

УДК 618.14-006.6:576.8.077.3

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМОЙ МАТКИ

О.С. Янченко, Е.Ю. Конторшикова, К.Н. Конторшикова, К.А. Шахова,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Янченко Ольга Сергеевна – e-mail: kukarina777@mail.ru

В исследовательской работе выявлены различия в иммунологическом ответе на доброкачественные и злокачественные процессы в гинекологии, которые сопровождаются изменением динамического равновесия в содержании структурно-функциональных форм растворимых антигенов совместно с популяционным составом мононуклеарных клеток в крови.

Ключевые слова: миома матки, рак эндометрия, популяции лимфоцитов, растворимые антигены.

In the research revealed differences in the immunological response to benign and malignant processes in gynecology, which are accompanied by changes in dynamic equilibrium in the content of the structural and functional forms of soluble antigens in conjunction with the population composition of mononuclear cells in the blood.

Key words: uterine myoma, endometrial cancer, immunofenotype, soluble molecule.

Доброкачественные и злокачественные опухоли матки – одна из наиболее часто встречающихся патологий у женщин разных возрастных групп. Значительную роль в поддержании гомеостатического равновесия организма играют молекулярные механизмы иммунных реакций. Для эффективности элиминации опухолевых клеток и восстановления гомеостатических функций организма необходима адекватная и полноценная работа иммунной системы. Наличие или отсутствие изменений в популяционном составе клеток иммунной системы могут определять целесообразность иммунокорректирующей терапии [1, 2]. Перспективным в оценке состояния иммунной системы считается определение сывороточного уровня раствори-

мых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы [2, 3].

Цель исследования – оценка состояния иммунологического статуса гинекологических больных с опухолями доброкачественной и злокачественной природы.

Материалы и методы

Обследовано 100 пациенток с гинекологической патологией матки, находившихся на лечении в гинекологической клинике Областной клинической больницы им. Н.А. Семашко. Средний возраст больных составил 57,5 года. У 42 обследованных женщин поставлен диагноз миома матки и у 58 женщин – рак эндометрия. У всех пациентов со злокачественным заболеванием установлена I стадия процесса

по классификации FIGO. Все случаи рака матки относились к аденокарциноме эндометрия. Все диагнозы были гистологически подтверждены. Всем больным в плановом порядке проведена операция по поводу опухолей гениталий, включающая надвлагалищную экстирпацию матки.

Иммунофенотип лимфоцитов определяли с помощью моноклональных антител против CD3, CD4, CD8, CD16, CD20 и CD95 антигенов с использованием проточной цитофлуориметрии. Для исследования использовалась венозная кровь.

Содержание в сыворотке крови растворимых антигенов sCD38, sCD50, sHLA-DR и sHLA I определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода с применением моноклональных антител (МКА) серии ИКО (ИКО-20, ИКО-60, ИКО-1, ИКО-53 соответственно) и поликлональных антител, направленных против поверхностных антигенов мононуклеарных клеток периферической крови человека.

Дополнительно в работе исследовано содержание в сыворотке крови больных растворимых онкоантигенов MUC-16 (CA-125) и РЭА (раково-эмбриональный антиген) (CD66e), которые определялись с помощью иммуноферментных тест-систем Biosource (США).

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ статистического анализа R 2.11.0 и Biostat. Результаты выражали в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратичное отклонение.

Результаты и их обсуждение

Относительное содержание CD3+ лимфоцитов в периферической крови больных миомой матки было статистически достоверно снижено в 1,5 раза (таблица 1). При раке эндометрия также было выявлено статистически достоверное падение относительного содержания CD3+ лимфоцитов периферической крови. Падение содержания зрелых Т-лимфоцитов свидетельствует о развитии у больных иммунодефицита. Число CD4+ мононуклеарных клеток периферической крови при миоме матки находилось в пределах нормы. У больных раком эндометрия также отмечалось отсутствие статистически достоверных изменений в относительном содержании CD4+ лимфоцитов. При миоме матки обнаружено статистически достоверное повышение относительного содержания CD8+ клеток в 1,3 раза в сравнении с нормой. Иммунорегуляторный индекс больных миомой матки составил величину, равную 1,35, что ниже пределов нормы.

У больных раком эндометрия количество CD8+ мононуклеарных клеток не менялось. Иммунорегуляторный индекс равнялся 1,9 и не отличался от нормы. Относительное содержание CD8+ клеток у больных раком эндометрия было в 1,3 раза меньше, чем у больных миомой матки. Больные миомой матки характеризовались повышением относительного содержания CD16+ мононуклеарных клеток в 1,7 раза. При раке эндометрия также зарегистрировано статистически достоверное повышение относительного содержания CD16+ клеток. Уровень натуральных киллеров у больных раком эндометрия в 1,3 раза превышал относительное содержание данных клеток в периферической крови больных миомой матки. Вероятно, различия в содержании натуральных киллеров у больных миомой и раком матки связаны с патогенетическими механизмами развития заболеваний. При миоме и при раке эндометрия выявлено статистически достоверное повышение относительного содержания CD20+ клеток в 2,5

раза и 1,9 раза, соответственно. Больные миомой матки и раком эндометрия характеризовались статистически достоверными различиями в содержании CD20+ клеток (В-лимфоцитов).

