

О. А. Підгайна, К. Ф. Чернушенко, Л. П. Кадан, А. С. Фірсова, В. М. Петішкіна ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ТА АПОПТОЗ НЕЙТРОФІЛОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ НЕСПЕЦИФІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України"

Протягом останніх десятиліть у цілому світі різко зростає захворюваність на хронічні неспецифічні захворювання легень (ХНЗЛ), що призводить до росту загальної інвалідизації та смертності населення. Відомо, що однією з головних характеристик патогенезу ХНЗЛ є наявність у хворого хронічного запального процесу, головними чинниками виникнення і підтримання якого виступають інфекційні агенти, характер та тривалість дії яких, а також стан імунологічної реактивності кожного хворого визначають особливості клінічного перебігу захворювання [1–4]. Як показали наші попередні дослідження та дані численних публікацій, майже в усіх хворих на ХНЗЛ спостерігаються порушення певних ланок імунної системи, зокрема, суттєві зміни визначено у функціональному стані нейтрофільних гранулоцитів (НГ) [5, 6]. НГ — одні з головних захисників організму від бактеріальних і грибкових інфекцій. У більшості випадків наявність достатнього рівня функціонально активних нейтрофілоцитів дозволяє локалізувати й знищити інфекційний агент до того моменту, коли інфекція стане являти реальну загрозу для життя хворого.

Останнім часом досягнуто значних успіхів у з'ясуванні механізмів формування багатьох природних та набутих імунodefіцитних станів людини і, зокрема, визначена суттєва роль процесів апоптозу імунокomпетентних клітин (участь апоптотичного механізму порушень імунітету розглядається в патогенезі новоутворень, інфекційних, алергічних, аутоімунних та інших захворювань) [7–9]. На сьогодні двома головними типами клітинної смерті вважають апоптоз (фізіологічна загибель) та некроз (патологічна смерть). Згідно із сучасними уявленнями, апоптоз — форма загибелі клітин, що настає внаслідок активних запрограмованих внутрішньоклітинних процесів та супроводжується зморщуванням клітин, зменшенням їх об'єму [7]. Феномен запрограмованої смерті (ПС) клітин має загальнобіологічну значимість, імунна система являє собою лише один із найважливіших об'єктів для його прояву. Пов'язані значною мірою з порушеннями апоптозу імунodefіцити можуть розвиватися під час формування та старіння імунної системи, під впливом патогенних мікроорганізмів, лікарських засобів, радіації, екологічно несприятливих факторів зовнішнього середовища. Апоптоз відіграє важливу роль у формуванні імунної відповіді при численних захворюваннях, і суттєві зміни його інтенсивності можуть бути маркером імунopatологічного стану.

Нейтрофілоцити належать до найбільш жвавих та швидко реагуючих клітин імунної системи, які першими контактують із чужорідними об'єктами і вже під час циркуляції в периферичній крові (ПК) генетична програма запрограмованої смерті в них вважається включеною. Існують переконливі докази, що крім здійснення фагоци-

тозу та генерації різних субстанцій реактивного кисню, нейтрофільні гранулоцити здатні регулювати запальну реакцію саме через апоптотичні механізми. НГ одночасно приймають участь у виконанні функцій як неспецифічного захисту організму, так і специфічного імунітету. Це дає підстави розглядати апоптоз НГ як один із механізмів контролю процесів запалення, а висока реактивність НГ в системі гуморально-клітинної кооперації робить їх досить чутливим індикатором численних порушень гомеостазу [10–13].

При ХНЗЛ роль процесів апоптозу висвітлено у незначній кількості досліджень [14, 15], не достатньо з'ясовано участь апоптозу в патогенезі захворювань та взаємозв'язок між функціональною активністю імунокomпетентних клітин (ІКК) та інтенсивністю їх апоптозу. Усе це обумовило доцільність проведення дослідження стану процесів апоптозу нейтрофілоцитів у хворих на ХНЗЛ.

