCV, його сероваріанту та специфічних білків.

Для оцінки рівня зв'язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів був

використаний тест навантаження, який оснований на тому, що субпопуляція „активних” Т-лімфоцитів є найбільш лабільною в функціональному відношенні. При змінах активності рецепторного апарату лімфоцитів, які навантажені ауто антигенами або препаратом, відбувається зміна їх здібності зв’язувати неспецифічний Т-антиген еритроцитів барану. Ступінь зниження кількості активних Е-РОК, які можуть реагувати з еритроцитами барана (інверсія рецепції до цього антигену), дозволяє виявити ступінь зв’язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів [14].

Визначення цитотоксичної активності НК- клітин проводили за методикою Kristensen (1979).

Для оцінки отриманих результатів використовували програму статистичної обробки „Статграф”.

Результати дослідження та їх обговорення.

Вивчення зв’язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у здорових людей та в групах досліджень показало, що даний показник у здорових людей склав $3,5 \pm 1,20$ %. У хворих, які отримали 3 курси аміксину цей показник склав $3,75 \pm 1,48\%$, у хворих, які отримали 6 та 9 курсів аміксину, відповідно – $11,55 \pm 0,84\%$ та $17,5 \pm 1,56\%$. Встановлено, що рівень зв’язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів у хворих на ХГС в 2й та 3й групах був достовірно вищим, ніж у здорових людей ($p < 0,05$).

При цьому спостерігався індивідуальний ступінь зв’язування препарату рецепторами Т-лімфоцитів. Так у 36 хворих рівень зв’язування препарату був низьким (від 2% до 8%), у 34 хворих – виразним (10-14%), у 30 хворих мав місце високий рівень інверсії (16% й більш).

Крім цього, встановлена певна залежність рівня зв’язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів від кількості проведених курсів лікування (Рис.1). У хворих, які отримали 6 и 9 курсів лікування цей показник був достовірно вищим, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування ($p < 0,05$).

З представленого рисунка видно, що зміни рецепції «активних» Т-клітин до аміксину в тесті навантаження свідчать про підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів у хворих на ХГС.

Встановлено, що цитотоксична активність НК- клітин знаходиться в певній залежності від кількості проведених курсів лікування. Цитотоксична активність НК - клітин була вищою у хворих, які отримали більше 6 курсів аміксину, ніж у хворих, які отримали 3 курси лікування препаратом. Цитотоксична активність НК- клітин до початку лікування склала $29,6 \pm 2,0\%$, у хворих, що отримали 3 курси аміксину, - $42,6 \pm 0,9\%$, у хворих, які отримали 6 та 9 курсів аміксину, відповідно $44,7 \pm 1,24\%$ та $46,1 \pm 1,80\%$, що наближало цей показник до даних у здорових осіб (Рис. 2).

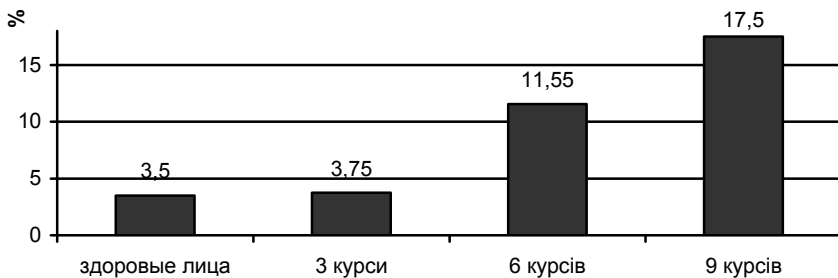


Рис. 1. Рівень зв’язування аміксину рецепторами Т-лімфоцитів в залежності від кількості проведених курсів лікування.