В крови женщин с миомой матки зарегистрирован сниженный в два раза уровень CD95+ клеток. Еще ниже уровень CD95+ клеток был выявлен у пациенток с раком эндометрия. Обнаружены статистически достоверные различия в числе CD95+ клеток у женщин, больных раком эндометрия и миомой матки. Исследование количества HLA-DR-положительных клеток обнаружило повышение их относительного содержания в крови больных миомой и раком эндометрия в 2,5 и 2,2 раза, соответственно (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Относительное содержание популяций мононуклеарных клеток периферической крови больных с миомой матки и раком эндометрия в сравнении с нормой, %

Антигенположительные клетки	Миома матки	Рак эндометрия	Здоровые
CD3+	49,2±15,2*	52,9±22,1*	72,0±53,2
CD4+	40,9±28,9	44,5±23,6	39,0±5,0
CD8+	30,2±14,5***	23,3±14,4**	23,0±4,0
CD16+	20,6±11,0**	27,6±14,4***	12,0±6,0
CD20+	30,2±16,6***	22,9±19,1**	12,0±3,0
CD95+	25,9±17,3***	18,2±13,8***	52,0±11,0
HLA-DR+	35,1±23,5*	30,4±23,6*	14,0±7,0

Примечания: * – статистически достоверные различия в сравнении с нормой ($p < 0,04$), ** – статистически достоверные различия между пациентками с миомой матки и раком эндометрия ($p < 0,04$).

Полученные данные свидетельствуют, что иммунный статус женщин с миомой матки и раком эндометрия различается. При миоме матки относительное содержание CD8+ и CD20+ клеток периферической крови статистически достоверно выше, чем при раке эндометрия. В то же время количество натуральных киллеров у женщин, больных раком эндометрия, статистически достоверно превышает их содержание у женщин с миомой матки.

У женщин с миомой матки уровень sCD95 (Fas) антигена был повышен в 1,7 раза. При раке эндометрия сывороточное содержание растворимого CD95 антигена было выше, чем при миоме в 2,1 раза. Высокий уровень sCD95 антигена, видимо, является одним из необходимых условий выживания и пролиферации злокачественно трансформированных клеток и необходимым обстоятельством перехода неоплазии доброкачественной в злокачественную форму.

При миоме матки выявлено снижение сывороточного содержания sHLA-I в 3,0 раза в сравнении с нормой (таблица 2). У женщин с раком эндометрия сывороточное содержание растворимых HLA-I увеличивалось в 3,8 раза в сравнении со здоровыми женщинами. Снижение концентрации растворимых молекул HLA-I, наблюдаемое при миоме матки, может являться механизмом, угнетающим проапоптотическое действие иммунорегуляторных факторов и приводящим к сохранению популяции цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов и CD16+ натуральных киллеров, осуществляющих иммунологический надзор за возникновением клонов злокачественно трансформированных клеток. Вероятно, так контролируется возможность перехода доброкачественной опухоли в злокачественную. Фактом, свидетельствующим в пользу существования подобного механизма,

является повышение относительного содержания CD8+ клеток в периферической крови женщин с миомой матки. Повышенный уровень растворимых молекул HLA-I при раке эндометрия, в свою очередь, свидетельствует о существовании в организме больных процессов, направленных на апоптотическую гибель киллерных клеток, что приводит к ослаблению противоопухолевого звена иммунитета и неконтролируемому росту злокачественно трансформированных клеток.

У больных миомой матки обнаружено статистически достоверное в сравнении с нормой повышение сывороточного уровня растворимых молекул HLA II класса (HLA-DR) в 2,2 раза, у больных раком эндометрия – в 2,8 раза. Увеличение сывороточного содержания растворимых молекул HLA-DR, вероятно, является одной из причин выявленного нами снижения относительного содержания CD4+ Т-лимфоцитов периферической крови при миоме матки и раке эндометрия. При миоме матки и раке эндометрия обнаружено статистически достоверное повышение, соответственно в 2,3 и 2,8 раза, сывороточного содержания CD38 антигена.

При миоме матки происходит статистически достоверное повышение сывороточного содержания sCD50 антигена в 1,7 раза в сравнении с нормой. При раке матки такого изменения в содержании sCD50 антигена не обнаружено. Между сывороточным уровнем sCD50 антигена у больных миомой и раком матки обнаружены статистически достоверные различия, свидетельствующие о разной интенсивности миграционных клеточных процессов при исследуемых новообразованиях (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.

Содержание растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы в сыворотке крови больных миомой матки и раком эндометрия по сравнению с нормой, U/ml

Растворимый антиген	Миома матки	Рак эндометрия	Здоровые
sCD95	696,1±91,6*,**	1354,5±187,0*,**	374,5±23,0
sHLA-DR	219,2±75,6*	210,5±63,5*	99,9±17,0
sHLA-I	338,1±67,1*,**	3451,1±271,2*,**	1024,0±36,3
sCD38	458,0±87,1*	425,1±81,4*	200,7±17,1
sCD50	608,3±61,5*,**	438,0±73,1*,**	353,8±65,0

Примечания: * - статистически достоверные различия с нормой ($p < 0,05$), ** - статистически достоверные различия между пациентками с миомой матки и раком эндометрия ($p < 0,01$).

Проведенное исследование показало, что у больных миомой матки и раком эндометрия имеются существенные различия в сывороточном уровне растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы. У больных миомой матки снижен уровень молекул HLA-I класса, но увеличено сывороточное содержание растворимых антигенов CD95 и CD50. В то же время у больных раком эндометрия увеличен уровень молекул sHLA-I и sCD95. Выявленные различия, с нашей точки зрения, обладают патогенетической значимостью и дополняют представления о различиях в формировании неопластических процессов доброкачественного и злокачественного характера.

При миоме матки уровень молекул РЭА достоверно не отличался от показателей доноров, проявляя лишь тенденцию к повышению. У больных раком эндометрия содержание РЭА статистически достоверно увеличивалось по сравнению с донорами (рис. 1).

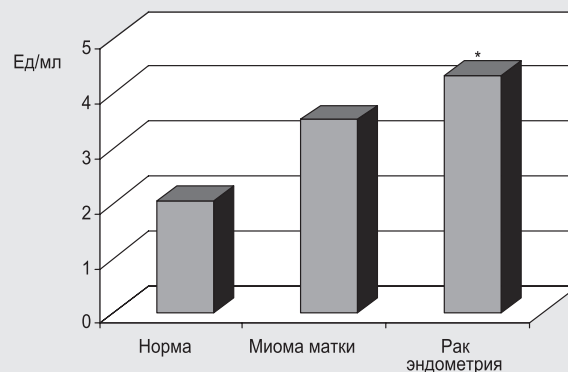


РИС. 1.

Сывороточное содержание РЭА у больных миомой матки и раком эндометрия. * - статистически значимые различия по сравнению с нормой ($p = 0,04$).

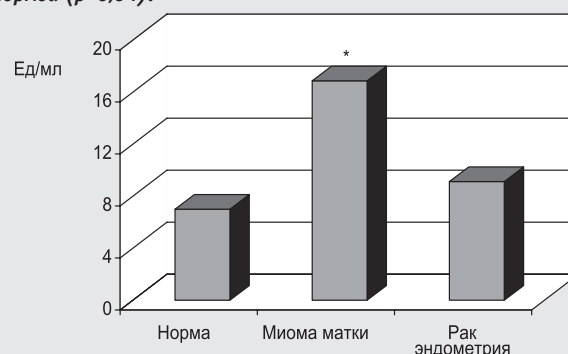


РИС. 2.

Сывороточное содержание MUC-16 у больных миомой матки и раком эндометрия. * - статистически значимые различия по сравнению с нормой ($p = 0,04$).

Содержание молекул MUC-16 (CA-125) повышалось по сравнению с нормой только при доброкачественной опухоли тела матки (рис. 2).

Таким образом, при миоме матки и раке эндометрия обнаруживаются отличия в содержании растворимых онко-антигенов. При доброкачественной опухоли матки имело место увеличение уровня молекул MUC-16, при злокачественной опухоли эндометрия – повышение концентрации растворимых молекул РЭА.

Заключение

Суммируя представленные данные можно заключить, что развитие миомы матки и рака эндометрия сопровождается изменением динамического равновесия в содержании структурно-функциональных форм растворимых антигенов совместно с популяционным составом мононуклеарных клеток в крови. Данные изменения при миоме матки и раке эндометрия, скорее всего, обусловлены особенностями патогенетических механизмов развития доброкачественной и злокачественной опухоли тела матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алясова А. В. Клинико-нейрофизиологическая и нейроиммунологическая характеристика больных раком молочной железы: Дисс. ... д-ра мед. наук. Н. Новгород. 2004. 338 с.
2. Новиков В. В., Добротина Н. А., Бабаев А. А. Иммунология. 2005. С. 144-5.
3. Чередыев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий. Клиническая лабораторная диагностика. 1999. № 6. С. 27-29.
4. Vieban-Haensler R. The use of ozone in medicine. 4th English edition. 2002. P. 30-31.