Відомо, що на всіх етапах лікування хворих на ХНЗЛ зараз відзначається поширення застосування системних та інгаляційних глюкокортикостероїдів (ГКС) [16, 17]. Вони виявляють потужну протизапальну та імунodeпресивну дію і, зокрема, суттєво впливають на реалізацію клітинами програми апоптозу. Глюкокортикоїди традиційно вважаються індукторами апоптозу лімфоцитів та еозинофілів і, навпаки, виявляють антиапоптотичну дію щодо нейтрофілоцитів. Однак, дані про вплив ГКС на апоптоз досить суперечливі, до того ж непоодинокі випадки рефрактерності хворих до кортикостероїдної терапії та велика кількість побічних ефектів зазначеної терапії. Все це обумовлює доцільність подальшого вивчення механізмів дії глюкокортикоїдів на ІКК і, зокрема, на інтенсивність апоптозу цих клітин у хворих на ХНЗЛ.

На сьогодні загальноприйнято: в разі загибелі клітини внаслідок апоптозу — існує можливість терапевтичного втручання на певних етапах розвитку процесу, коли клітина гине шляхом некрозу — такої можливості не існує. На підставі знань щодо запрограмованої клітинної смерті можуть бути використані певні засоби з метою регуляції фізіологічного рівня апоптозу в різних типах клітин, що дозволить впливати як на швидкість прогресування захворювання, так і на частоту виникнення додаткових ускладнень [11, 18]. Вищезазначене обумовлює актуальність вивчення ролі апоптозу в функціонуванні імунної системи у хворих на ХНЗЛ.

Матеріали і методи досліджень

Стан функціональної активності та інтенсивність запрограмованої смерті нейтрофілоцитів було вивчено у 42 хворих на ХНЗЛ у фазі загострення хвороби, які проходили стаціонарне лікування в Інституті фтизіатрії і пульмонології. Переважну більшість обстежених становили особи у віці 46–60 років (з яких жінок було більше ніж чоловіків) із давністю захворювання ($8,2 \pm 1,0$) років, із тривалістю останнього загострення хвороби ($2,3 \pm 0,3$) місяці. Серед пацієнтів були хворі на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — 33,3 % обстеже-

них хворих, хронічний бронхіт (ХБ) — 23,8 % та бронхіальну астму (БА) — 42,9 % хворих. В обстежених хворих на ХНЗЛ спостерігалися різні варіанти клінічного перебігу захворювання, у більшості випадків — несприятливі (майже у 65,0 % випадків було визначено середній або тяжкий перебіг захворювання). Емфізему було діагностовано в 47,7 % хворих, пневмосклероз — в 36,4 %. Контрольну групу склали 22 практично здорові особи (донори крові).

У периферичній крові визначали абсолютний та відносний вміст нейтрофілоцитів; оцінювали стан функціональної активності НГ за їх здатністю до поглинання часток латексу в реакції фагоцитозу, підраховуючи показник фагоцитозу (ПФ — кількість фагоцитуючих клітин) та фагоцитарне число (ФЧ — показник активності окремої клітини). А також у НСТ-тесті визначали рівень кисеньзалежного метаболізму, який в значній мірі забезпечує бактерицидну спроможність фагоцитів: визначали відсоток НСТ-позитивних клітин та цитохімічний показник (ЦХП), що відображає активність метаболічних процесів в окремій клітині [19].

Інтенсивність апоптозу досліджували за допомогою розробленого співробітниками лабораторії способу [20]. З периферичної крові виділяли на подвійному градієнті щільності фікол-верографіну чисту популяцію нейтрофілоцитів та визначали в ній кількість апоптотичних НГ (ап. НГ). Далі проводили інкубацію нейтрофілоцитів у поживному середовищі 199 на склі протягом 3 годин, виготовляли цитоспиновий препарат на склі, фарбували його 0,5 % водним розчином сафраніну та підраховували відсоток апоптотичних клітин за допомогою світлової мікроскопії — інтенсивність спонтанного апоптозу НГ при куль-

тивації *in vitro* (Сп. АП НГ). З метою вивчення впливу глюкокортикостероїдів *in vitro* на інтенсивність апоптозу до поживного середовища під час 3-годинної інкубації нейтрофілоцитів додавали дексаметазон (ДМЗ) виробництва "KRKA" (Словенія) у концентрації $1 \cdot 10^{-3}$ мг/мл — апоптоз НГ індукований ДМЗ (АП. НГ індук. ДМЗ).

Отриманий у ході дослідження цифровий матеріал у кожній окремій вибірці був перевірений та підтверджений на нормальність розподілення величин і в залежності від його характеру було застосовано параметричні або непараметричні статистичні методи [21]. Зберігання результатів досліджень та їх математична обробка проводились за допомогою програмного продукту Microsoft Excel 2000.

