THE FEATURES OF THE HUMORAL STATUS OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH UTERINE CERVICAL CANCER

Tillyashaykhov M.N.[1], Kamishov S.V.[2] (Republic of Uzbekistan)
Email: Tillyashaykhov548@scientifictext.ru

[1]Tillyashaykhov Mirzagaleb Nigmatovich – Professor, Doctor of Medical Science, Director,
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN;
[2]Kamishov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Senior Researcher,
CHEMOTHERAPY DEPARTMENT,
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN,
TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: *the aim of the study was to study the main parameters of the humoral link of the immune system in patients with cervical cancer. There is an activation of the humoral link of immunity along with a pronounced depression of the cellular immunity. CICs of large and small values were also increased, however, the highest increase in CIC was observed in groups of patients prior to chemotherapy. The increase of the main immunoglobulins indicates the presence of a humoral imbalance, and, the increase in the CIC indicates the intoxication of the organism either due to the disintegration of the tumor cells themselves, or against chemotherapy or radiotherapy. An increase in the CIC4% always indicates a progression of the pathological process and is a marker of the progression or deterioration of the clinical course. CIC3% quickly decay in the body, so they have no pathological potential. Positive clinical efficacy of the combination of immunotherapy has been established.*
Keywords: *cervical cancer, immunotherapy, humoral immunity, immune response, polychemotherapy.*

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО СТАТУСА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Тилляшайхов М.Н.[1], Камышов С.В.[2] (Республика Узбекистан)

[1]Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович – профессор, доктор медицинских наук, директор,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан;
[2]Камышов Сергей Викторович–кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник,
отдел химиотерапии,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: *целью исследования явилось изучение основных параметров гуморального звена иммунной системы у больных раком шейки матки. Наблюдается активация гуморального звена иммунитета наряду с выраженной депрессией клеточного звена иммунитета. ЦИК крупных и мелких величин также повышены, однако, наибольшее повышение ЦИК наблюдалось в группах больных до начала химиотерапии. Повышение основных иммуноглобулинов указывает на наличие гуморального дисбаланса, причем, повышение ЦИК указывает на интоксикацию организма либо за счет распада самих опухолевых клеток, либо на фоне химиотерапии или лучевой терапии. Повышение ЦИК4% всегда свидетельствует о прогрессировании патологического процесса и является маркером прогрессирования или ухудшения клинического течения. ЦИК3% быстро распадаются в организме, поэтому патологического потенциала не имеют. Установлена положительная клиническая эффективность применения сочетания иммунотерапии.*
Ключевые слова: *рак шейки матки, иммунотерапия, гуморальное звено иммунитета, иммунный ответ, полихимиотерапия.*

Введение. Основными причинами неэффективности усилий по улучшению отдаленных результатов лечения больных РШМ является отсутствие не только четких представлений об этиологии и патогенезе, патогномоничных симптомах различных стадий заболевания, а также низкая эффективность лечения при III — IV стадиях и отсутствие специфических иммунологических методов лечения [4,6]. Не зря этот вопрос волнует многих специалистов, как ученых, так и онкологов, в связи с расширением возможностей исследования в области биологии опухолевого роста, особенно при РШМ, можно выявить факторы, имеющие практическое значение для понимания иммунопатогенетических механизмов развития, метастазирования, рецидивирования опухоли, а также явиться теоретическим обоснованием для

