

ПРОДУКЦИЯ ОПУХОЛЕ- АССОЦИИРОВАННЫХ АНТИГЕНОВ КАК КРИТЕРИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУПП ПОВЫШЕННОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ СРЕДИ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

Дрыгина Л. Б., Струков Е. Л., Смольянинов П. Н., Алхутова Н. А.,
Калинина Н. М.

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Проведено количественное определение опухоли-ассоциированных антигенов среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции методом иммуноферментного анализа. Выявлена группа лиц с риском развития онкологической патологии.

Ключевые слова: опухоли-ассоциированные антигены, концентрация, ликвидаторы последствий аварии

Drygina L.B., Stroukov E.L., Smolianinov P.N., Alhutova N.A., Kalinina N.M.

TUMOR-ASSOCIATED ANTIGENS PRODUCTION AS THE CRITERION OF FORMING THE HIGH-RISK GROUP OF PATHOLOGICAL CONDITIONS AMONG CHERNOBYL'S NUCLEAR POWER STATION ACCIDENT RECOVERY WORKERS.

Abstract. The quantitative determining of tumor-associated antigens was carried out in Chernobyl accident recovery workers by enzyme immunoassay. The group with risk of oncology pathology development was revealed. (*Med. Immunol.*, 1999, vol.1, N5, pp.75-78)

Воздействие малых доз ионизирующего излучения (ИИ) на организм человека изучено недостаточно полно. Известно, что малые дозы ИИ способствуют возникновению иммунодефицитных состояний, которые оказывают существенное влияние на формирование отдаленных последствий радиационного поражения [6, 7]. Бластоогенное действие радиации является наиболее опасным и общепризнанным отдаленным последствием облучения. Эта проблема

стала особенно актуальной после аварии на Чернобыльской АЭС. Показано, что в отдаленные сроки после катастрофы наиболее вероятно индукция солидных опухолей, поскольку для них латентный период составляет не менее 10 лет от момента воздействия ИИ [2, 7]. Одним из ранних признаков риска развития этих стохастических патологических процессов может служить динамическое повышение уровня опухоли-ассоциированных антигенов - онкомаркеров (ОМ) в периферической крови. Экспрессия ОМ в кровотоке наблюдается при амплификации протоонкогенов и озлокачествлении клеток в результате воздействия неблагоприятных факторов различного генеза на организм человека. Среди облученных относительно небольшими дозами людей выявляется довольно высокое число лиц с повышенной частотой стабильных хромосомных aberrаций и генных мутаций [5]. Поскольку известно, что суще-

Адрес для переписки:

Дрыгина Лариса Борисовна - старший научный сотрудник, кандидат биологических наук, заведующая НИЛ иммунохимического анализа

194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 4/2, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России

Тел.: (812) 248-87-26

Факс: (812) 541-88-05

E-mail: medicine@arcem.spb.ru

существует взаимосвязь между мутационными изменениями в генетическом аппарате соматических клеток и их малигнизацией, именно таких людей, вероятно, следует отнести в группы лабораторно-врачебного наблюдения как имеющих прогрессирование пострадиационной трансформации соматических клеток. Маркерами такого прогрессирования и могут быть онкоэмбриональные антигены. С другой стороны, ликвидаторы последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС представляют собой группу населения, для которой характерно цитологически сочетанное и осложнённое течение соматических заболеваний, в основном болезней системы пищеварения, и высока вероятность возникновения лейкоплазий [2, 7]. Определение концентрации ОМ в периферической крови ликвидаторов и сопоставление частоты превышения ДК среди пациентов группы риска развития злокачественного процесса в отдалённые сроки после катастрофы является целью данной работы.

Материалы и методы

Обследовано 84 ЛПА 1986-87 гг. в возрасте 30-55 лет, получивших дозу облучения 2-30 сГр, с заболеваниями органов системы пищеварения, гипертонической болезнью, вегетососудистой дистонией и астеноневротическим синдромом в отдалённые (через 10 лет после аварии) сроки и 25 доноров, практически здоровых мужчин, не проживавших на загрязнённых радионуклидами территориях, рандомизированных по возрасту. Для этого использовались методики количественного определения раково-эмбрионального антигена (РЭА), альфа-фетопротеина (АФП), углеводного антигена СА 19-9, простатического специфического антигена (ПСА) и нейрон-специфической енолазы (НСЕ) (тест-системы фирмы "Hoffman La-Roche", Швейцария) методом иммуноферментного анализа. За дискриминационные концентрации (ДК) опухолеассоциированных антигенов были приняты наибольшие значения их содержания в сыворотке (плазме) крови практически здоровых людей [1, 3]. Статистическую обработку данных проводили, используя пакеты прикладных программ Statistica 4.5.