Результати досліджень та їх обговорення

При вивченні функціональної активності нейтрофілоцитів у хворих на ХНЗЛ були отримані дані, що відображено в табл. 1.

Як свідчать наведені дані, у хворих на ХНЗЛ не спостерігалось вірогідних змін активності кисеньзалежного метаболізму НГ у порівнянні зі здоровими особами, проте в 27 (64,3 %) пацієнтів визначено послаблення фагоцитарної спроможності цих клітин. Відомо, що здатність до поглинання різноманітних об'єктів є однією з найголовніших функцій фагоцитуючих клітин. Шляхом порівняльної оцінки фагоцитарної та бактерицидної активності нейтрофілів, макрофагів та незрілих дендритних клітин встановлено, що максимальну фагоцитарну та килерну активність мають саме нейтрофіли [22]. Тому видалення з організму нейтрофілоцитів, які фагоцитували мікроорганізми дуже важливо для наслідків запального процесу. І саме регуляція тривалості життєздатності НГ опосередкована апоптозом забезпечує відповідний баланс між функціонуванням нейтрофілоцитів, як ефektorних клітин, та їх потенційними деструктивними властивостями щодо оточуючих тканин [12].

Дані щодо інтенсивності апоптозу нейтрофілоцитів ПК наведено в табл. 2.

Аналіз даних щодо інтенсивності апоптозу показав, що загалом у хворих на ХНЗЛ вміст апоптотичних клітин у популяції нейтрофілоцитів ПК був вірогідно вищий за такий у здорових осіб. Також у переважній більшості (65,0 %) обстежених хворих визначено суттєве посилення інтенсивності спонтанного апоптозу нейтрофілоцитів після інкубації клітин у поживному середовищі протягом 3 годин. Таким чином, можна зазначити, що зниження поглинальної активності НГ у хворих супроводжувалось підвищенням інтенсивності апоптозу цих клітин.

В подальшому за критерієм наявності зниження фагоцитарної активності НГ усіх обстежених хворих було розподілено на 2 групи: першу (I) склали хворі без змін поглинальної здатності НГ (ПФ (68,8 ± 1,2), ФЧ (7,0 ± 0,2)) та другу (II) — особи, в яких фагоцитарна активність була вірогідно менша за норму (ПФ (54,2 ± 1,2) та ФЧ (5,7 ± 0,1) відповідно). Дані про показники інтенсивності апоптозу НГ ПК в залежності від їхньої поглинальної спроможності наведено в табл. 3.

Як свідчать зазначені вище результати досліджень, при незмінній поглинальній здатності НГ інтенсивність їх апоптозу також майже не відрізнялась від фізіологічного рівня (у хворих I групи). В разі істотного зниження фагоцитарної активності нейтрофілоцити характеризувалися надмірною інтенсивністю програмованої смерті (у хворих II групи показники апоптозу вірогідно перевищували нор-

Таблиця 1

Показники функціональної активності НГ у хворих на ХНЗЛ (M ± m)

Показники	Групи обстежених	
	Здорові особи n = 22	Хворі на ХНЗЛ n = 42
Вміст НГ у ПК (%) (Г/л)	54,3 ± 1,6	58,1 ± 2,1
	3,2 ± 0,2	5,9 ± 0,5*
ПФ НГ (%)	66,6 ± 2,4	59,8 ± 1,8*
ФЧ (у.о.)	6,8 ± 0,3	6,7 ± 0,2
НСТ НГ (%)	64,2 ± 3,1	68,0 ± 2,0
ЦХП (у.о.)	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1

Примітка: * — різниця показника у порівнянні з контрольним вірогідна (p < 0,05).

Таблиця 2

Показники інтенсивності апоптозу НГ у хворих на ХНЗЛ (M ± m)

Показники	Групи обстежених	
	Здорові особи n = 22	Хворі на ХНЗЛ n = 42
ап. НГ (%)	2,2 ± 0,5	3,6 ± 0,4*
Сп. АП НГ (%)	14,6 ± 1,8	21,7 ± 1,8*
АП. НГ індук. ДМЗ (%)	17,8 ± 3,9	19,9 ± 1,7

Примітка: * — різниця показника у порівнянні з контрольним вірогідна (p < 0,05).