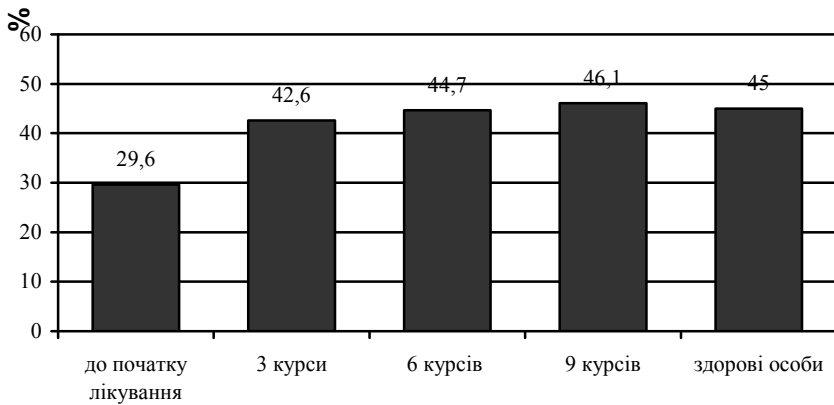


Рис. 2. Динаміка цитотоксичної активності NK-клітин у хворих на ХГС в залежності від кількості курсів аміксіну

Крім того, виявлений зворотній взаємозв'язок між рівнем цитотоксичної активності та зв'язуванням аміксіну рецепторами Т-лімфоцитів: найбільш високий рівень зв'язування аміксіну спостерігався при низькій цитотоксичній активності NK – клітин ($r = -0,813, P < 0,05$).

Встановлена залежність ряду імунологічних показників від рівня зв'язування аміксіну рецепторами Т-лімфоцитів (табл. 1).

Таблиця 1.

Імунологічні показники у хворих на ХГС в залежності від рівня зв'язування аміксіну рецепторами Т-лімфоцитів ($M \pm m$).

Показник	Рівень зв'язування			
	2-8%	10-14%	Більше 16%	Здорові особи
1	2	3	4	5
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$6,1 \pm 0,20$	$6,4 \pm 0,23$	$6,78 \pm 0,22$	$6,80 \pm 0,26$
лімфоцити, %	$32,1 \pm 1,02$	$29,5 \pm 0,98$	$32,6 \pm 0,99$	$31,2 \pm 1,04$
лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$1,48 \pm 0,02$	$1,67 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,02$	$1,51 \pm 0,18$
CD3+, %	$56,1 \pm 2,1^*$	$55,47 \pm 2,04^*$	$68,19 \pm 1,98^*$	$71,8 \pm 1,92$
CD4+, %	$35,4 \pm 1,54$	$37,1 \pm 1,62$	$40,5 \pm 1,58$	$41,2 \pm 1,5$
CD8+, %	$22,2 \pm 1,4$	$21,9 \pm 1,42$	$20,8 \pm 1,65$	$20,5 \pm 1,3$
CD4+/ CD8+	$1,7 \pm 0,05^*$	$1,85 \pm 0,17^*$	$2,1 \pm 0,13^*$	$2,25 \pm 0,23$
CD16+, %	$8,9 \pm 0,36^*$	$9,7 \pm 1,02^*$	$13,79 \pm 0,92^*$	$14,1 \pm 0,88$
CD19+, %	$11,5 \pm 1,7^*$	$11,3 \pm 1,24^*$	$10,9 \pm 1,13^*$	$10,8 \pm 1,2$
Фагоцитарний показник, %	$39,3 \pm 1,06^*$	$44,9 \pm 1,43^*$	$59,2 \pm 1,50^*$	$63,0 \pm 1,53$
цитотоксична активність NK-клітин, %	$42,6 \pm 0,9$	$44,7 \pm 1,24$	$46,1 \pm 1,80$	$45,0 \pm 1,50$
IgA г/л	$1,88 \pm 0,15$	$2,0 \pm 0,14$	$1,80 \pm 0,40$	$1,9 \pm 0,16$
IgM г/л	$2,07 \pm 0,29^*$	$1,56 \pm 0,38^*$	$1,26 \pm 0,30^*$	$1,18 \pm 0,35$
IgG г/л	$19,98 \pm 0,34$	$16,2 \pm 0,44$	$12,1 \pm 0,32$	$10,8 \pm 0,02$

Примітка: *- різниця показників статистично достовірна у порівнянні зі здоровими особами та в залежності від кількості курсів лікування аміксіном $P_{1-4}, P_{2-4}, P_{3-4} < 0,05$.

