

А.Н. Колесников, А.В. Мельник

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ МОНОЦИТАРНО–МАКРОФАГАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА СТРЕСС ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО ПОВОДУ ОПУХОЛИ МОЗГА

Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют о том, что реакция организма на стресс сопровождается угнетением функциональной активности моноцитарно-макрофагальной системы на этапе инициации иммунного ответа [1-3].

Важнейшую роль в реализации иммунного ответа организма на фоне развивающегося неопластического процесса в ЦНС человека играют клеточные медиаторы воспаления (КМВ), известные еще как иммунорегуляторные пептиды-интерлейнины (ИЛ). По механизму своего влияния на организм человека ЦК могут оказывать как провоспалительное действие, обеспечивая мобилизацию воспалительного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α), так и осуществлять противовоспалительную функцию (ИЛ-4), ограничивая развитие воспаления [3, 4].

Под воздействием антигенной стимуляции моноцитами (МОН) и макрофагами (МАК) в организме человека продуцируются такие КМВ, как ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. Глиальные клетки, а также МОН и МАК являются основными продуцентами ИЛ-1 β . Проникая в ткани, МОН дифференцируются в тканевые МАК в зоне острого воспаления при опухолях ЦНС образуется ФНО- α , способствующий цитолизу злокачественных клеток [2, 3].

При опухолях ЦНС при развитии перифокального воспаления в системный кровоток проникают такие ЦК, как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6. Другие же ЦК не выходят в системную циркуляцию и действуют локально [2].

Количественное содержание ЦК и их соотношения между собой отражают динамику патологического процесса, коррелируя с активностью заболевания [4]. В клинической практике используется обычно определение ограниченного набора ЦК, уже зарекомендовавших себя как важные показатели состояния иммунного статуса больного [3].

Определение концентрации интерлейкинов

в организме используется в качестве прогностического критерия развития инфекционно-воспалительного процесса, при этом, зачастую, проводится только констатация самого факта повышения или понижения концентрации ИЛ у данного больного с конкретным заболеванием. Целесообразным считается определение концентрации как про- так и противовоспалительных ИЛ в динамике развития патологического процесса, в первую очередь-онкологического [4, 5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать патофизиологические механизмы ответной реакции моноцитарно-макрофагальной на стрессовый фактор, возникающий у пациентов с онкологической патологией ЦНС различной локализации при проведении оперативного вмешательства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Критерии включения пациентов в исследование: взрослые пациенты, разделенные на две подгруппы: с субтенториальными новообразованиями (СубТНО) и с супратенториальными новообразованиями (СупраТНО) с показаниями для хирургического лечения.

Обследовано 32 взрослых пациентов (с СубТНО-13 пациентов и с СупраТНО-19 пациентов), которые были прооперированы по поводу онкологических заболеваний ЦНС различной локализацией.

У всех больных изучались следующие иммунологические показатели: показатель фагоцитоза (ПФ), фагоцитарное число (ФЧ), завершенность фагоцитоза (ЗФ) (метод Е.А. Коста, М.И. Стенко с использованием *Stafilococcus aureus*, штамм 209 [6]); показатель теста с нитросиним

тетразолием (НСТ-тест) (метод В.С. Нагоева, М.Г. Шубича [7]); содержание интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) до и после операции (тест-система ELISA-IL-4, IL-6, TNFa, IL-1 β , IL-2 производства ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург, методом твердофазного ИФА).

Статистическая обработка данных. Полученные данные подвергались статистической обработке в программе STATISTICA 6.0.

Оценку количественных показателей на нормальность распределения проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me), минимума и максимума значения.

Для сравнения результатов исследований были использованы непараметрические методы статистики: критерии Манна-Уитни (для несвязанных) и Вилкоксона (для связанных выборок). Критический уровень значимости принимался равный 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие представления о патофизиологических механизмах реализации иммунного ответа на этапе инициации стресс-лимитирующей и стресс-активирующей систем предполагает, что моноциты и макрофаги могут находиться в спокойном или активированном состоянии [1, 8].

Процесс инициации иммунного ответа (активации) начинается с выделения МАК таких эндогенных медиаторов и факторов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , которые в дальнейшем непосредственно участвуют в процессах модуляции им-

мунных клеток на следующих этапах его реализации [3].

