

О.М. РАДЧЕНКО

## КЛІТИННИЙ ІМУНІТЕТ ЗА УМОВ РІЗНИХ ТИПІВ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ

*Описана характеристика обцих неспецифических адаптационных реакций на основе субпопуляций лимфоцитов с использованием моноклональных антител. Адаптационные реакции стресс и неполноценная адаптация характеризуются низким уровнем всех субпопуляций лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс может служить дополни-тельным признаком типа адаптационной реакции: низкие значения при стресс-реакции и неполноценной адаптации, промежуточные - при реакциях ориентировки, спокойной и повышенной активации, максимальные – у больных с реакцией переактивации.*

*Ключевые слова: адаптационные реакции, стресс, моноклональные антитела, иммунорегуляторный индекс.*

\*\*\*

Імунна система є регуляторною системою, яка у взаємодії з нервовою та ендокринною безпосередньо контролює параметри гомеостазу [1, 20], визначає стан здоров'я людини, якість її життя [6, 10], резистентність до інфекцій, перебіг запалення, розвиток алергічних та аутоімунних хвороб, злоякісних новотворів [15, 5, 2, 10, 16], є мішенню для значної кількості ксенобіотиків та екстремальних фізико-хімічних факторів [9, 8], і отже, приймає участь у реалізації загальних неспецифічних адаптаційних реакцій: стресу, орієнтування, спокійної та підвищеної активації, переактивації, неповноцінної адаптації [3, 11]. Основні ефектори імунної системи – лімфоцити - морфологічно подібні, диференціюються за поверхневими молекулами (кластерами диференціації, CD) та відповіддю на мітогени [17].

**Мета роботи:** вивчити характеристику клітинного імунітету при різних типах загальних неспецифічних адаптаційних реакцій з використанням моноклональних антитіл.

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Стан системи клітинного імунітету оцінювався у 85 хворих за популяціями лімфоцитів, які визначались за імунофлуоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл до CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25 (кафедра імунології та алергології Вітебського державного медичного університету, Білорусь). Загальна характеристика адаптаційних процесів включала визначення типу адаптаційної реакції (стрес, орієнтування, спокійна та підвищена активація, переактивація, неповноцінна адаптація) за відносним вмістом лімфоцитів периферійної крові та індексом адаптації [3, 11]. Результати опрацьовані методом варіаційної статистики.

### РЕЗУЛЬТАТ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Загальні неспецифічні адаптаційні реакції відрізнялись між собою за вмістом субпопуляції лімфоцитів (табл.1). CD3 є складовою частиною специфічного Т-клітинного рецептора, який приєднується до поверхні зрілого Т-лімфоцита у тимусі, запускає процеси антиген-залежної активації Т-лімфоцита, вважається маркером зрілих Т-лімфоцитів [7, 17]. За їх рівнем загальні адаптаційні реакції чітко поділилися на дві групи: вміст Т-лімфоцитів був на нижній межі норми при стресі, спокійній і підвищеній активації та у верхній зоні норми - при реакціях орієнтування, переактивації та неповноцінній адаптації (табл.1). Стрес-реакція та реакція неповноцінної адаптації супроводжуються низькою абсолютною кількістю CD3+(нижче фізіологічної норми  $1,03 \times 10^9$ /л), що може бути проявом імунної недостатності.