Результаты и обсуждение

При однократном исследовании ОМ у ЛПА, показана тенденция к увеличению их уровня в периферической крови по сравнению с таковой у доноров (табл. 1). В то же время средние величины концентрации ОМ в сыворотке крови ликвидаторов в основном не превышали допустимого уровня ДК.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что в среднем уровень РЭА у здоровых людей составил $1,92 \pm 0,29$ нг/мл. Из 84 обследованных ЛПА повы-

Таблица 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ОМ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЛПА И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ ($X \pm t$)

Наименование ОМ и его ДК	Концентрация	
	ЛПА (n = 84)	Доноры (n = 25)
РЭА, 5 нг/мл	$2,72 \pm 0,75$	$1,92 \pm 0,29$
СА 19-9, 37 Е/мл	$12,33 \pm 1,16^*$	$6,63 \pm 1,19$
АФП, 10 МЕ/мл	$3,48 \pm 0,55^*$	$1,95 \pm 0,65$
НСЕ, 22 нг/мл	$35,43 \pm 8,73^{**}$	$9,42 \pm 2,44$
ПСА, 10 нг/мл	$2,51 \pm 0,36$	$1,72 \pm 0,50$

* - достоверность различия, $p < 0,05$

** - достоверность различия, $p < 0,01$

шенный уровень РЭА (свыше 5 нг/мл) выявлен у 7 человек, что составляет 8,3%.

Концентрация углеводного антигена СА 19-9 в группе обследованных людей, подвергшихся облучению, составила $12,33 \pm 1,16$ Е/мл. У 6 человек определен повышенный уровень СА 19-9 (свыше 37 Е/мл), что составляет 7,1% от общего числа обследованных. Сравнение средних уровней СА 19-9 в норме и в группе ЛПА, показало, что уровень СА 19-9 у последних выше ($p < 0,05$).

Повышение концентрации АФП (более 10 МЕ/мл) было выявлено у 3 ЛПА (3,6%). Показаны достоверные различия концентрации сывороточного АФП у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС ($p < 0,05$) по сравнению с группой доноров.

Концентрация НСЕ в плазме в норме составила $9,42 \pm 2,44$ нг/мл, у ликвидаторов - $35,43 \pm 8,73$ нг/мл (различия достоверны при $p < 0,01$). У 17 человек определены повышенные уровни НСЕ, что составляет 20,2% от общего числа обследованных ЛПА.

Повышенная концентрация ПСА (более 4 нг/мл), характерная для доброкачественной гиперплазии предстательной железы, была выявлена у 20 человек (23,8%), а превышение ДК не зарегистрировано ни для одного из обследованных ликвидаторов.

Анализ полученных данных показал, что у 10 ЛПА (11,9%) зарегистрировано одновременное повышение концентрации нескольких сывороточных ОМ. Увеличение уровня РЭА, СА 19-9, АФП у некоторых пациентов выявлялось в период обострения имеющихся хронических воспалительных заболеваний органов пищеварения.

Анализ диапазона изменения значений уровня СА 19-9, РЭА, АФП в крови относительно ДК среди обследуемых лиц показал, что у трёх ЛПА концентрация СА 19-9 находилась в пределах 45-63 Е/мл, а у одного пациента составила 708 Е/мл. Для РЭА все превышающие ДК значения были ниже 10 нг/мл, для АФП - ниже 20 МЕ/мл.

Для исключения неопухолеспецифического повышения концентрации ОМ (СА 19-9, РЭА, АФП)

Таблица 2. СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ОМ В ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ЛПА 1986-87 гг. ($\bar{X} \pm m$)

Группа обследуемых ЛПА	СА 19-9 (ДК 37 Е/мл)	РЭА (ДК 5 нг/мл)	АФП (ДК 10 МЕ/мл)	ПСА (ДК 10 нг/мл)	НСЕ (ДК 22 нг/мл)
Группа сравнения (n = 28)	4,70±0,40	2,40 ±0,77	2,10±0,20	2,61±0,21	25,7±5,3
1-я группа (n = 28)	14,50 ±1,50*	2,26 ±0,31	3,98 ±0,61	2,34±0,40	50,7±13,7*
2-я группа (n = 28)	16,91 ±1,11 *	2,74 ±0,91	2,05 ±0,85	2,44 ±0,38	27,4 ±6,5

* - достоверность различия с группой сравнения, $p < 0,05$

у ликвидаторов с клиническими проявлениями заболеваний органов пищеварения сывороточные опухоле-ассоциированные антигены исследовались в динамике - на момент поступления больного в стационар и после проведения соответствующего патогенетического лечения основного заболевания. При повторном определении ОМ превышение ДК СА 19-9 наблюдалось у трёх человек (10,7%), РЭА - у двух человек (7,1%). При этом у двух ЛПА сохранились повышенными одновременно уровни СА 19-9 и РЭА, а у одного - концентрация СА 19-9 (исходная - 708 Е/мл) практически не изменилась и составила 690 Е/мл. Концентрация АФП стала ниже ДК. Тот факт, что после проведенной терапии не во всех случаях произошла нормализация показателей концентрации ОМ, свидетельствует о необходимости проведения динамического наблюдения за состоянием органов пищеварения у этих пациентов. При этом динамическое наблюдение за ЛПА с заболеваниями различных внутренних органов должно включать в себя не только инструментальные методы обследования, но и определение концентрации онкомаркеров. Особенно тщательный мониторинг за уровнем онкомаркеров должен проводиться в случае превышения ДК по нескольким из них.