му, а також в них були вищі за відповідні значення у хворих I групи як вміст апоптотичних клітин в популяції нейтрофілоцитів, так і рівень спонтанного апоптозу).

Добре відомо, що вже на перших етапах реалізації програми апоптозу клітини, поряд із морфологічною перебудовою, втрачають деякі функціональні властивості (знижуються адгезивна здатність, поглинальна спроможність, метаболічна активність, тощо) [10–12]. Надмірна інтенсивність апоптозу сприяє послабленню захисних антимікробних властивостей НГ і може створювати умови для прогресування захворювання та приєднання ускладнень. Хронічне запалення дихальних шляхів, викликане численними типами бактерій (серед яких провідну роль відіграють *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* та деякі інші) продовжують розглядати як один із найважливіших факторів патогенезу ХНЗЛ. Одним із напрямків патогенної дії бактерій на макроорганізм останнім часом вважають посилення ними інтенсивності програмованої смерті клітин, зокрема НГ, оскільки загибель клітин саме шляхом апоптозу більш сприятлива для патогенних мікроорганізмів, тому що в цьому випадку не відбуваються в повному обсязі відповідні запальні реакції [23, 24]. Таким чином, апоптоз нейтрофілоцитів є важливим регулятором нейтрофілзалежних реакцій, що встановлює баланс між ефективним функціонуванням цих клітин та їх безпечним видаленням.

Беручи до уваги хронічний, у більшості випадків прогресуючий, характер хвороби в обстежених нами пацієнтів, було проаналізовано інтенсивність апоптозу нейтрофілоцитів в залежності від давності захворювання. За зазначеним критерієм хворих було розподілено на три групи: I групу склали особи з давністю захворювання до 3 років, II — пацієнти із давністю захворювання від 3 до 10 років та до III групи увійшли особи, які на момент обстеження хворіли на ХНЗЛ понад 10 років. Результати даного розділу дослідження відображено в табл. 4.

Як свідчать вищенаведені дані, найбільший вміст апоптотичних клітин у популяції нейтрофілоцитів відзначався у хворих із давністю захворювання до 3 років (як у порівнянні з показниками норми, так і з відповідними значеннями у хворих інших груп). За інтенсивністю спонтанного апоптозу НГ при інкубації клітин *in vitro* показники у всіх групах хворих перевищували фізіологічний рівень, але майже не відрізнялися між собою. Також не визначено залежності дії дексаметазону на апоптоз від давності захворювання на ХНЗЛ.

Наступним етапом досліджень стало більш детальне визначення впливу дексаметазону *in vitro* на процеси апоптозу НГ у хворих на ХНЗЛ. В табл. 2 було відображено результати визначення інтенсивності апоптозу НГ в цілому по групі хворих у порівнянні з відповідними показниками у здорових осіб. Зазначені дані свідчать, що додавання ДМЗ до середовища інкубації суттєво не змінювало рівень ПС нейтрофілоцитів як у здорових осіб, так і у хворих на ХНЗЛ (навіть незважаючи на вірогідно підвищені у хворих початкові показники інтенсивності апоптозу нейтрофілоцитів *in vitro*). На наступному етапі аналізу результатів обстеження хворих було розподілено на три групи в залежності від рівня спонтанного апоптозу НГ ПК. До складу I групи увійшло 6 осіб (14,3 % обстежених хворих) з нормальним рівнем спонтанного апоптозу ($14,1 \pm 0,5$ %), до II групи було включено 11 хворих (26,2 % обстежених) зі спонтанним апоптозом нижчим за норму ($6,7 \pm 1,0$ %) та III групу склали хворі на ХНЗЛ (25 осіб, 59,5 %) обстежених із підвищеною інтенсивністю апоптозу ($28,5 \pm 1,8$ %). Дані щодо впливу *in vitro* ДМЗ на апоптоз НГ в залежності від рівня спонтанного апоптозу у хворих наведено в табл. 5.