С учетом изложенного выше для последующего исследования у больных из групп с СубТНО и с СупраТНО до и после операции изучены изменения следующих моноцитарно-макрофагальных показателей: ПФ, ФЧ, ЗФ, НСТ-тест, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α .

При сравнении ПФ у больных из групп с СубТНО и с СупраТНО до и после проведения операции наблюдается снижение, соответственно, в 1,5 и 1,2 раза. Таким образом, больных с СубТНО после проведения операции этот показатель был ниже, чем у больных из группы с СупраТНО. Это снижение может свидетельствовать в пользу возможного истощения резервов для осуществления фагоцитоза у больных с СубТНО (табл. 1).

При сравнении показателей ФЧ у больных из групп с СубТНО и с СупраТНО до и после проведения операции наблюдается примерно одного уровня снижение этих значений у больных из обеих групп наблюдения. Это не позволяет сделать однозначные выводы в отношении влияния онкологического заболевания определенной локализации на сохранение возможностей организма осуществить адекватный иммунный ответ на этапе его инициации (табл. 1.).

При сравнении показателей ЗФ у больных из групп с СубТНО и с СупраТНО до и после проведения операции наблюдается снижение этого показателя примерно в 2 раза у больных из обеих групп наблюдения. Это может свидетельствовать о том, что при сохранении функции поглощения микроорганизмов на этапе инициации, у больных из обеих групп наблюдения форми-

Таблица 1.

Показатели состояния неспецифической защиты организма у больных из групп с субтенториальными новообразованиями и с супратенториальными новообразованиями до и после проведения анестезии

Показатель	Группа с субтенториальными новообразованиями (n=13)		Группа с супратенториальными новообразованиями (n=19)	
	до операции	после операции	до операции	после операции
Показатель фагоцитоза, %	Me=59,0 (34,0-92,0)	Me=40,0* (34,0-62,0)	Me=65,0 (34,0-77,0)	Me=54,0 (25,0-77,0)
Фагоцитарное число, %	Me=5,2 (1,3-9,3)	Me=4,7 (2,0-7,2)	Me=6,2 (2,7-11,7)	Me=3,2*# (1,2-8,4)
Завершенность фагоцитоза, %	Me=0,6 (0,5-0,7)	Me=0,3* (0,0-0,7)	Me=0,7 (0,5-0,9)	Me=0,3*# (0,1-0,7)
Тест с нитросиним тетразолием, %	Me=19,0 (0,0-29,0)	Me=6,0* (2,0-17,0)	Me=6,50# (2,0-19,0)	Me=8,0 (2,0-38,0)

Примечание: 1. *-различие статистически значимо между группами на уровне $p \leq 0,05$; 2. #-различие статистически значимо в группе до и после операции на уровне $p \leq 0,05$.

руется неспособность завершить переваривание и подготовить необходимый антиген для Т-лимфоцита хелпера, а это приводит к нарушениям в ходе реализации следующих этапов иммунологических реакций (табл. 1).

При сравнении показателей НСТ-теста у больных из групп с СубТНО и с СупраТНО до и после проведения операции наблюдается рост в 1,2 раза этого показателя у больных из группы с СупраТНО. У больных из группы с СубТНО наблюдается падение более чем в 3,2 раза этого показателя. Наряду с положительным влиянием на процессы переваривания, имеющий место стрессовый фактор может приводить вследствие избыточной продукции перекисных радикалов к повреждению макрофагов и нейтрофилов и их преждевременной гибели (табл. 1.).

При сравнении концентрации ИЛ-1β у больных из групп с СубТНО и с СупраТНО до и после проведения операции наблюдается падение в 56 раз концентрации ИЛ-1β у больных из группы с СубТНО, у больных из группы с СупраТНО этот показатель также снижается в 1,3 раза (табл. 2.).

При сравнении концентрации ИЛ-6 у больных из групп СубТНО и с СупраТНО до и после проведения операции наблюдается падение концентрации ИЛ-6 в 76 раз у больных из группы с СубТНО, у больных из группы с СупраТНО этот показатель снижается только 1,3 раза (табл. 2.).