введения новых подходов к лечению данного заболевания. В последнее время накопилось много фактов, свидетельствующих об иммуногенности различных опухолей, в том числе и РШМ. К настоящему времени еще нет полного описания опухоль-ассоциированных антигенов, экспрессируемых опухолевыми клетками РШМ. Пятилетняя выживаемость больных РШМ составила 35% у пациенток, у которых обнаруживали опухоль-инфильтрирующие Т-клетки, а у пациенток с отсутствием TILs этот показатель был значительно ниже – 4,5%, даже при зарегистрированном полном эффекте от ХТ. Оценка TILs показала, что эти клетки обладали выраженной характеристикой активированных лимфоцитов [4, 6, 9, 10]. С другой стороны, наличие иммуносупрессивной популяции регуляторных Т-клеток (Treg) с фенотипом CD4+/CD25+/FoxP3+ было ассоциировано со снижением выживаемости пациенток с РШМ [5, 7]. Результаты таких исследований позволяют предположить, что оценка иммунного профиля опухоли может иметь значение в условиях персонализированной медицины. Терапевтические подходы противоопухолевой иммунотерапии основаны на стимуляции противоопухолевого иммунитета в результате воздействия на неспецифическое или адаптивное эффекторное звено иммунной системы. Считается установленным, что иммунная система распознает опухолевый процесс, формирует специфические антитела и целый пул специфических цитотоксических иммунокомпетентных клеток, что является важным условием активации и реализации противоопухолевого иммунитета [1, 4, 6, 7, 10]. Однако, до сих пор в литературе отсутствуют или недостаточно описаны данные об исследовании иммунного статуса больных онкологическими заболеваниями. Но в имеющихся исследованиях, у онкологических больных показаны дисфункции клеточного звена иммунной системы, в частности, нарушение эффекторной функции Т-лимфоцитов и баланса «проопухолевых», «противоопухолевых» и «регуляторных» медиаторов [2, 3]. При этом выраженность и механизмы развития иммунодепрессии, свойственной любому онкологическому заболеванию, различны на различных этапах прогрессирования опухоли [8, 9]. Особенно, недостаточно раскрыты механизмы иммунных изменений, которые влияют на эффективность терапии и прогнозирование течения заболевания. При оценке результатов иммунотерапии следует учитывать их влияние на ключевые механизмы противоопухолевого иммунитета. До настоящего времени таковыми считаются, в первую очередь, клеточные механизмы, находящие отражение в количественном составе и функциональной активности цитотоксических лимфоцитов [10].

Цель исследования. Исследовать гуморальные параметры иммунитета больных раком шейки матки.

Материалы и методы исследования. В обследование были включены больные РШМ $T_{2-3}N_{0-1}M_0$ стадий (II-III клинические стадии), проходивших обследование и лечение в отделениях онкогинекологии и химиотерапии РСНПМЦОиР МЗРУз с 2010 по 2015 гг. В соответствии с поставленными задачами исследования, были рандомизированы следующие группы больных РШМ: 1 группа – 34 практически-здоровых лиц; 2 группа - 42 больных РШМ до начала лечения. На первом этапе клинического обследования у всех больных РШМ проводили сбор анамнеза заболевания, анамнестических данных, общий осмотр, обследование молочных желез, осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки в зеркалах, а также проводили бимануальное ректовагинальное исследование. Всем больным проводили клинико-лабораторные исследования крови, куда входило изучение общего анализа крови и мочи, биохимических и иммунологических показателей, а также свертывающей системы крови. Больным проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование, направленное на уточнение распространенности опухолевого процесса и выявление имеющихся осложнений, включающее осмотр шейки матки и влагалища в зеркалах, цитологические, морфологические исследования биопсийного материала, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию грудной клетки и компьютерную томографию. Иммунологическое обследование проведена до начала терапии после установления диагноза. Гуморальное звено иммунитета оценивали определением основных сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы) мелких и крупных величин в сыворотке периферической крови ИФА-методом. При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносились в базы данных, подготовленные в программе MicrosoftExcel XP. Численные (непрерывные) величины были представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего (M±m). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента. В качестве граничного сравнительного критерия статистической значимости достоверности принимали $p<0,05$.

Полученные результаты исследований и их обсуждение. Благодаря современным достижениям фундаментальной иммунологии, молекулярной биологии, в настоящее время в арсенале исследователей появились новые биологически значимые показатели, которые могут помочь в работе практикующего врача, в частности в диагностике, лечении и в прогнозировании заболеваний, а также в выборе иммунотерапевтических подходов к комплексной терапии. В связи с этим, в последние годы большое внимание уделяется особенно клеточным и гуморальным иммунологическим факторам, которые являются своеобразными показателями характера течения заболевания, особенно при онкологических