Аналіз отриманих даних показав, що 6 імунологічних показників (рівень експресії CD3+, CD16+, CD19+, імунорегуляторний індекс, фагоцитарний показник та рівень IgM) мають достовірну різницю в 3х групах дослідження в залежності від рівня зв'язування ($P < 0,05$).

Висновки:

У хворих на ХГС зв'язування аміксіну рецепторами Т-лімфоцитів достовірно

вище, ніж у здорових людей.

1. Встановлена залежність ряду важливих імунологічних показників від рівня зв'язування аміксіну рецепторами Т-лімфоцитів. Аналіз отриманих даних показав, що 6 імунологічних показників (рівень експресії CD3+, CD16+, CD19+, імунорегуляторний індекс, фагоцитарний показник та рівень IgM) мають достовірну різницю в 3х групах дослідження в залежності від рівня зв'язування аміксіну ($P < 0,05$).

2. Клінічна ефективність терапії аміксіном та імуномодельючий ефект препарату підвищується при збільшенні кількості курсів лікування (6-9 курсів). Висока клінічна відповідь спостерігалась у 76,7% пацієнтів і залежала від кількості курсів аміксіну.

Література:

1. Фаллер Д.М., Шилдс Д Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. Пер с англ. М: БИНОМ-Пресс, 2003. – 272 с.
2. Ярилин А.А. Иммуный синапс как структурная основа презентации антигена // Иммунология. – 2003. - №6. – С. 347.
3. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина - Здоровье, 2003. – 240 с.
4. Сепиашвили В.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и их рецепторы, сепцифичные к МНС-1. - Иммунология. – 2006. - №1. – С. 46-51.
5. Nel A.E., T-cell activation through the antigen receptor (TCR). Part 1. Signaling components, signaling pathways and signal integration at the TCR synapse // J. Allergy and Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 109. – P. 758 – 770.
6. Чекнев С.Б. Перераспределительные процессы в системе естественной цитотоксичности как фактор, способствующий осуществлению эндогенной биологической ретрансляции // Иммунология. – 2003. - №6. – С. 365-371.
7. Тутельян А.В. Разработка системы оценки иммунотропных препаратов природного и синтетического происхождения на основе взаимосвязи иммунной и антиоксидантной защиты // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т.5., №2. – С. 289-299.
8. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита / Белобородова Э.И., Савченко И.В., Белобородова Е.В. и др.// Клин.медицина. – 2005. - №2. – С. 53-57.
9. Деев В.П., Завелевич М.П., Рибалко С.Л. Индуктори інтерферонів // Лаб. діагностика. – 2005. - №1. – С. 59-63.
10. Собчак Д.М., Монакова Э.А. Показатели иммунитета у больных хроническим гепатитом С // Клиническая медицина.. – 2004. – Т. 82, №4. – С. 49-57.
11. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. – Киев.: Фотосоциоцентр, 2002. – 164 с.
12. Никитин Е.В., Сервецкий К.Л., Величко Л.Н., Богданова А.В., Усыченко Е.Н., Усыченко Е.М. Клинико-патогенетическое значение уровня связывания рецепторами Т-лимфоцитов препарата «Амиксин» у больных хроническим гепатитом С // (Материалы V съезда иммунологов и аллергологов СНГ, Санкт-Петербург, Россия, 8-11 июля 2003.) Аллергология и иммунология. – 2003.- Т. 4. - № 2. – С. 113-114.
13. Никитин Е.В., Сервецкий К.Л., Т.В. Чабан, Усыченко Е.Н., Никитина Е.В., Карпинчик В.А. Использование интерферогенов в комплексной терапии хронических заболеваний вирусной этиологии // (Материалы II всемирного конгресса по иммунопатологии и аллергии, Москва, Россия, 14-17 мая 2004.) Аллергология и иммунология. – 2004.- Т. 5. - № 1. – С. 117.
14. Дегтяренко Т.В., Макулькін Р.Ф. Біогенні стимулятори та імунореактивність: В 2-х т. Т.2 Імунореабілітація біорегуляторами. - Одеса.: Маяк. – 1997. – 196 с.