Таблиця 1. Моноклональні фенотипи лімфоцитів різних адаптаційних реакцій

Показ-ник, одиниці	Тип адаптаційної реакції					
	Стрес, n=12	Орієнту- вання, n=14	Спокійна активація, n=11	Підвище-на акти-вація, n=25	Переакти- вація, n=5	Неповно- цінна адаптація, n=18
Лейко- цити, 10 <sup>9</sup> /л	8,79±0,81	7,31±0,73	6,36±0,62 ①	6,35±0,24 ①	8,02±0,60 ③④	3,79±0,06 ①②③④⑤
Лімфоцити ,%	16,6±0,5	24,7±0,8 ①	31,4±0,4 ①②	38,8±0,7 ①②③	49,5±0,6 ①②③④	30,6±3,0 ①②④⑤
Лімфоцити ,абс	1,46±0,13	1,76±0,13	1,99±0,19 ①	2,43±0,08 ①②③	3,93±0,31 ①②③④	1,16±0,10 ②③④⑤
CD3+, %	55,7±1,5	61,5±2,2 ①	55,2±2,2 ②	55,5±1,5 ②	59,2±3,5	58,9±2,6
CD3+, абс	0,82±0,08	1,07±0,07 ①	1,10±0,12 ①	1,37±0,06 ①②③	2,35±0,21 ①②③④	0,65±0,08 ②③④⑤
CD4+,%	27,6±1,1	31,8±1,5 ①	28,9±1,6	30,0±1,1	29,7±1,5	28,5±1,3
CD4+, абс	0,31±0,04	0,39±0,03	0,37±0,04	0,48±0,03 ①②③	0,97±0,18 ①②③④	0,22±0,02 ①②③④⑤
CD8+,%	20,8±1,1	22,0±1,2	18,4±1,0 ②	19,6±1,0	18,7±3,9	22,1±1,3 ③④
CD8+, абс	0,24±0,02	0,29±0,04	0,32±0,06	0,52±0,11 ①②	0,74±0,13 ①②③	0,19±0,02 ②③④⑤
CD16+,%	17,0±1,1	16,4±2,0	15,3±1,6	16,7±1,0	19,0±3,2	16,9±1,0
CD16+, абс	0,23±0,02	0,33±0,03 ①	0,32±0,05	0,42±0,03 ①②	0,70±0,08 ①②③④	0,19±0,03 ②③④⑤
CD22+,%	20,4±2,2	22,2±0,9	18,7±1,5 ②	20,0±1,2	24,2±3,8	19,8±1,1
CD22+, абс	0,17±0,02	0,24±0,03	0,20±0,03	0,27±0,02 ①	0,44±0,09 ①②③④	0,14±0,02 ②④
CD25+,%	20,0±2,5	20,3±1,7	18,4±1,6	19,6±1,3	18,5±1,2	18,5±2,3
CD25+, абс	0,15±0,02	0,22±0,03	0,21±0,04	0,26±0,02 ①	0,43±0,03 ①②③④	0,11±0,01 ②③④⑤
IPI, ум.од., (%)	1,34±0,05	1,47±0,09	1,58±0,07 ①	1,58±0,09 ①	1,83±0,41	1,35±0,08 ③

Примітка: істотна розбіжність ( $p < 0,05$ ) порівняно з стрес-реакцією ①, з реакцією орієнтування ②, з реакцією спокійної активації ③, з підвищеною активацією ④, з переактивацією ⑤.

CD4 та CD8 відносяться до глікопротеїнів, розпізнають структурні детермінанти основного комплексу гістосумісності, забезпечують процеси імунологічного обмеження, активують та пригнічують Т-клітини, відіграють важливу роль у взаємодії Т-клітин з іншими класами клітин імунної відповіді [7]. Максимальне абсолютне значення CD4+клітин було при реакціях підвищеної активації та переактивації (табл. 1), що асоціюється з найвищим(в межах верхньої зони норми) значенням імунорегуляторного індексу. Кількість CD4+клітин була менше норми у пацієнтів з реакціями стресу та неповноцінної адаптації. Допускаємо, що це може супроводжуватись порушеннями гуморального імунітету та зростанням активності супресорної ланки клітинного імунітету, підтвердженням чого є зниження імунорегуляторного індексу нижче норми (табл. 1). Описаний низький рівень CD4+лімфоцитів у військовослужбовців під час бойових дій, у студентів під час екзаменаційної сесії, під час інших значних психологічних стресів [14, 23].

