

УДК 576.36:[612.017.1:612.018]-055.1(470.1)

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ У ЖИТЕЛЕЙ ЗАПОЛЯРЬЯ

© 2009 В.П. Репина, О. В. Кривоногова, О. А. Ставинская, Е. А. Меньшикова
Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН, г. Архангельск
Статья получена 6.10.2009 г.

В работе изучены особенности лимфопролиферативной активности у жителей Ненецкого автономного округа. Определена взаимосвязь особенностей пролиферативных реакций с уровнем содержания провоспалительных цитокинов, реагина и дифференцированных лимфоцитов.

Ключевые слова: *пролиферация, лимфоцит, моноцит, нейтрофил, цитокин*

Проллиферативная активность клеток регулируется рядом факторов, в том числе интерлейкинами. IL-1 является фактором роста для Т-лимфоцитов и стимулирует их пролиферацию. Механизм его действия заключается в индукции синтеза IL-2 и IL-4 – ростовых факторов, секретируемых Т-хелперами. Кроме того, IL-1 усиливает экспрессию рецепторов к IL-2 и IL-4, что обеспечивает регуляцию пролиферации Т-хелперов. Наибольшая стимулирующая активность IL-1 β связана с Т-хелперами 2 типа, продуцирующими IL-4 [1, 2, 3]. Провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6 и TNF α участвуют в реализации воспалительной реакции, усиливают пролиферацию лимфоцитов. Главной мишенью IL-6 служат В-клетки, поскольку он является кофактором их пролиферации. Аналогичные функции принадлежат и TNF α [4-10]. IL-1 β выступает как фактор усиления пролиферации В-клеток и ингибирует синтез цитокинов Th1-лимфоцитами [9, 10].

Цель работы – изучить особенности иммунных реакций при повышенном и пониженном уровнях лимфопролиферации.

Материалы и методы исследования. Обследовано 100 человек в возрасте от 20 до 60 лет. Проведено определение содержания в периферической крови лимфоцитов фенотипов CD3 $^+$, CD4 $^+$, CD5 $^+$, CD8 $^+$, CD10 $^+$, CD16 $^+$, CD25 $^+$, CD71 $^+$, CD95 $^+$, HLADR $^+$ с помощью непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием препаратов лимфоцитов типа «высушенной капли» (реактивы НПЦ «Мед-БиоСпектр», г. Москва). Моноцитограмму определяли по методике О.Н. Григоровой (1958), лимфоцитограмму учитывали по методу И.А. Кассирского, Г.А. Алексева (1970). Содержание цитокинов (IL-6, TNF α , IL-10, IL-1 β , IFN γ), IgE определяли методом ИФА тест-наборами «BIOSOURCE» (Германия). Учет

результатов проводили на спектрофотометре серии Multiscan MS (Финляндия). Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ «SPSS 11.5» (США). Тип исследования ретроспективный, выборки случайные, одномоментные. Проведено определение границ нормального распределения количественных показателей при помощи критерия Шапиро-Уилка. Достоверность различий между группами оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрического критерия Уилкоксона. Корреляционный анализ параметров проведен с учетом ранговой корреляции Спирмена с определением коэффициента корреляции (r) и оценки его достоверности. Статистическая достоверность признавалась при значении $p < 0,05$ [11].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследования разделены на 2 группы, по уровню содержания маркера пролиферации CD10 $^+$: $> 0,5 \cdot 10^9$ кл/л и $< 0,2 \cdot 10^9$ кл/л. В первой группе 60 человек, во второй 51 человек. Среднее значение показателя в первой группе составило $0,95 \pm 0,05 \cdot 10^9$ кл/л, во второй группе $0,31 \pm 0,02 \cdot 10^9$ кл/л ($p < 0,01$). В изученных группах практически не изменяется содержание моноцитов (соответственно $0,62 \pm 0,09$ и $0,52 \pm 0,06 \cdot 10^9$ кл/л). В составе моноцитограммы отмечается увеличение числа промоноцитов ($32,95 \pm 0,02\%$), в группе с повышенным содержанием CD10 $^+$, по сравнению с таковым среди лиц с пониженным уровнем CD10 $^+$, в которой содержание промоноцитов составило $26,77 \pm 2,06\%$ ($p < 0,05$) (рис.1).

При повышенной концентрации CD10 $^+$ общее содержание лимфоцитов с $(1,98 \pm 0,11$ до $2,73 \pm 0,13 \cdot 10^9$ кл/л; $p < 0,05$), малых лимфоцитов в составе лимфоцитограммы ($1,03 \pm 0,01$ и $0,66 \pm 0,01 \cdot 10^9$ кл/л; $p < 0,05$) и больших лимфоцитов ($0,45 \pm 0,010$ и $0,31 \pm 0,02 \cdot 10^9$ кл/л, $p < 0,05$). Для группы с повышенным содержанием CD10 $^+$ характерно увеличение содержания CD4 $^+$ с $0,32 \pm 0,04$ до $0,61 \pm 0,04 \cdot 10^9$ кл/л ($< 0,01$). Установлено, что при возрастании активности лимфопролиферации происходит увеличение уровней провоспалительных цитокинов. Концентрация IL-6 повышается с

Репина Вероника Павловна, кандидат биологических наук, научный сотрудник

Кривоногова Ольга Вячеславовна, аспирантка
Ставинская Ольга Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник. E-mail: olgastav@land.ru

Меньшикова Елена Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник.
E-mail: vecaur24@yandex.ru

9,44±1,87 пг/мл (в группе с пониженным содержанием CD10⁺) до 13,51±1,39 пг/мл (в группе с повышенным содержанием CD10⁺). Уровень TNFα – соответственно с 6,75±0,85 пг/мл до 8,88±0,95 пг/мл, IL-1β – с 1,73±0,19 пг/мл до 2,21±0,26 пг/мл. Выявляется тенденция

снижения содержания IL-10 с 3,18±0,41 пг/мл до 2,66±0,34 пг/мл. Содержание реакинов в группе с пониженным содержанием CD10⁺ значительно ниже (95,52±3,42 Ме/мл), чем в группе с повышенным уровнем CD10⁺ (145,88±4,61 Ме/мл, p<0,01).

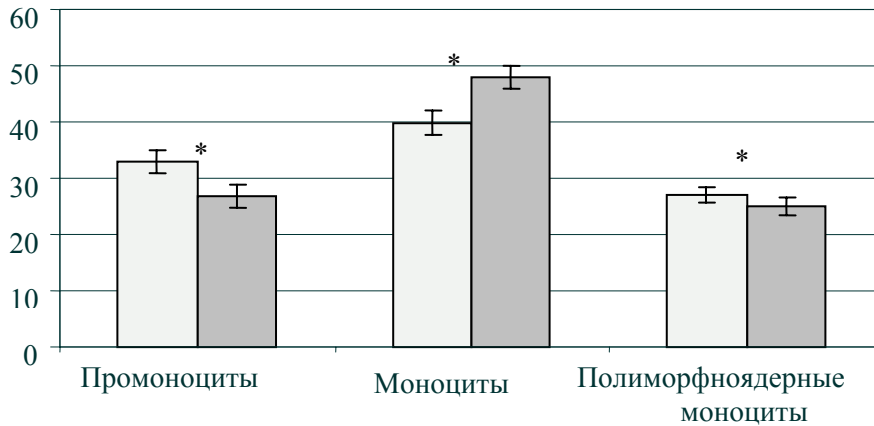


Рис. 1. Моноцитогаммы в группах с повышенным и пониженным содержанием CD10⁺.

Примечание: □ - высокое содержание CD10⁺; ■ - относительно низкое содержание CD10⁺; * - p<0,05.

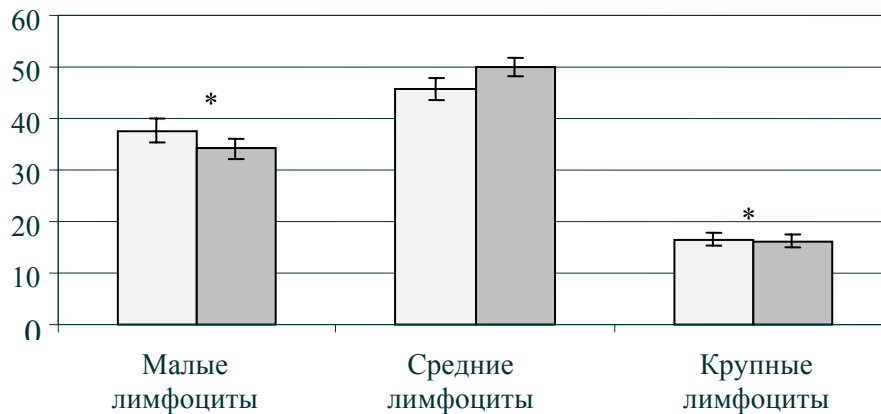


Рис. 2. Лимфоцитогаммы в группах с повышенным и пониженным содержанием CD10⁺.

Примечание: □ - высокое содержание CD10⁺; ■ - относительно низкое содержание CD10⁺; * - p<0,05.

Для группы с повышенным содержанием CD10⁺ характерно увеличение содержания CD4⁺ с 0,32±0,04 до 0,61±0,04·10⁹кл/л (<0,01). Установлено, что при возрастании активности лимфопролиферации происходит увеличение уровней провоспалительных цитокинов. Концентрация IL-6 повышается с 9,44±1,87 пг/мл (в группе с пониженным содержанием CD10⁺) до 13,51±1,39 пг/мл (в группе с повышенным содержанием CD10⁺). Уровень TNFα – соответственно с 6,75±0,85 пг/мл до 8,88±0,95 пг/мл, IL-1β – с 1,73±0,19 пг/мл до 2,21±0,26 пг/мл. Выявляется тенденция снижения содержания IL-10 с 3,18±0,41 пг/мл до 2,66±0,34 пг/мл. Содержание реакинов в группе с пониженным содержанием CD10⁺ значительно ниже (95,52±3,42 Ме/мл), чем в группе с повышенным уровнем CD10⁺ (145,88±4,61 Ме/мл, p<0,01).

Проллиферативная реакция сопровождается увеличением числа цитотоксических клеток (соответственно 0,41±0,04 и 0,69±0,05·10⁹кл/л, p<0,05) и натуральных киллеров (0,37±0,04 и 0,67±0,05·10⁹кл/л, p<0,05). Отмечается адаптивное увеличение уровня апоптоза лимфоцитов, что проявляется в увеличении содержания клеток с маркером CD95 (с 0,35±0,04 до 0,77±0,05·10⁹кл/л; <0,05).

Выводы: установлено, что активизация лимфопролиферации, выявляющаяся по изменению в составе лимфоцитогаммы и содержанию в крови CD10⁺ ассоциируется с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов IL1β, L-6, TNFα, а также реакинов, цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺, CD16⁺) и Т-хелперов. Взаимосвязь уровня пролиферации лимфоцитов и содержания провоспалительных

цитокинов, Т-хелперов обоснована и объяснена. Активизация пролиферации цитотоксическими лимфоцитами, вероятно, опосредована их цитокинами. Преимущественное влияние на этот процесс реагинов требует дополнительных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Gery, I. / I. Gery, R. Gerson, B. Waksman // J. Exptl Med. – 1972. - V. 136. – P. 128.
2. Oppenheim, J. / J. Oppenheim, E. Kovacs, K. Mutsishima / Immunol Today. – 1986. – V. 7. – P. 245.
3. Никонова, М.Ф. Проллиферативный статус Th1-Th2 клеток человека / М.Ф. Никонова, А.А. Ярилин // Иммунология. – 2006. – №4. – С. 203-208.
4. Хаитов, Р.М. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и при патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1997. - №5. – С. 4-7.
5. Bengmark, S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora / S. Bengmark // Gut. – 1998. - №42 (1). – P. 2-7.
6. Cross, M.L. Microbes versus microbes: immune signal generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens // FEMS. – 2002. - №34 (9). – P. 245-253.
7. Бондаренко, В.М. Микроэкологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева, Т.В. Мацулевич, А.А. Воробьев // Журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003, 4 (прил. № 20). – С. 66-76.
8. Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. - №5. – С. 7-14.
9. Coffman, R. Multiple pathways for the initiation of T helper-2(Th2) responses / R. Coffman, T. Weid // JEM. – 1997. - №185(3). – P. 373-376.
10. Weid, T. Induction by a lactic acid bacterium of population CD4+ T cells with low proliferative capacity that produce Transforming Growth Factor and Interleukin-10/ T. Weid // CDLI. – 2001. - № 8(4). – P. 695-701.
11. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР. – Медиа, 2006. – 304 с.

LYMPHOPROLIFERATIVE ACTIVITY AT ZAPOLYARIE INHABITANTS

© 2009 V.P. Repina, O.V. Krivonogova, O.A. Stavinskaya, E.A. Menshikova
Institute of Environmental Physiology UB RAS, Arkhangelsk
Article is received 2009/10/06

In work features of lymphoproliferative activity at inhabitants of Nenets autonomous region are studied. The interrelation of features proliferative reactions with a level of content of proinflammatory cytokines, reaginic antibody and differentiated lymphocytes is certain.

Keywords: *proliferation, lymphocyte, monocyte, neutrophil, cytokine*

Veronika Repina, Candidate of Biology, Research Fellow
Olga Krivonogova, Graduate Student
Olga Stavinskaya, Candidate of Biology, Research Fellow.
E-mail: olgastav@land.ru
Elena Menshikova, Candidate of Biology, Senior Research Fellow.
E-mail: vecaup24@yandex.ru