заболеваниях [7, 9]. Нами проанализированы сывороточные концентрации основных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM при раке шейки матки. Как видно из представленных данных, содержание основных иммуноглобулинов сыворотки крови варьировало в широких пределах. Выявлено наибольшее сывороточное содержание IgG в группе больных РШМ до начала лечения. Сывороточное содержание IgM практически во всех группах больных РШМ было в пределах нормативных значений, и особых отклонений между группами больных не выявлено. Сывороточное содержание IgG составило в группе больных РШМ до лечения 1398,2±56,8 мг%, при нормативном значении - 1148,5±35,6 мг%. Следовательно, гуморальное звено иммунитета характеризовалось повышением сывороточных концентраций IgG и IgA в группах больных РШМ. Одно из самых важных гуморальных маркеров иммунитета, это циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Установлено, что одной из важнейших биологических функций иммуноглобулинов является связывание антигена и образование ЦИК [4, 7]. Важной характеристикой ЦИК является их величина, которая может быть крупного и мелкого размера. Анализ показал, что ЦИК крупных и мелких размеров во всех группах больных РШМ были значительно повышено. Так, ЦИК крупных величин были значительно повышены до лечения. Что касается ЦИК мелких величин, то тоже наблюдается значительное повышенное содержание. Выявлено самое высокое среднее значение мелких ЦИК в группах больных до лечения. Видимо, это обусловлено отсутствием необходимой дезинтоксикации и воздействия на работу иммунной системы.

Известно, что ЦИК3% крупных величин, образованные при избытке антител, хотя способны связывать комплемент, но имеют большие размеры, нерастворимы, быстро фагоцитируются и обладают низкой патогенностью [2]. Наибольшим патологическим потенциалом обладают растворимые иммунные комплексы мелких размеров, которые сформировались при избытке антигена [4]. Высокий уровень ЦИК при может быть обусловлен не только активацией иммунного ответа, но и подавлением механизмов их элиминации [4, 6]. Последнее при этом, видимо, связано с ослаблением функции клеток моноцитарно-макрофагальной системы – клеток, которые поглощают и дезинтегрируют иммунные комплексы. Следовательно, наблюдается активация гуморального звена иммунитета наряду с выраженной депрессией клеточного звена иммунитета. ЦИК крупных и мелких величин также повышены, однако, наибольшее повышение ЦИК наблюдалось в группах больных до начала химиотерапии. Повышение основных иммуноглобулинов указывает на наличие гуморального дисбаланса, причем, повышение ЦИК указывает на интоксикацию организма либо за счет распада самих опухолевых клеток, либо на фоне химиотерапии или лучевой терапии. Повышение ЦИК4% всегда свидетельствует о прогрессировании патологического процесса и является маркером прогрессирования или ухудшения клинического течения. ЦИК3% быстро распадаются в организме, поэтому патологического потенциала не имеют. Установлена положительная клиническая эффективность применения сочетания иммунотерапии.

Список литературы / References

1. *Antoni P.A.* CD4+CD25+ T regulatory cells, immunotherapy of cancer, and interleukin-2// J. Immunother, 2005. Vol. 28. P. 120-128.
2. *Chu C.S., Kim S.H., June C.H. et al*. Immunotherapy opportunities in ovarian cancer. Expert Rev Anticancer Ther, 2008; 8:243–57.
3. *Gubser P.M. et al.* Rapid effector function of memory CD8+ T cells requires an immediate-early glycolytic switch. Nat. Immunol. 14, 1064–1072, 2013.
4. *Kandalaft L.E., Powell D.J. Jr., Singh N., Coukos G.* Immunotherapy for ovarian cancer: what's next? J ClinOncol, 2011; 29:925–33.
5. *Liu B., Nash J., Runowicz C. et al.* Ovarian cancer immunotherapy: opportunities, progresses and challenges. J HematolOncol, 2010. 3:7.
6. *Odunsi K., Sabbatini P.* Harnessing the immune system for ovarian cancer therapy. Am J ReprodImmunol, 2008. 59:62–74.
7. *Sato E., Olson S.H., Ahn J. et al.* Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. ProcNatlAcadSci USA, 2005. 102:18538–43.
8. *Tomsovä M.* Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma // Biomed. Biotechnol., 2010. 2010:435745.
9. *Zhang, L.* Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. Text. / L. Zhang, J.R. Conejo-Garcia, D. Katsaros [et al.] // N. Engl. J. Med.,2003. Vol. 348. P. 203-213.
10. *Wu R., Forget M.A., Chacon J. et al.* Adoptive T-cell therapy using autologous tumor-infiltrating lymphocytes for metastatic melanoma: current status and future outlook. Cancer J, 2012. 18 (2):160–75.