CD8 активується інтерлейкіном-2 [21], пов'язаний з діяльністю специфічних внутрішньоклітинних кіназ, виступає маркером супресорів та цитотоксичних Т-лімфоцитів [7, 17]. Відносна кількість CD8+клітин була найменшою при реакції спокійної активації та найбільшою – при неповноцінній адаптації (табл. 1). Зростання рівня CD8+ клітин описано після землетрусу та при депресії [18, 22], хронічному пієлонефриті [4]. Абсолютна кількість CD8+ клітин була найменшою у пацієнтів із стрес-реакцією та неповноцінною адаптацією (табл. 1). Оскільки CD8+

(супресори) регулюють діяльність В-клітин, нульових лімфоцитів, макрофагів, розпізнають антигени, керують якісним складом популяцій лімфоцитів, пригнічують реакції клітинного і гуморального імунітету, блокують Т-гелпери, сприяють толерантності, обмежують силу імунної відповіді за біологічними потребами [13, 7, 17], то при стресі та неповноцінній адаптації такі ефекти клітинної ланки імунітету будуть низькими.

CD16 фіксується на поверхні великих гранулярних лімфоцитів - натуральних кілерів, які розпізнають та вбивають аутологічні пухлинні та вірус-інфіковані клітини [17]. Відносний рівень CD16+ був мінімальним при спокійній активації, найвищим – при переактивації. Стрес-реакція та неповноцінна адаптація супроводжувались найнижчим рівнем натуральних кілерів. За даними С.Maddock, С.M.Pariante (2001) „екзаменаційний стрес” супроводжувався зменшенням натуральних кілерів. Допускаємо, що протипухлинний та противірусний захисти можуть бути недостатніми у пацієнтів з стрес-реакцією та реакцією неповноцінної адаптації. Максимального протипухлинного імунітету слід очікувати у пацієнтів з реакцією переактивації, яка, за нашими даними, характеризувалась найвищим рівнем клітин, які несуть на поверхні CD16. У хворих з пухлинами, ймовірно, буде найменша питома вага реакції переактивації і частий розвиток стрес-реакції та неповноцінної адаптації. Дійсно, визначення типу загальної неспецифічної адаптаційної реакції у хворих з онкологічною патологією показало, що лише в одного пацієнта з 72 розвинулась реакція переактивації (1%). Частота стрес-реакції була 56%, неповноцінної адаптації 21%, орієнтування 12%, спокійної активації 10%.

CD22 знаходиться на мембрані зрілих В-лімфоцитів, асоціюється з В-клітинною активністю, збільшує передачу сигналу [16, 17]. Відсоток клітин з CD22+ був найменшим у хворих з реакцією спокійної активації та найбільшим – у хворих з реакцією переактивації. Мінімальна абсолютна кількість В-лімфоцитів зустрічалась при стрес-реакції та неповноцінній адаптації (табл. 1).

CD25 є маркером активації Т-лімфоцитів, які продукують лімфокіни, зокрема, протизапальний інтерлейкін-2, який стимулює продукцію адренкортикотропного гормону [12, 7, 21]. Абсолютний рівень активованих Т-лімфоцитів був мінімальним у хворих з стрес-реакцією та неповноцінною адаптацією (табл. 1).