Наведені в табл. 5 результати свідчать, що характер дії ДМЗ *in vitro* на апоптоз НГ залежав від його спонтанного (початкового) рівня: при нормальному, фізіологіч-

Таблиця 3

Інтенсивність апоптозу НГ в залежності від стану їх фагоцитарної активності у хворих на ХНЗЛ ($M \pm m$)

Показники апоптозу НГ	Групи обстежених		
	Здорові особи n = 22	Хворі на ХНЗЛ	
		I група n = 15	II група n = 27
ап. НГ (%)	$2,2 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,5^{*#}$
Сп. АП НГ (%)	$14,6 \pm 1,8$	$17,6 \pm 2,2$	$23,9 \pm 1,9^{*#}$
АП. НГ індук. ДМЗ (%)	$17,8 \pm 3,9$	$19,4 \pm 2,2$	$20,7 \pm 2,9$

Примітки: * — різниця показника у порівнянні з контрольним вірогідна ($p < 0,05$); # — різниця показника у порівнянні з I групою хворих вірогідна ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Показники інтенсивності апоптозу ІКК у хворих на ХНЗЛ із різною давністю захворювання ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених			
	Здорові особи n = 22	Хворі з давністю захворювання n = 42		
		до 3 років n = 9	3–10 років n = 24	> 10 років n = 9
ап. НГ (%)	$2,2 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,5^*$	$2,4 \pm 0,4^{\#}$	$3,5 \pm 1,0$
Сп. АП НГ 3 год. інкуб. (%)	$14,6 \pm 1,8$	$20,2 \pm 3,6$	$22,3 \pm 2,6$	$22,2 \pm 4,0$
АП НГ індук. ДМЗ (%)	$17,8 \pm 3,9$	$25,1 \pm 3,8$	$18,1 \pm 2,2$	$17,4 \pm 3,2$

Примітки: * — різниця показника у порівнянні зі здоровими особами вірогідна ($p < 0,05$); # — різниця показника у порівнянні з групою хворих із давністю захворювання до 3 років вірогідна ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Вплив дексаметазону *in vitro* на інтенсивність апоптозу НГ в залежності від його спонтанного рівню

Групи хворих (Сп. АП НГ)	Дія ДМЗ на інтенсивність апоптозу								
	стимуляція			пригнічення			без змін		
	M ± m	кількість випадків		M ± m	кількість випадків		M ± m	кількість випадків	
		n	%		n	%		n	%
I (14,1 ± 0,5)	26,4 ± 2,4*	2	33,3	9,2 ± 0,9*	3	50,0	14,8	1	16,7
II (6,7 ± 1,0)	18,1 ± 3,1*	7	63,6	4,3 ± 0,2*	2	18,2	7,9 ± 1,4	2	18,2
III (28,5 ± 1,8)	35,0 ± 2,3*	7	28,0	19,7 ± 2,6*	15	60,0	24,8 ± 2,9	3	12,0
Всього		16	38,1		20	47,6		6	14,3

Примітка: * — різниця показника у порівнянні з рівнем спонтанного апоптозу вірогідна ($p < 0,05$).

ному рівні апоптозу дексаметазон у разі додавання його до інкубаційного середовища виявляв як про-, так і антиапоптотичну дію. При нижчій за норму інтенсивності ПС клітин дексаметазон у переважній більшості спостережень (63,6 %) виявляв стимулюючу дію щодо апоптозу НГ. І нарешті, у випадку надмірної інтенсивності апоптозу (яка спостерігалась в 59,5 % обстежених хворих на ХНЗЛ) інкубація нейтрофілоцитів в поживному середовищі з ДМЗ забезпечувала статистично значиме зниження рівня їх загибелі в 60,0 % хворих.

За даними літератури відомо, що на відміну від стимулюючої дії глюкокортикоїдів на апоптоз лімфоцитів та деяких інших клітин, у випадку з нейтрофілоцитами ці препарати пригнічують інтенсивність програмованої смерті та можуть підтримувати життєздатність НГ в організмі до чотирьох діб [11, 12]. Ефекти глюкокортикоїдів специфічні та реалізуються через глюкокортикоїдні рецептори клітин. Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок, що дексаметазон *in vitro* може виявляти як про-, так і антиапоптотичну дію щодо нейтрофілоцитів ПК хворих на ХНЗЛ, характер спрямованості якої залежить від рівня спонтанного апоптозу клітин. Дослідження *in vitro* впливу дексаметазону на апоптоз НГ свідчать про його модулюючий вплив на інтенсивність програмованої смерті нейтрофілоцитів, що сприяє уточненню механізму дії глюкокортикоидних препаратів при ХНЗЛ.

Проблема дослідження механізмів та наслідків програмованої смерті клітин залишається однією з найбільш актуальних проблем біологічної та медичної наук. Незважаючи на великий обсяг експериментальних даних, на сьогодні залишаються не з'ясованими механізми цього феномену, остаточно не досліджена регуляція апоптозу окремих клітин в цілісному багатоклітинному організмі. Актуальність проблеми зумовлена існуванням тісного взаємозв'язку порушень регуляції процесу апоптозу з переважною більшістю захворювань. Визначення ролі певних механізмів апоптозу при конкретному захворюванні, зокрема, при патології бронхолегеневої системи, сприяє уточненню патогенезу цих захворювань та дозволяє виявити можливість корекції порушень регуляції апоптозу клітин.

Висновки

1. У хворих на ХНЗЛ поряд із зниженням поглинальної здатності нейтрофілоцитів периферичної крові спостерігається підвищений рівень програмованої смерті цих клітин (у 60,0 % хворих). Надмірну інтенсивність апоптозу можна вважати однією з ознак погіршення функціонального стану і послаблення захисних антимікробних властивостей НГ, що ймовірно сприяє подальшому усклад-

ненню клінічного перебігу захворювання, оскільки відомо, що процеси апоптозу супроводжуються зниженням адгезивних властивостей, поглинальної спроможності, тощо. Це, в свою чергу, може створювати додаткові умови для приєднання бактеріальних та грибкових інфекцій, сприяти частішому загостренню хвороби.

2. При давності захворювання до трьох років у хворих визначено найбільший вміст апоптотичних клітин серед популяції нейтрофільних гранулоцитів (у порівнянні з нормою та хворими з більш тривалими строками розвитку хвороби), що свідчить про доцільність вивчення рівня апоптозу і його корекції в разі необхідності. Також слід враховувати особливості дії певних препаратів на процеси програмованої смерті клітин у випадку призначення відповідного лікування.

3. Визначено нормалізуючий вплив глюкокортикоидів на апоптоз НГ *in vitro*, що сприяє уточненню механізму дії цих препаратів при ХНЗЛ (одним із шляхів дії яких може бути відновлення фізіологічного рівня апоптозу нейтрофілоцитів).

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання // *Нова медицина*. — 2005. — Т. 18, № 1. — С. 18–20.
2. *Хронические болезни легких: от педиатра к терапевту* / Н. Н. Розина, П. П. Захаров, М. Н. Ковалевская и др. // *Пульмонология*. — 2002. — № 1. — С. 85–90.
3. Ячник А. И., Победенная Г. П. Механизмы реализации хронического воспаления при бронхиальной астме и возможные подходы к лечению // *Укр. пульмонол. журн.* — 2005. — № 1. — С. 60–63.
4. Авдеев С. Н., Шанина А. Г., Чучалин А. Г. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* — 2005. — Т. 7, № 3. — С. 245–254.
5. Чернушенко Е. Ф. Иммунопатогенез неспецифических заболеваний легких // *Журнал практ. лікаря*. — 2004. — № 4. — С. 7–13.
6. *Иммунологический мониторинг больных хроническим обструктивным бронхитом в динамике иммунореабилитации* / М. В. Чихладзе, Я. Р. Сепиашвили, Э. Ш. Сапир и соавт. // *Аллергология и иммунология*. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 209.
7. Ярилин А. А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // *Иммунология*. — 1996. — № 6. — С. 10–22.
8. Чердеев А. Н., Ковальчук Л. В. Апоптоз как важный этап оценки иммунной системы по патогенетическому принципу // *Клин. лаб. диагностика*. — 1997. — № 7. — С. 31–35.
9. Потаннев М. П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // *Иммунология*. — 2002. — № 4. — С. 237–243.
10. *Апоптоз нейтрофилов* / А. Н. Маянский, Н. А. Маянский, М. И. Заславская и соавт. // *Иммунология*. — 1999. — № 6. — С. 11–20.
11. Нестерова И. В., Швидченко И. Н. Регуляция апоптоза в системе нейтрофильных гранулоцитов // *Аллергология и иммунология*. — 2001. — № 1. — С. 53–67.