Падение концентрации ИЛ-6, обладающего как про-, так и противовоспалительными свойствами, является модулирующим воздействием на моноцитарно-макрофагальную систему в реализации активации защитных процессов от ин-

фекции, являясь, в данном случае, своеобразным протектором повреждения тканей, ингибирующих синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ФНО-α).

При сравнении концентрации ИЛ-2 у больных из групп с СубТНО и с СупраТНО до и после проведения операции наблюдается падение в 10 раз концентрации ИЛ-2 у больных из группы с СубТНО, тогда как у больных из группы СупраТНО этот показатель не изменяется (табл. 2.).

Учитывая то, что ИЛ-2 является важным провоспалительным цитокином, отвечающим за неспецифическую защиту, можно считать, что пациенты из группы с СубТНО склонны к развитию иммунного дефицита.

При сравнении концентрации ИЛ-4 у больных из групп с СубТНО и с СупраТНО наблюдается падение этого цитокина в 250 раз после проведения операции у больных из группы с СубТНО, а у больных из группы СупраТНО это падение не превышает 4 раз (табл. 2.).

Учитывая, что ИЛ-4 модулирует развитие костномозговых клеток-предшественников, не изменяя при этом интенсивности их пролиферации, а в сочетании с ИЛ-1β влияет на клетки-предшественники мегакариоцитарного ростка [6], то значительное падение концентрации ИЛ-1β в сочетании со значительным снижением концентрации ИЛ-4, возможно, демонстрирует истощение компенсаторной реакции на естественное потребление тромбоцитов в процессах гемостаза у больных из группы с СубТНО, что подтверждается тромбоцитопенией в анализах больных после операции.

Таблица 2.

Показатели концентрации цитокинов у больных из групп с субтенториальными новообразованиями и с супратенториальными новообразованиями до и после проведения анестезии

Показатель	Группа с субтенториальными новообразованиями (n=13)		Группа с супратенториальными новообразованиями (n=19)	
	до операции	после операции	до операции	после операции
Интерлейкин-1β, пг/мл	Me=14,0 (2,0-28,0)	Me=0,25 (0,01-0,80)	Me=3,6 (2,2-20,0)	Me=2,9 (0,7-4,7)
Интерлейкин-6, пг/мл	Me=42,0 (2,0-1122,0)	Me=0,6* (0,0-1,2)	Me=4,0 (1,4-9,0)	Me=0,3 (0,1-2,1)
Интерлейкин-2, пг/мл	Me=0,3 (0,1-0,5)	Me=0,03* (0,0-0,2)	Me=0,3 (0,2-0,7)	Me=0,3 (0,1-0,7)
Интерлейкин-4, пг/мл	Me=15,0 (7,0-74,0)	Me=0,3* (0,1-1,0)	Me=4,1# (1,0-21,0)	Me=1,0 (0,5-2,2)
Фактор некроза опухоли-α, пг/мл	Me=2,2 (0,4-3,4)	Me=0,8* (0,1-4,9)	Me=1,3 (0,2-40,0)	Me=0,5 (0,1-1,7)

Примечание: 1. *-различие статистически значимо между группами на уровне $p \leq 0,05$; 2. #-различие статистически значимо в группе до и после операции на уровне $p \leq 0,05$.

При сравнении концентрации ФНО- α у больных из групп с СубТНО и с СупратНО наблюдается снижение этого показателя в 2,8 раза у больных из группы СубТНО, а у больных из группы с СупратНО оно составило 2,6 раза (табл. 2.).

Таким образом, снижение показателя ФНО- α у больных из обеих групп наблюдения свидетельствует о возможной стабилизации процессов воспаления в результате проведения операции по удалению опухоли мозга.