Результаты наших исследований показывают, что у ЛПА 1986-87 гг. через 10 лет после катастрофы в 20,2% случаев отмечается достоверное увеличение уровня НСЕ и в 7% СА 19-9 в периферической крови. Аналогичные данные были получены А.П.Лыковым с соавт. при обследовании ЛПА через 5-6 лет после катастрофы [3].

Для анализа изменения уровней ОМ в периферической крови ЛПА с высоким риском развития неоплазий все обследованные были разделены на группы. 1-я группа (n=28) была сформирована по цитогенетическому признаку наличия aberrаций хромосомного типа у ЛПА, связанных с радиационным воздействием. Основной нозологической формой заболевания в этой группе пациентов были болезни сердечно-сосудистой системы (ССС). 2-я группа ЛПА (n=28) - по клиническим признакам патологии характерна для вос-

палительных и предраковых изменений органов желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит, язвенные болезни желудка и 12-перстной кишки с неблагоприятной репарацией язвы). Группу сравнения (n=28) составили ЛПА с заболеваниями ССС, поскольку для этих заболеваний не патогномонично мониторинговое изменение концентрации определяемых нами опухоле-ассоциированных антигенов. У пациентов группы сравнения не выявлены цитогенетические изменения, заболевания органов пищеварения исключены методом фиброгастроскопии.

Как видно из данных, представленных в табл. 2 у ЛПА с повышенным риском развития неоплазий (группа 1, 2) наблюдается достоверное увеличение концентрации антигена СА19-9 ($p < 0,05$).

У ЛПА с цитогенетическими нарушениями выявлено 2 кратное превышение ДК нейрон-специфической енолазы. Уровень НСЕ у ЛПА 1 группы составил 50,7±13,7 нг/мл, что достоверно отличается от группы сравнения ($p < 0,05$).

Анализ изменения уровня ОМ в обследуемых группах показал, что наибольший процент превышения ДК приходится на НСЕ у ЛПА с цитогенетическими нарушениями (46,6%) и СА 19-9 у ЛПА с болезнями органов пищеварения (10,7%).

Таким образом, повышенный уровень НСЕ у ЛПА может быть использован для формирования групп "риска", подлежащих отбору для последующего проведения цитогенетических исследований по определению нарушений, вызванных воздействием мутагенных факторов внешней среды, в основном радиационной природы.

НСЕ - цитоплазматический белок, первоначально обнаруженный в нейронах и нейроэндокринных клетках, также содержится в тромбоцитах, лимфоцитах, эритроцитах периферической крови. Показано, что продукция НСЕ экспрессируется при развитии опухолей АПУД-системы, мелкоклеточных раков, в том числе мелкоклеточного рака легкого и нейроэндокринных опухолей [8, 9]. Уровень СА 19-9 увеличивается в кровотоке при различных формах рака желудочно-кишечного тракта [4].

Повышение содержания НСЕ и СА 19-9 у ЛПА может свидетельствовать о повышенном риске в отношении развития онкологических заболеваний органов дыхания, карциномы желудка и поджелудочной железы, а также о патологической реакции нейроэндокринной системы в этих группах ликвидаторов.

Определение концентрации НСЕ и СА 19-9 рекомендуется включить в схему лабораторного мониторинга при оценке состояния здоровья ЛПА в отдаленном периоде после воздействия факторов радиационной катастрофы.

Список литературы

1. Биология маркеров рака и беременности / Под ред. В.Б.Винницкого. - Киев: Наукова Думка, 1990. - 252 с.
2. Иванов В.К., Растопчина Е.Н., Чекин С.Ю. Онкологическая заболеваемость и смертность среди УЛПЧА : Оценка радиационных рисков // Радиация и риск. - 1995. - № 6. - С. 123 - 155.
3. Лыков А.П., Михеенко Т.В., Обухов А.В. Опухолеассоциированные антигены и их взаимосвязь с иммунным статусом у ликвидаторов последствий

аварии на Чернобыльской АЭС //Иммунология. - 1998. -№4. -С.57-59.

4. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы / Под ред. А.И. Карпищенко. - СПб.: Интермедика, 1997. - 296 с.

5. Никифоров А.М., Каташкова Г.Д., Шишмарев Ю.И. и др. Диагностика и медицинская реабилитация ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и других радиационных катастроф: Информационное письмо. - М., 1995. - 66 с.

6. Шубик В.Н. Иммунологические исследования в радиационной гигиене - М.: Медицина, 1987. - 169 с.

7. Ярмоненко С.П. Жизнь, рак и радиация - М.: Издат, 1993.-159 с.

8. Ferri G.-L., Marangos P. J., Bloom S.R. et. al. Distribution of Neuron-Specific Enolase in Separated Layers of the Human Gut// Front. Horm. Res. - 1984. - Vol.12. - P. 78-80.

9. Gerbitz K.-D., Summer J., Tallemer J. Brain specific proteins: solid phase immunobioluminescence assay for neuron specific enolase in human plasma// Clin. Chem. - 1984. - Vol.30, № 3. - P.382-386.

поступила в редакцию 29.09.99

возвращена на доработку 26.10.99

принята к печати 04.11.99