*В.Л. Матлан*
*В.А. Барілка*
*С.В. Новак*
*Я.І. Виговська*
*Ю.С. Кароль*
*В.О. Логінський*

*Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України, Київ, Україна*

*Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна*

**Ключові слова:** *злоякісні лімфоми, хвороба Годжкіна, інтерлейкін-2, лімфоцити, плазма крові, лімфокінактивована цитотоксичність.*

# ПРОДУКЦІЯ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-2 І АКТИВОВАНА НИМ ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ МОНОНУКЛЕАРНИХ КЛІТИН ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ЛІМФОМАМИ

**Резюме.** *У 29 хворих зі злоякісними лімфомами (ЗЛ) визначали вміст інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) у плазмі крові та в культуральному середовищі мононуклеарних клітин периферичної крові (МКПК), лімфатичних вузлів і селезінки. У 14 хворих вивчали вплив in vitro рекомбінантного ІЛ-2 на цитотоксичність МКПК. Рівень ІЛ-2 у плазмі крові пацієнтів з хворобою Годжкіна (ХвГ) та з поширеними негоджкінськими лімфомами (НГЛ) був досить високим, на відміну від у плазмі крові хворих з локалізованими лімфомами селезінки. Встановлена здатність до більш активної продукції ІЛ-2 МКПК та клітинами лімфатичних вузлів при НГЛ з млявим перебігом. Найнижче співвідношення продукції ІЛ-2 МКПК до вмісту цього цитокіну у плазмі крові констатовано при ХвГ. Виявлена здатність МКПК хворих зі ЗЛ до відновлення цитотоксичності під дією in vitro рл ІЛ-2, що може вказувати на функціональний характер порушення природного цитолізу та важливу роль ІЛ-2 у підтриманні функції природних клітин-кілерів при цих захворюваннях.*

## ВСТУП

Інтерлейкін-2 (ІЛ-2), який продукується головним чином активованими Т-хелперами I типу, вважається фактором росту Т-клітин, індукує проліферацію і дозрівання цитотоксичних Т- і В-лімфоцитів, природних клітин-кіллерів (ПКК), моноцитів; здатний підвищувати цитотоксичну активність деяких імунокомпетентних клітин, завдяки чому його використовують в імунотерапії хворих з неопластичними процесами [1, 2, 3]. У той же час ІЛ-2 разом з фактором некрозу пухлин (ФНП), ІЛ-6 і ІЛ-10 розглядають як можливий фактор злоякісної лімфопроліферації при лімфомах різного ступеня злоякісності [3, 4, 25]. Вважають також, що підвищена секреція ІЛ-2 мононуклеарними клітинами периферичної крові (МКПК) та лімфатичних вузлів при хворобі Годжкіна (ХвГ) може відображати протипухлинну відповідь Т-клітинної ланки імунітету [5]. Встановлено безпосередній зв'язок між зниженням вмісту ІЛ-2 та порушенням проліферативної відповіді лімфоцитів периферичної крові у хворих з негоджкінськими лімфомами (НГЛ) та ХвГ [6]. Загальновизнаним слід вважати несприятливе прогностичне значення при різних лімфоїдних пухлинах підвищеної концентрації розчинених рецепторів ІЛ-2 (рІЛ-2) [7–11], тоді як прогностичне значення продукції ІЛ-2 при лімфоїдних пухлинах у деяких роботах заперечується [11, 12]. Джерелом продукції ІЛ-2 можуть бути як клітини пухлинного клону, так і імунокомпетентні клітини імунної системи організму, однак лише в поодиноких роботах окремо вирізняють вміст цього цитокіну у плазмі крові та їх продукцію неопластичними клітинами [4] чи МКПК [9]. Це свідчить, що у питанні про роль ІЛ-2 у патогенезі злоякісних лімфом існує багато протиріч та невизначених аспектів.

Метою нашої роботи було порівняльне визначення у хворих зі злоякісними лімфомами (ЗЛ) концентрації ІЛ-2 у плазмі крові, його продукції лімфоїдними клітинами крові та уражених лімфоїдних органів, а також здатності МКПК цих хворих до активації ІЛ-2 *in vitro* з утворенням цитотоксичних лімфокінактивованих клітин (ЛАК).

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконували до початку цитостатичної терапії у 43 (31 чоловік та 12 жінок) хворих із ЗЛ віком 17–62 роки, які знаходились під спостереженням у базовій гематологічній клініці та консультативній поліклініці інституту. Діагноз і категорію ЗЛ встановлювали на основі результатів клінічного обстеження, цитогістологічних досліджень та імунофенотипування пухлини. Визначення рівня продукції ІЛ-2 проведено у 29 пацієнтів, в тому числі у 24 — з НГЛ та у 5 — з ХвГ. У 16 хворих діагностували поширені НГЛ: у 9 — з млявим перебігом (indolent), у 7 — з агресивним (aggressive). В окрему групу виділено 8 хворих з НГЛ переважно з ізольованим ураженням селезінки, у яких виконували спленектомію, в тому числі: у 4 — з приводу лімфоми селезінки з ворсинчастими лімфоцитами (ЛСВЛ) та у 4 — лімфоми маргінальної зони селезінки (ЛМЗС) без ворсинчастих лімфоцитів. У всіх 29 хворих досліджували концентрацію ІЛ-2 у плазмі крові (ПлК), а також продукцію ІЛ-2 МКПК, клітинами уражених лімфатичних вузлів (КЛв) і селезінки

(КС) (визначено відповідно 23, 25 і 8 надосадових середовищ (НС) 24-годинних культур). До контрольної групи включено 5 хворих з неспецифічним реактивним лімфаденітом. Вплив рекомбінантного ІЛ-2 людини (рл ІЛ-2) на цитотоксичність МКПК до початку цитостатичної терапії вивчали у 14 хворих, з них: 9 — з НГЛ з млявим перебігом та 5 хворих на ХвГ. Контрольну групу склали 9 здорових осіб, у яких визначали рівень природної цитотоксичності МКПК.

ПлК отримували шляхом венепункції (антикоагулянт — гепарин, 10 ОД/мл). Суспензії МКПК, КЛв, КС та НС їх 24-годинних культур готували, як описано нами раніше [13]. ПлК і НС до моменту дослідження зберігали при температурі –30 °С. Концентрацію ІЛ-2 в ПлК і НС визначали за допомогою імуноферментного методу, використовуючи «IL-2 Enzym Immunoassay Kit» («ICN», США) з чутливістю 0–1000 пг/мл відповідно до інструкції, на аналізаторі «Sanofi Diagnostic Pasteur — CZ» (Франція).

Для оцінки впливу ІЛ-2 на цитотоксичність МКПК визначали індекс цитотоксичності (ІЦ) до та після культивування цих клітин з рл ІЛ-2. МКПК ($5 \cdot 10^5$/мл) культивували в планшетах («Nunclon», Данія) у середовищі RPMI 1640 з додаванням 50 мкг/мл гентаміцину, 25 мМ HEPES, 10% ТЕС («Сангва», Україна) та 152 пг/мл рл ІЛ-2 («ICN», США) протягом 5 діб в атмосфері $CO_2$ при температурі 37 °С. Клітинами-мішенями слугували клітини лінії еритролейкемії людини К 562, мічені $H^3$-метилтимідином («Amersham», Великобританія) в дозі 1мКі/мл. Клітини-ефектори (неактивовані МКПК або ЛАК) інкубували з клітинами-мішенями у співвідношенні 1 : 20 впродовж 24 год в атмосфері $CO_2$ при температурі 37 °С у триплетах. Звільнену радіоактивність вимірювали в культуральному середовищі дослідних клітин (А), а також у лізатах спонтанно (В) і тотально (С) зруйнованих клітин-мішеней на установці «БЕТА-2» (Україна). ІЦ вираховували за формулою:

$$ІЦ = [(A - B) / (C - B)] \times 100\%.$$

Результати аналізували за допомогою стандартних статистичних методів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення концентрації ІЛ-2 у ПлК та в НС культур МКПК, КЛв і КС представлені в табл. 1. Рівень ІЛ-2 у ПлК хворих з поширеними НГЛ, незалежно від їхнього клінічного перебігу, суттєво не відрізнявся від такого показника в контрольній групі. В той же час при ізольованих лімфомах селезінки він був вірогідно зниженим порівняно як з контрольною групою, так і з групою хворих з поширеними НГЛ, в основному за рахунок ЛСВЛ, при яких він був особливо низьким ($14,2 \pm 7,0$ пг/мл, $p < 0,05$). У пацієнтів з ХвГ відзначали практично таку ж концентрацію ІЛ-2 у ПлК, як і в обстежених контрольної групи та у хворих з поширеними НГЛ.

Значні відмінності між групами виявлено у продукції ІЛ-2 лімфоїдними клітинами різного походження. Продукція ІЛ-2 МКПК у хворих з поширеними НГЛ в цілому по групі мала тенденцію до підвищення. Одночасно її рівень чітко залежав від перебігу захворювання: був вірогідно підвищений у пацієнтів з млявим перебігом і не відрізнявся від контрольного рівня у пацієнтів з агресивним перебігом НГЛ. Підвищення продукції ІЛ-2 КЛв у хворих з НГЛ практично не залежало від клінічного перебігу захворювання. Порівняно з поширеними НГЛ лімфоми селезінки характеризувалися нижчою активністю МКПК і КЛв щодо продукції ІЛ-2 *in vitro*. КС при ЛСВЛ були практично не здатні до продукції ІЛ-2, вміст якого в НС становив $1,0 \pm 0,6$ пг/мл, що вірогідно нижчий, ніж при ЛЗМС. При ХвГ встановлено різноспрямовані тенденції до зміни продукції ІЛ-2: в культурах МКПК (зниження) та КЛв (підвищення) (див. табл. 1).

З метою оцінки питомої частки продукції ІЛ-2 клітинами уражених лімфомами органів визначено співвідношення показників вмісту цього цитокіну в НС МКПК, КЛв або КС, з одного боку, та його загального вмісту в ПлК хворих — з іншого (див. табл. 1). У хворих з НГЛ (в цілому по групі) вказані співвідношення для МКПК і КЛв практично однакові і вірогідно перевищують аналогічні співвідношення у пацієнтів контрольної групи. Подібну закономірність (за винятком рівня вірогідності при порівнянні значень КЛв/ПЛК в контрольній і дослідній групах) визначено і під час аналізу показників підгрупи хворих з НГЛ з млявим перебігом. При агресивних НГЛ частка продукції ІЛ-2 КЛв вдвічі перевищує таку для МКПК. Інші залежності

**Таблиця 1**

**Концентрація ІЛ-2 у ПлК, рівень його продукції лімфоїдними клітинами та співвідношення цих показників у хворих з ЗЛ (M ± m)**

| Діагноз | Вміст ІЛ-2 в ПлК, пг/мл | Вміст ІЛ-2 в НС, пг/мл | | | Співвідношення вмісту ІЛ-2 в НС до вмісту у ПлК | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | МКПК | КЛв | КС | МКПК/ПлК | КЛв/ПлК | КС/ПлК |
| Неспецифічний реактивний лімфаденіт (n = 5) | 103,3 ± 17,9 | 11,0 ± 4,8 | 10,6 ± 4,3 | Не визн. | 0,11 ± 0,04 | 0,13 ± 0,05 | Не визн. |
| Поширені НГЛ (n = 16), в тому числі: | 96,9 ± 8,7 | 24,9 ± 5,4 | 31,1 ± 6,1* | Не визн. | 0,26 ± 0,05* | 0,32 ± 0,05* | Не визн. |
| з млявим перебігом (n = 9) | 96,7 ± 8,2 | 35,0 ± 4,7* | 28,3 ± 6,6* | Не визн. | 0,35 ± 0,06* | 0,32 ± 0,07 | Не визн. |
| з агресивним перебігом (n = 7) | 97,3 ± 19,2 | 14,8 ± 7,9** | 34,6 ± 11,6 | Не визн. | 0,16 ± 0,07 | 0,31 ± 0,08 | Не визн. |
| Лімфома селезінки (n = 8), в тому числі: | 44,2 ± 6,9* | 12,5 ± 3,8 | 14,2 ± 5,8 | 9,1 ± 3,7 | 3,07 ± 0,92* | 0,18 ± 0,06 | 0,28 ± 0,12 |
| ЛСВЛ (n = 4) | 14,2 ± 7,0* | 14,5 ± 5,1 | Не визн. | 1,0 ± 0,6 | 4,54 ± 1,26* | Не визн. | 0,27 ± 0,12 |
| ЛМЗС (n = 4) | 71,7 ± 18,1** | 8,5 ± 3,2 | 14,2 ± 5,8 | 17,2 ± 4,3** | 0,13 | 0,18 ± 0,06 | 0,30 ± 0,10 |
| ХвГ (n = 5) | 111,2 ± 18,0 | 6,7 ± 2,4 | 28,5 ± 7,9 | Не визн. | 0,05 ± 0,02 | 0,24 ± 0,04 | Не визн. |

* $p < 0,05$ порівняно з показниками хворих з неспецифічним реактивним лімфаденітом;

** $p < 0,05$ порівняно з попередньою підгрупою хворих (НГЛ з млявим перебігом або ЛСВЛ).

констатовано при лімфомах селезінки: співвідношення МКПК/ПлК високе (в 15–30 разів вище, ніж у пацієнтів контрольної групи та у хворих з поширеними НГЛ), КЛв/ПлК — на рівні контрольної групи. КС/ПлК дещо перевищує КЛв/ПлК. Найнижче співвідношення МКПК/ПлК зафіксовано у пацієнтів з ХвГ, проте КЛв у цих хворих мають практично таку ж здатність до продукції ІЛ-2, як і КЛв у хворих з НГЛ (див. табл. 1).

Результати дослідження цитотоксичності неактивованих МКПК і ЛАК хворих з НГЛ з млявим перебігом або ХвГ наведені в табл. 2. Встановлено, що активність МКПК знижена однаково при обох захворюваннях, але інкубація МКПК з ІЛ-2 приводить до значного підвищення їх цитотоксичної дії.

У літературі представлені досить суперечливі думки щодо характеру змін рівня ІЛ-2 при лімфоїдних пухлинах і особливо впливу цього цитокіну на проліферацію клітин лімфом та на протипухлинну ефективність імунної системи організму [6, 9, 14, 15]. Вважають, що ІЛ-2 може виявляти як стимулювальний, так і інгібуючий вплив на ріст пухлини, що перш за все залежить від характеру експресії рІЛ-2 на поверхні пухлинної клітини [3]. Рівень ІЛ-2 при лімфоїдних пухлинах не має прогностичного значення [11, 12], на відміну від несприятливої ознаки — підвищеної концентрації рІЛ-2 [7–11]. Негативну дію високого вмісту розчинених рІЛ-2 пояснюють зв'язуванням ними ІЛ-2 з наступною імуносупресією [2]. У проведених нами дослідженнях встановлено, що рівень ІЛ-2 у ПлК хворих з поширеними НГЛ та ХвГ досить високий і відповідає аналогічному показнику при неспецифічних реактивних лімфаденітах; у той же час при локалізованих лімфомах селезінки, особливо при ЛСВЛ, він вірогідно знижується.

На нашу думку, в літературі мало уваги приділяється тому, що джерелом ІЛ-2 можуть бути як імунокомпетентні клітини [9], так і клітини пухлинного клону [4]. Саме тому ми й провели порівняльний аналіз продукції ІЛ-2 МКПК та клітинами уражених лімфатичних вузлів або селезінки хворих з лімфоїдними пухлинами, а також визначили співвідношення вмісту цитокіну в середовищі культур досліджуваних клітин з таким у ПлК, виявивши при цьому цікаві закономірності. Зокрема, встановлена здатність як МКПК, так і лімфоцитів з лімфатичних вузлів до більш активної продукції ІЛ-2 при НГЛ з млявим перебігом. При агресивних лімфомах МКПК продукують менше ІЛ-2, ніж КЛв, що може бути зумовлене меншою кількістю лімфоцитів пухлинного клону в периферичній крові. Отримані результати певною мірою співпадають з повідомленням [9]. Доказом можливої ролі лімфоцитів пухлинного клону у підвищенні вмісту ІЛ-2 у ПлК хворих із ЗЛ можуть бути результати досліджень при ХвГ. При цьому захворюванні найвищий рівень ІЛ-2 у ПлК спостерігається на тлі його низької продукції МКПК, але досить високої продукції КЛв. Знижене утворення ІЛ-2 клітинами крові при ХвГ може бути пов'язане з характерними розладами системи Т-лімфоцитів та з високим рівнем розчинених рІЛ-2 [9, 14]. Лімфоми селезінки низького ступеня злоякісності, як встановлено нами, менш активні щодо продукції ІЛ-2, особливо ЛСВЛ (в останньому випадку клітини селезінки взагалі неактивні щодо продукції ІЛ-2).

**Таблиця 2**
**Природна та лімфокінактивована цитотоксичність МКПК при ЗЛ (M±m)**

| Діагноз | ІТ, % | |
|---|---|---|
| | МКПК | ЛАК |
| Здорові (n=9) | 22,82 ± 1,03 | Не визн. |
| НГЛ з млявим перебігом (n=9) | 13,12 ± 1,05* | 41,22 ± 2,30*/** |
| ХвГ (n=5) | 12,31 ± 0,99* | 39,24 ± 3,70*/** |

* $p < 0,05$ порівняно з групою здорових осіб;
** $p < 0,05$ порівняно з цитотоксичністю МКПК хворих тієї ж групи.

У літературі переважає думка, що ІЛ-2 може безпосередньо стимулювати цитотоксичну активність Т-лімфоцитів і ПКК у хворих із ЗЛ [16–19], причому підвищення вмісту розчинених рІЛ-2 не пригнічує цитотоксичність ЛАК [20]. Ми констатували вірогідне зниження цитотоксичності МКПК при НГЛ і ХвГ порівняно зі здоровими особами, хоча повідомлення інших авторів з цього питання є досить суперечливими [16, 21, 22]. Деякі автори пояснюють зниження активності ПКК на пізніх стадіях пухлинного процесу зменшенням продукції ІЛ-2 [2]. Ми відзначили, що МКПК хворих з лімфоїдними пухлинами зберігають здатність до значного посилення цитотоксичної активності після інкубації з ІЛ-2 *in vitro* протягом кількох діб, що співпадає з висновками інших дослідників [4, 16–18]. Отримані нами результати, з одного боку, свідчать про функціональний характер виявленого зниження цитотоксичної активності МКПК, а з іншого — вказують на важливу роль ІЛ-2 у підтриманні функції ПКК у хворих з лімфоїдними пухлинами та підтверджують дані інших дослідників щодо перспективності застосування рекомбінантного ІЛ-2 в комбінації з іншими лікарськими засобами в терапії хворих з лімфоїдними пухлинами [17, 18, 23, 24].

## ЛІТЕРАТУРА


1. **Возианов АФ, Бутенко АК, Зак КП.** Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. К.: Наук думка, 1998. 317 с.

2. **Бережная НМ.** Интерлейкины в регуляции функций иммунокомпетентных клеток — участников противоопухолевой защиты. Эксперим онкол 1999; **21**: 83–96.

3. **Бережная НМ.** Взаимодействие интерлейкинов с опухолевыми клетками. Эксперим онкол 1999; **21**: 171–81.

4. **Voorzanger N, Caux C, Biron P, *et al.*** Serum IL-10, IL-6, TNF levels in a series of 248 patients with non-Hodgkin's lymphomas (NHL). Ann Oncol 1996; **7** (suppl 3): 87.

5. **Dargent JL, Schandene L, Kornreich A, *et al.*** Nature of T lymphocytes in lymphocyte predominance Hodgkin's disease. Leuk Lymph 1997; **24**: 545–51.

6. **Musatti CC, Yasaka K, Santos LM, *et al.*** Impaired proliferative response and low interleukin-2 production in patients with lymphoma. Braz J Med Biol Res 1997; **20**: 351–62.

7. **Stasi R, Zinzani P, Galieni P, *et al.*** Prognostic value of serum IL-10 and soluble IL-2 receptor levels in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 1994; **88**: 770–7.

8. **Motokura T, Kobayashi Y, Fujita A, *et al.*** Clinical significance of serial measurement of the serum levels of soluble interleukin-2 receptor and soluble CD8 in malignant lymphoma. Leuk Lymph 1995; **16**: 355–62.

9. **Mantovani G, Maccio A, Esu S, *et al.*** Membrane-bound/ soluble IL-2 receptor (IL-2R) and levels of IL-1a, IL-1b, IL-2 and IL-6 in the serum and in the PBMC culture supernatants from 26 patients with hematological malignancies. Br J Haematol 1996; **93** (suppl 2): 286.

10. **Pallardy M, Touitou R, Ribrac V, *et al.*** IL2, IL6, IL10 and seric soluble IL2 receptor in non-Hodgkin lymphoma (NHL). Ann Oncol 1996; **7** (suppl 3): 143.

11. **Blasinska-Morawiec M, Blonski JZ, Robak T.** Correlation of several cytokines and their soluble receptors with clinical, hematological and immunological parameters in untreated patients with B-cell lymphocytic leukemia. Br J Haematol 1998; **102**: 128.

12. **Randhawa P, Whiteside T, Zeevi A, *et al.*** *In vitro* culture of B-lymphocytes derived from Epstein—Barr-virusassociated posttransplant lymphoproliferative disease: cytokine production and effect of interferon-α. *In vitro* Cell Develop Biol Animal 1997; **33**: 803–8.

13. **Матлан ВЛ, Володько НА, Барилка ВА та ін.** Продукція фактора некрозу пухлин при лімфопроліферативних захворюваннях: взаємодія пухлини та організму. Онкологія 2000; **2**: 167–71.

14. **Unal E, Cavdar A, Gozdasoglu S, *et al.*** Serum levels of cytokines in children with Hodgkin's disease. Ann Oncol 1996; **7** (suppl 3): 102.

15. **Wasik MA, Sackstein R, Novick D, *et al.*** Cutaneous $CD56^+$ large T-cell lymphoma associated with high serum concentration of IL-2. Hum Pathol 1996; **27**: 738–44.

16. **Caldera LH, Leon-Ponte M, Acquatella G, *et al.*** Bone marrow and peripheral blood natural killer cell activity in lymphomas. Its response to IL-2. Clin Exp Immunol 1992; **88**: 143–8.

17. **Gonzalez-Barca E, Granena A, Fernandez-Sevilla A, *et al.*** Low-dose subcutaneous interleukin-2 in patients with minimal residual lymphoid neoplasm disease. Eur J Haematol 1999; **62**: 231–8.

18. **Lauria F, Raspadori D, Ventura MA, *et al.*** Immunologic and clinical modifications following low-dose subcutaneous administration of rIL-2 in non-Hodgkin's lymphoma patients after autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1996; **18**: 79–85.

19. **Zamkoff KW, Watman NP, Duggan DB, *et al.*** Inducible lymphokine-activated killer (LAK) cell activity in the peripheral blood of patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Haematol Oncol 1990; **8**: 97–104.

20. **Hamon MD, Unal E, Macdonald I, *et al.*** Plasma soluble interleukin 2 receptor levels in patients with malignant lymphoma are correlated with disease activity but not cellular immunosuppression. Leuk Lymph 1993; **10**: 111–5.

21. **Foa R, Fierro MT, Raspadori D, *et al.*** Lymphokine-activated killer (LAK) cell activity in B and T chronic lymphoid leukemia: Defective LAK generation and reduced susceptibility of the leukemic cells to allogenic and autologous LAK effectors. Blood 1990; **76**: 1349–54.

22. **Rajaram N, Tatake RJ, Advani SH, Gangal SG.** Natural killer and lymphokine activated killer cell function in Hodgkin's disease. Br J Cancer 1990; **62**: 205–8.

23. **Gisselbrecht C, Maraninchi D, Pico JL, *et al.*** Interleukin-2 treatment in lymphomas: a phase II multicenter study. Blood 1994; **83**: 2081–5.

24. **Vey N, Blaise D, Tiberghien P, *et al.*** A pilot study of autologous bone marrow transplantation followed by recombinant interleukin-2 in malignant lymphomas. Leuk Lymph 1996; **21**: 107–14.

25. **Bonnefoix T, Gressin R, Jacrot M, *et al.*** Growth modulation of freshly isolated non-Hodgkin's malignant B-lymphoma cells induced by IL2, IL3, IL4, IL6, IL10, IL13, interferon alpha, interferon gamma, G-CSF, GM-CSF and all-trans-retinoic-acid. Ann Oncol 1996; **7** (suppl 3): 87.

## INTERLEUKIN-2 PRODUCTION AND CYTOTOXICITY OF IL-2 ACTIVATED MONONUCLEAR CELL OF PATIENTS WITH MALIGNANT LIMPHOMAS

***V.L. Matlan, V.A. Barilka, S.V. Novak, Ya.I. Vygovska, Yu.S. Karol, V.O. Loginsky***

**Summary.** *29 patients with malignant limphomas (ML) were tested to establish the levels of interleukin-2 (IL 2) in the blood plasma and in the cultural media of mononuclear cells from the peripheral blood (MCPB), lymph nodes, and spleen. 14 patients were tested to assess the in vitro effect of recombinant IL 2 on MPBP cytotoxicity. The level of IL 2 was rather high in the blood plasma of patients with Hodgkin disease (HD) and generalized non-Hodgkin limphomas (NHL) as contrasted to the blood plasma of patients with localized spleen limphomas. In patients with subacute NHL, MCPB and lymph node cells were shown to produce IL 2 more actively. The lowest ratio of IL 2 production by MCPB to the blood plasma level of IL 2 was revealed in patients with HD. MCPB from patients with ML were shown to be capable of restoring the cytotoxicity after in vitro treatment with rIL 2. These findings suggest about the functional nature of the deterioration of natural cytolysis and the important role of IL 2 in the maintenance of the functional activity of natural killer cells in these disorders.*

**Key Words:** malignant limphomas, Hodgkin disease, interleukin-2, lymphocytes, blood plasma, limphokine-activated cytotoxicity.

**Адреса для листування:**
Матлан В.Л.
79044, м. Львів, вул. Чупринки, 45
Інститут трансфузіології АМН України