

Некоторые особенности гуморального иммунитета в крови у больных раком тела матки

А.В. Ефремов¹, Н.А. Матвеевский², А.Н. Трунов¹, И.Д. Сафонов¹

¹ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России;

²НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск

Контакты: Николай Анатольевич Матвеевский 7281994@mail.ru

Проведено изучение изменений параметров, отражающих активацию гуморального звена иммунной системы, выраженность деструктивных процессов и аутоиммунных реакций у пациенток с раком тела матки. На основании полученных данных выявлена активация аутоиммунных реакций и деструктивных процессов при развитии рака тела матки.

Ключевые слова: рак, гуморальный иммунный ответ, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантитела к антигенам нативной ДНК

Condition of the humoral link of immune system at patients with endometrial cancer

A.V. Efremov¹, N.A. Matveevskij², A.N. Trunov¹, I.D. Safronov¹

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia;

²Research Institute of Therapy, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

Examine changes in the parameters reflecting the activation of humoral immune system, the severity of the destructive processes and autoimmune reactions in patients with endometrial cancer. The findings suggest that the significance of activation of autoimmune reactions and destructive processes in pathogenetic mechanisms of development of malignant tumors of the corpus uteri.

Key words: cancer, humoral immune answer, immunoglobulins, circulating immune complexes, autoantibodies to antigens native DNA

Введение

Гиперпластические процессы матки являются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии в связи с неуклонным ростом заболеваемости раком. Среди онкологических заболеваний у женщин рак репродуктивных органов составляет более 30 %. Наиболее частые злокачественные новообразования половых органов — рак шейки матки и рак тела матки (РТМ) [1]. Статистические данные указывают на то, что за последние 20 лет заболеваемость РТМ в России увеличилась в 2 раза. Пик заболеваемости приходится на возраст 59 лет, и только в 16 % случаев РТМ встречается в репродуктивном возрасте [2].

До настоящего времени нет единой точки зрения относительно патогенеза злокачественных гиперпластических процессов на системном, органно-тканевом и молекулярно-клеточном уровнях [3]. Значительную роль в поддержании гомеостатического равновесия организма играют молекулярные и клеточные механизмы иммунных реакций. Концепция иммунологического надзора как механизма противоопухолевой защиты предполагает, что изменения поверхности злокачественных клеток распознаются иммунной системой, которая эти клетки устраняет. Для эффективной элиминации опухолевых клеток и восстановления гомеостатических функций организма необходима адекватная и полноценная работа иммунной системы [4, 5].

По мнению ряда ученых, интегральным показателем состояния активации гуморального звена иммунной системы являются иммуноглобулины А (IgA) и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) [6]. IgA содержится в сыворотке крови в форме мономера и входит во фракцию бета-глобулинов, составляя при этом до 15–20 % иммуноглобулинов сыворотки. ЦИК — комплексы, состоящие из антигена, антител и связанных с ними компонентов комплемента C3, C4, C1q. Образование IgA и ЦИК — физиологический механизм защиты организма, приводящий к быстрому удалению эндогенных и экзогенных антигенов. Наличие изменений в иммунной системе может являться отражением взаимодействия опухоли и иммунитета на разных этапах канцерогенеза. В основе преодоления опухолевыми клетками иммунологического надзора могут лежать явления, связанные, с одной стороны, с нарушениями в работе иммунной системы (врожденный или приобретенный иммунодефицит, возрастное снижение иммунной реактивности), а с другой — с наличием у злокачественно перерожденных клеток механизмов, блокирующих успешное проявление иммунной реактивности [7, 8].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в патогенезе опухолевых процессов различных органов и систем значимую роль играют активация гуморального звена иммунной системы, развитие деструктивных процессов и аутоиммунных реакций [9].

Цель исследования — изучение функционального состояния гуморального звена иммунной системы у пациенток с РТМ для уточнения патогенетических особенностей течения патологического процесса.

Материалы и методы

Для выполнения настоящей работы материалом исследования послужили данные комплексного обследования 290 больных РТМ. Среди пациенток, согласно степени дифференцировки опухоли, было 34,5 % больных с высоко дифференцированной, 33,8 % — с умереннодифференцированной и 31,7 % — с низкодифференцированной аденокарциномой. Распределение пациенток по морфологическим стадиям заболевания, согласно Международной классификации [10], показало, что у 67,6 % больных имела место I стадия заболевания, у 20,6 % — II, у 7,4 % — III и у 4,4 % — IV. Средний возраст больных РТМ составил $63,3 \pm 5,2$ года.

В контрольную (донорскую) группу были включены 45 пациенток, находящихся в таком же возрасте, что и больные клинических групп, но не имеющих в анамнезе опухолевых заболеваний тела матки и других внутренних органов.

Клиническое обследование пациенток с РТМ осуществляли по традиционной схеме, включающей сбор анамнеза, общее и специальное гинекологическое исследование. В качестве дополнительных методов обследования были проведены эхография органов малого таза, гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и слизистой тела матки, по показаниям — лапароскопия. Заключительный диагноз устанавливали с учетом данных гистологического исследования тканей, взятых во время осуществления операционных лечебно-диагностических мероприятий у обследуемых больных. Диагноз РТМ до операции был поставлен в 91,1 % случаев, после операции — в 8,9 %.

Пациентки с РТМ и доноры были включены в исследование на основании их информированного согласия в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

У всех обследованных пациенток было проведено определение концентраций IgA и ЦИК, являющихся, по мнению ряда ученых, интегральными показателями состояния активации гуморального звена иммунной системы [6], а также уровней аутоантител (ААТ) к антигенам нативной ДНК (н-ДНК).

Содержание IgA устанавливали прямым «сэндвич»-вариантом иммуноферментного анализа. Исследования выполняли на тест-системах Ig-СТРИП производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» по инструкции производителя. Определение ЦИК проводилось мето-

дом жидкостной преципитации с 4 % ПЭГ-6000. ААТ к антигенам н-ДНК в сыворотке крови пациенток устанавливали с помощью тест-системы «ДНК-ТЕСТ» производства ПМЦ «Сибмедприбор» по инструкции производителя. Результаты анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» (ЗАО «Пикон», Россия) при длине волны 450 нм.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с применением корреляционного анализа и t-критерия Стьюдента [11]. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Границы нормативных значений вычисляли методом прибавления или вычитания сигмального отклонения от значения «средней» показателя по рекомендациям ВОЗ.

Результаты

В ходе проведенных исследований было выявлено, что «средняя» концентрация IgA в сыворотке крови в контрольной группе пациенток составила $1,84 \pm 0,13$ г/л, нижняя и верхняя границы нормативных значений равнялись 1,47 и 2,21 г/л соответственно.

В группе больных РТМ «средняя» концентрация IgA в сыворотке крови была в 2,04 раза достоверно ($p < 0,05$) выше «средней» нормативных значений (см. таблицу). «Средняя» содержания тестируемого иммуноглобулина в сыворотке крови обследованных пациенток также была выше верхней границы нормативных значений в 1,71 раза ($p < 0,05$).

Индивидуальный анализ полученных данных показал, что у больных РТМ концентрации IgA в крови превышали верхнюю границу нормы в 100 % наблюдений.

Определение уровня ЦИК в сыворотке крови пациенток контрольной группы позволило зафиксировать «среднюю» их содержания, равную $87,2 \pm 8,1$ усл. ед., верхняя граница нормативных значений для тестируемого показателя составила 104,2 усл. ед.

При определении содержания ЦИК в сыворотке крови у больных РТМ было установлено (см. таблицу), что «средняя» составляющая значительно превышает «среднюю» нормативных показателей в 2,15 раза ($p < 0,05$). Значения показателя ЦИК свидетельствуют о выражен-

Содержание IgA, ЦИК и ААТ к н-ДНК в крови у исследуемой группы пациенток ($M \pm m$)

Показатель	Группа	
	контроль (n = 25)	больные РТМ (n = 60)
IgA, г/л	$1,84 \pm 0,13$	$3,76 \pm 0,23^*$
ЦИК, усл. ед.	$87,2 \pm 8,1$	$187,1 \pm 21,4^*$
ААТ к н-ДНК, усл. ед.	$1,69 \pm 0,11$	$4,05 \pm 0,31^*$

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольными значениями.

ном повышении уровня образования комплексов антиген—антитело при изучаемом патологическом процессе.

При проведении индивидуального анализа полученных данных обнаружены следующие закономерности. У обследованных больных РТМ уровень ЦИК, находившийся в границах нормативных значений, не был, а превышение верхней границы нормы было зафиксировано у всех (100%) пациенток данной группы.