ВЫВОДЫ

Проанализировав показатели, характеризующие формирование транзиторного иммунного дефицита на этапе активации стресс-лимитирующей или стресс-активирующей систем до проведения операции у больных из группы с суб- и супратенториальными опухолями мозга, мы выявили изначальное снижение показателей фагоцитоза, его завершенности, фагоцитарного числа, а также НСТ-теста, которое усугублялось после проведения операции. Указанные изменения свидетельствуют о том, что при опухолевом процессе в организме больных наступают патологические сдвиги, приводящие к формированию стойкой тканевой гипоксии, которая в свою очередь приводит к снижению генерации перекисных радикалов. В норме эти кислородные радикалы осуществляют переваривание антигенов на этапе инициации иммунных реакций неспецифического звена иммунитета. В условиях гипоксии страдает процесс переваривания антигенов, что не по-

зволяет фагоцитирующим клеткам передавать необходимую информацию Т-лимфоцитам хелперам для ее использования на дальнейших этапах иммунного ответа организма. После проведения операции состояние тканевой гипоксии еще более усугубляется и это приводит к формированию иммунодефицитного состояния, что может служить основой для развития гнойных осложнений в послеоперационном периоде.

Интерлейкины 1, 2, 4, 6 и ФНО- α являются провоспалительными цитокинами, а ИЛ-4-противовоспалительным. Поэтому вполне объяснимо изначальное повышение уровня ИЛ-4 в условиях развития перифокального воспаления в тканях, соседствующих с опухолевым процессом. В то же время, мы наблюдаем стремительное падение концентрации провоспалительных цитокинов после проведенной операции. Наиболее вероятно вместе с удалением опухоли, прекращается избыточная стимуляция из очага воспаления клеток моноцитов и макрофагов, они снижают синтез провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α и их антагониста-ИЛ-4.

Кроме того, результаты проведенного исследования показывают, что локализация опухоли над наметом мозжечка определенным образом изменяет активность стресс-лимитирующей и стресс-активирующей путем дополнительной выработки гормонов и медиаторов за счет дополнительного стимулирования (сдавливания) рядом расположенных структур лимбической системы и гипофиза.

А.Н. Колесников, А.В. Мельник

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА СТРЕСС ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО ПОВОДУ ОПУХОЛИ МОЗГА

В работе были исследованы патологические механизмы моноцитарно-макрофагального звена иммунитета под воздействием стрессового фактора при оперативном вмешательстве по поводу неопластического процесса.

Было обследовано 32 взрослых пациента (13 с субтенториальными и 19 с супратенториальными новообразованиями), прооперированных по поводу этих опухолей центральной нервной системы. У всех перечисленных групп больных изучались показатель фагоцитоза, фагоцитарное число, завершенность фагоцитоза, тесты с нитросиним тетразолием, содержание интерлейкинов 1, 2, 4, 6, фактор некроза опухолей- α

до и после проведения анестезии. В процессе исследования было показано, что после операции по поводу онкологической патологией центральной нервной системы, в организме больных отмечаются негативные изменения в моноцитарно-макрофагальной системе организма. Эти изменения отвечают за инициацию иммунного ответа, что в свою очередь приводит к формированию иммунного дефицита, отягочающих состояние этих больных в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: макрофаги, интерлейкины, стресс, анестезия, опухоли мозга

A.N. Kolesnikov, A.V. Melnik

M.Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

FEATURES OF IMPLEMENTATION OF THE PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE RESPONSE OF THE MONOCYTE-MACROPHAGE SYSTEM TO STRESS BEFORE AND AFTER THE SURGICAL TREATMENT OF BRAIN TUMORS

Pathophysiological mechanisms of monocyte-macrophage component of immune system under the influence of stress factor in the form of anesthesia at surgery with the background of neoplastic process were investigated in the work.

32 adult patients (13 with infratentorial and 19 with supratentorial tumors) were examined, who underwent surgery for these tumors of the central nervous system, and who underwent anesthesia. We studied in all these groups of patients the index of phagocytosis, phagocytic number, the completeness of phagocytosis, nitro blue tetrazolium tests, interleukins level 1, 2, 4, 6, tumor ne-

crosis factor- α before and after anesthesia. It was shown during the study, that under the influence of anesthesia on the body of patients with cancer and disorders of the central nervous system, there are significant negative changes in the monocyte-macrophage system of the body. These changes are responsible for initiating of the immune response, which in turn leads to the formation of transitory immune deficiencies, that burden the condition of these patients in the postoperative period.

Key words: macrophages, interleukins, stress, anesthesia, brain tumors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карр Ян. Макрофаги. Обзор ультраструктуры и функции. М.: Медицина; 1978. 188.
2. Маянский Д.Н. Клеточные механизмы хронического воспаления легких. В кн.: Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина; 1991: 170-204.
3. Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Михайлов А.В. Патогенез острого воспаления: Учебное пособие. Саратов: Изд-во СГМУ; 2004. 48. URL: <https://медпортал.com/fiziologiya-patologicheskaya/patogenez-ostrogo-vospaleniya.html> (дата обращения 08.01.2018).
4. Интерлейкины 1, 6, 8, 10. Diagnos.ru : инновационный медицинский сервер. URL : <http://diagnos.ru/procedures/analysis/interleukin>, свободный (дата обращения 27.12.2017)
5. Бережная Н.М. Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте. Аллергология и иммунология. 2000; 1: 45-61.
6. Кост Е. А., ред. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М.: Медицина; 1975. 360. URL : <http://www.read.in.ua/dl/5/262305> (дата обращения 09.01.2018).
7. Нагоев Б. С., Шубич М. Г. Значение теста восстановления нитросинего тетразолия для изучения функциональной активности лейкоцитов. Лабораторное дело. 1981; 4: 195-198.
8. Колесников А.Н., Городник Г.А., Кардаш А.М., Мустафин Т.А. Сравнительная оценка жалоб и полиорганных нарушений у взрослых и детей с новообразованиями центральной нервной системы. Новообразование (Neoplasm). 2017; 1 (6): 42-49.

REFERENCES

1. Karr Yan. Makrofagi. Obzor ultrastruktury i funktsii [Macrophages. A review of ultrastructure and function]. Moscow: Meditsina; 1978. 188 (in Russian).
2. Mayanskiy D.N. Kletochnyie mekhanizmyi hronicheskogo vospaleniya legkih [Cellular mechanisms of chronic pulmonary disease]. V kn.: Mayanskiy D.N. Hronicheskoe vospalenie. Moscow : Meditsina; 1991: 170-204 (in Russian).
3. Chesnokova N.P., Nevvazhay T.A., Mihaylov A.V. Patogenez ostrogo vospaleniya: Uchebnoe posobie [Pathogenesis of acute inflammation: a tutorial]. Saratov: Izd-vo SGMU; 2004. 48. Available at: <https://medportal.com/fiziologiya-patologicheskaya/patogenez-ostrogo-vospaleniya.html> (accessed: 08.01.2018) (in Russian).
4. Interleukiny 1, 6, 8, 10 [Interleukins 1, 6, 8, 10]. Diagnos.ru : innovatsionnyiy meditsinskiy server. Available at: <http://diagnos.ru/procedures/analysis/interleukin> (accessed: 27.12.2017) (in Russian).
5. Berezhnaya N.M. Interleukiny i formirovanie immunologicheskogo otveta pri zlokachestvennom roste [Interleukins and the formation of the immunological response in malignant growth]. Allergologiya i immunologiya. 2000; 1: 45-61 (in Russian).
6. Kost E. A., red. Spravochnik po klinicheskim laboratornyim metodam issledovaniya [Handbook of clinical laboratory research methods]. Moscow: Meditsina; 1975. 360. Available at: <http://www.read.in.ua/dl/5/262305> (accessed: 09.01.2018) (in Russian).
7. Nagoev B.S., Shubich M.G. Znachenie testa vosstanovleniya nitrosinego tetrazoliya dlya izucheniya funktsionalnoy aktivnosti leykotsitov [The value of the recovery test and nitro blue tetrazolium to examine the functional activity of leukocytes (review of lit.)]. Laboratornoe delo. 1981; 4: 195-198 (in Russian).
8. Kolesnikov A.N., Gorodnik G.A., Kardash A.M., Mustafin T.A. Sravnitel'naya otsenka zhalob i poliorgannyih narusheniy u vzroslyih i detey s novoobrazovaniyami tsentralnoy nervnoy sistemyi [Comparative evaluation of complaints and multiple organ disorders in adults and children with tumors of the Central nervous system]. Novoobrazovanie (Neoplasm). 2017; 1 (6): 42-49 (in Russian).