12. *Apoptosis of Neutrophils* / N. A. Maianski, A. N. Maianski, T. W. Kuijpers, D. Roos // *Acta Haematologica*. — 2004. — V. 111, № 1 — 2. — P. 56–66.
13. *Neutrophils in the innate immune response* / S. D. Kobayashi, J. M. Voyich, C. Burlak et al. // *Arch Immunol Ther Exp*. — 2005. — V. 53, № 6. — P. 505–517.
14. *Reduced spontaneous apoptosis in peripheral blood neutrophils during exacerbation of COPD* / M. W. Plets, M. Ioanas, A. de Roux et al. // *Eur. Respir. J.* — 2004. — V. 23, Suppl. 4. — P. 532–537.
15. *Kim S., Nadel J.A.* Role of neutrophils in mucus hypersecretion in COPD and implication for therapy // *Treat. Respir. Med.* — 2004. — V. 3. — P. 147–159.
16. *Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease* / D D Sin, L Wu, J A Anderson et al. // *Thorax* — 2005. — V. 60. — P. 992–997.
17. *Борисова Е. О.* Побочные эффекты системной глюкокортикостероидной терапии // *Пульмонология и аллергология*. — 2004. — № 3. — С. 14–18.
18. *Залесский В. Н., Фильченков А. А.* Перспективы патогенетически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве нейро-, кардио-, гепато- и нефроцитопротекторов // *Современные проблемы токсикологии*. — 2001. — № 4. — С. 64–69.
19. *Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации* / Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии. — Киев: 1988. — 18 с.
20. *Спосіб визначення інтенсивності апоптозу нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові* / Л. П. Кадан, О. А. Підгайна, Л. В. Ареф'єва, А. С. Фірсова // *Лабораторна діагностика*. — 2005. — № 3. — С. 49–52.
21. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Киев: "Морион", 2000. — 320 с.
22. *Олиферук Н. С., Ильинская А. Н., Пинегин Б. В.* Оценка фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов, макрофагов и незрелых дендритных клеток // *Иммунология*. — 2005. — № 1. — С. 10–12.
23. *Зигангирова Н. А., Гинцбург А. Л.* Роль апоптоза в регуляции инфекционного процесса // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2004. — № 6. — С. 106–113.
24. *Bacterial pathogens modulate an apoptosis differentiation program in human neutrophils* / S. D. Kobayashi, K. R. Braughton, A. R. Whitney et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 2003. — V. 100, № 9. — P. 10948–10953.

ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ТА АПОПТОЗ НЕЙТРОФІЛОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ НЕСПЕЦИФІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

*О. А. Підгайна, К. Ф. Чернушенко,
Л. П. Кадан, А. С. Фірсова, В. М. Петішкіна*

Резюме

Проведено дослідження функціонального стану нейтрофілоцитів периферичної крові у 42 хворих на хронічні неспецифічні захворювання легенів. Встановлено, що у більшості хворих поряд із послабленням поглинальної здатності нейтрофілоцитів спостерігається підвищений рівень апоптозу цих клітин, що може додатково сприяти погіршенню функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів. Найбільший вміст апоптотичних клітин серед популяції нейтрофільних гранулоцитів визначено в крові хворих із давністю захворювання до трьох років. В тестах *in vitro* встановлено нормалізуючий вплив глюкокортикостероїдів на інтенсивність апоптозу нейтрофілоцитів у хворих на хронічні неспецифічні захворювання легенів. Зроблено висновок про доцільність дослідження рівня апоптозу нейтрофільних гранулоцитів та необхідність з'ясування особливостей дії лікарських препаратів на інтенсивність процесів програмованої смерті клітин.

FUNCTIONAL ACTIVITY AND APOPTOSIS OF PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-SPECIFIC LUNG DISEASES

*O. A. Pidgayna, K. F. Chernushenko,
L. P. Kadan, A. S. Firsova, V. M. Petishkina*

Summary

Functional state of neutrophils of peripheral blood was studied in 42 patients with chronic non-specific lung diseases. It is found that in most patients besides the decreased absorption ability of neutrophils the higher level of apoptosis of these cells was observed. This could additionally deteriorate functional activity of neutrophils. In blood of patients with a duration of the disease of less than three years the highest level of apoptosis was found. In tests *in vitro* the normalizing influence of glucocorticosteroids on intensity of neutrophils apoptosis was established in patients with chronic non-specific lung diseases. It was concluded that further study the apoptosis level of neutrophils and influence of drugs on its intensity would be essential.