Несомненный интерес представляет выявление выраженности деструктивных процессов у пациенток со злокачественными опухолевыми процессами в теле матки.

В настоящее время развитие деструктивных процессов в организме человека при различных патологических процессах связывают с нарушением целостности клеточных мембран, которое возникает в процессе разрушения их продуктами свободнорадикального окисления [12]. Одним из универсальных маркеров деструкции тканей организма является появление в циркуляции повышенного содержания н-ДНК, обусловленного разрушением клеточных мембран и освобождением ядерного вещества. В результате сложных механизмов взаимодействия с иммунной системой против ДНК в организме происходит синтез ААТ, по уровню которых можно опосредованно судить о выраженности деструкции клеточных структур [13].

При оценке уровней ААТ к н-ДНК в сыворотке крови пациенток контрольной группы была зафиксирована «средняя» их содержания, равная $1,69 \pm 0,11$ усл. ед., верхняя граница нормативных значений для тестирования показателя составила 1,94 усл. ед.

При определении ААТ к н-ДНК у больных РТМ была получена «средняя», значение которой в 2,4 раза ($p < 0,05$) превышало нормативную величину (см. таблицу). При этом «средняя» уровень ААТ к н-ДНК в группе пациенток в 2,1 раза превышала верхнюю границу нормативных значений ($p < 0,05$).

Индивидуальный анализ полученных данных показал, что у пациенток с РТМ уровень ААТ к н-ДНК,

находившийся в границах нормативных значений, не был, а превышение верхней границы нормы было зафиксировано в 100% случаев.

Проведенный корреляционный анализ между изучаемыми показателями позволил выявить следующие взаимосвязи: в контрольной группе пациенток была обнаружена обратная коррелятивная взаимосвязь концентрации IgA с уровнем ЦИК ($r = -0,55$, $p < 0,05$), которая отражала взаимозависимость и баланс между наработкой антител и их утилизацией посредством связывания в циркулирующий иммунный комплекс. У больных РТМ данная коррелятивная взаимосвязь сохранялась, однако становилась положительной ($r = 0,53$, $p < 0,05$ соответственно), что свидетельствовало об активации гуморального звена иммунной системы и нарушении баланса между синтезом иммуноглобулинов, образованием ЦИК и их утилизацией. Кроме того, в группе пациенток с РТМ была выявлена прямая коррелятивная взаимосвязь концентрации IgA с уровнем ААТ к н-ДНК ($r = 0,5$, $p < 0,05$), которая указывала на то, что нарастающие в организме процессы тканевой деструкции с выходом ядерных ДНК приводят к усиленному синтезу антител класса А с развитием аутоиммунных реакций.

Заключение

Таким образом, при оценке показателей, отражающих состояние гуморального звена иммунной системы, было установлено, что у больных РТМ тестируется достоверное повышение концентраций IgA, ЦИК и ААТ к н-ДНК в крови по сравнению с данными показателями у практически здоровых пациенток.

Полученные данные свидетельствуют о значимости активации гуморального звена иммунной системы, выраженности деструктивных и аутоиммунных процессов в патогенетических механизмах развития опухолевых заболеваний тела матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Robertson G. Screening for endometrial cancer. Med J Aust 2003;16(12):657–9.
2. Максимова Н.А. Некоторые аспекты ультразвуковой диагностики рака эндометрия. Ультразвук диагност акуш гинекол педиатр 1999(3):196–201.
3. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Династия, 2007.
4. Новиков В.В., Добротина Н.А., Бабаев А.А. Иммунология. Н.Новгород, 2005; с. 144–5.
5. Чердеев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинко-диагностических лабораторий.

- Клин лаборатор диагност 1999;(6):27–9.
6. Константинова Н.А. Иммунные комплексы и повреждение тканей. М.: Наука, 1996.
7. Гранов А.М., Молчанов О.Е. Канцерогенез и иммунобиология опухоли: Фундаментальные и клинические аспекты. Вопр онкол 2008;54(4):401–9.
8. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science 2011;331(6024):1565–70.
9. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. Киев: ДИА, 2000.
10. Патологоанатомическая диагностика

- опухолей человека. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смоляникова, Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1993.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998.
12. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Наука, 2001.
13. Кудрявцева И.В., Славянская Т.А., Трунов А.Н., Трунова Л.А. Уровни аутоантител к ядерным ДНК, лактоферрина и некоторые иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом. Бюллетень СО РАМН 1999;(3–4):66–8.