Таким чином, реакції стресу та неповноцінної адаптації суттєво відрізняються від інших адаптаційних реакцій за низьким рівнем усіх субпопуляцій лімфоцитів, що можна трактувати як імуносупресію. Характеристика загальних неспецифічних адаптаційних реакцій за кількістю субпопуляцій лімфоцитів з використанням моноклональних антитіл була чіткішою, ніж з використанням традиційних реакцій. Імунорегуляторний індекс може служити додатковою ознакою типу адаптаційної реакції: низькі значення при стрес-реакції та неповноцінної адаптації, проміжні - при реакціях орієнтування, спокійної та підвищеної активації, найвищі – у хворих з реакцією переактивації (табл. 1).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Адаптаційний синдром і імунітет. / Коляда Т.І., Волянський Ю.С., Васильєв М.В., Мальцев В.І. - Харків, 1995. - 368 с.
2. Активация работы иммунной системы при острых воспалительных заболеваниях. / Понякина И.Д., Робустова Т.Г., Лохвицкий С.В. и др. // Физиология чел. – 2001. – Т. 27, № 4. – С. 116 – 122.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Адаптационные реакции и активационная терапия – М., "Имедис". – 1998. – 654 с.
4. Гуменюк О.В. Стан імунітету у вагітних, хворих на хронічний пієлонефрит. // Буковинський мед. вісник. – 2002. – Т.6, № 1. – С. 35 – 37.
5. Земсков А.М., Земсков В.М., Вороновский В.А. Типовые реакции иммунной системы при патологических процессах. // Физиология. – 2001. – Т. 27, № 1. – С. 113 – 121.
6. Иммунологический статус. Методы оценки и коррекции расстройств. / Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. – Киев: Здоровье, 1995. – 211 с.
7. Иммунные механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда. / Палеев Н.Р., Порядина Г.В., Палеев Ф.Н., Санина Н.П. // Кардиология. – 2001. -- № 10. – С.64 – 68.
8. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. С-Пб: Наука, 1998. – 542 с.
9. О роли иммунологических механизмов в развитии отдаленных последствий ядерных катастроф. / Москаленко В.Ф., Васильев Н.В., Мальцев В.И. и др. // Лік. справа. – 1999. - № 4. – С. 3 – 8.
10. Пухлик Б. Стан імунітету населення України та шляхи його корекції. // Ліки України. – 2001. - № 9. – С. 32 – 33.
11. Радченко О.М., Панчишин М.В. Значення реакції неповноцінної адаптації у клініці внутрішніх хвороб // Укр. медичний альманах. – 2003. – Т.6, № 4. – С. 123 – 126.
12. Регрессионный анализ в оценке состояния иммунной системы. / Щеголева Л.С., Добродеева Л.К., Поскотинова Л.В., Дюжникова Е.М. // Клини. лабор. диагностика. – 1999. - № 3. – С. 13 – 15.
13. Сапин М.Р., Никитюк О.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: Джангар, 2000 – 184 с.
14. Хаитов Р.М., Лесков В.П. Иммунитет и стресс. // Рос. физиол. журнал. – 2001. – Т. 87, № 8. – С. 1060 – 1072.
15. Чернушенко К.Ф. Иммунологические исследования при заболеваниях легких. // Имунологія та алергологія. – 1998. - № 1. – С. 30 – 34.
16. Fry T.J., Mackall C.L. Interleukin – 7: from bench to clinic. // Blood. – 2002. – V. 99, № 11. – P. 3892 – 3904.
17. Hentges D.J. Microbiology and immunology. – New York: Little, Brown and Company, 1995. – 288 p.

18. Irwin M. Immune correlates of depression. // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1999. – V. 461. – P. 1 – 24.
19. Maddock C., Pariante C.M. How does stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease. // *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* – 2001. – V. 10, № 3. – P. 153 – 162.
20. Molecular mechanisms of adaptation to the environmental factors: new achievements of the Meerson school. / Pshennikova M.G., Manuchina E.B., Sazontova T.G. et al. // *Adaptation Biology and Medicine.* – New Delhi: Narosa Publishing House, 1999. – P. 199 – 213.
21. O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T- helper cell subsets. // *Immunity.* – 1998. - №8. – P. 275 – 283.
22. Olf M. Stress, depression and immunity: the role of defense and coping styles. // *Psychiatry Res.* – 1999. – V. 85, № 1. – P. 7 – 15.
23. Stability of individual differences in cellular immune responses to acute psychological stress. / Marsland A.L., Manuck S., Fazzavi T.V. et al. // *Psychosomatic Medicine.* – 1995. – V. 59, № 3. – P. 295 – 298.

**O.M. RADCHENKO**

## **CELL IMMUNITY IN DIFFERENT KINDS OF ADAPTATIONAL REACTIONS**

The characteristic of general nonspecific adaptational reactions on the basis of lymphocyte subpopulations with monoclonal antibodies usage is given in this article. Adaptational reactions of stress and defective adaptation are characterized by low level of all the lymphocyte subpopulations. The immunoregulatory index can be an additional sign of the adaptational reaction type: low levels in stress-reaction and defective adaptation, intermediate levels in reactions of orientation, calm and increased activation, maximal – in patients with overactivation reaction.

Key words: adaptational reactions, stress, monoclonal antibodies, immunoregulatory index.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького