

ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Ю. Барсуков, В. Н. Плохов, Н. П. Чеснокова, И. Н. Павлова
Саратовский государственный медицинский университет Росздрава

Результаты комплексного клинико-лабораторного обследования больных с узловой формой рака молочной железы (РМЖ) (I-IIA и IIB стадии) и отечно-инфильтративной формой РМЖ (без метастазов) позволили выявить общие закономерности и особенности нарушений иммунного статуса и механизмов неспецифической резистентности при указанных формах патологии.

Последние характеризуются снижением уровня CD4 Т-лимфоцитов и возрастанием содержания в крови CD8 Т-лимфоцитов, коррелирующих с характером неоплазии и степенью распространения опухолевого процесса.

Максимальное нарушение соотношений CD4 и CD8 Т-лимфоцитов имеет место при отечно-инфильтративной форме РМЖ. В случаях развития узловой формы РМЖ прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о развитии метастазирования опухоли, является прогрессирующее снижение уровня Т-хелперов в крови при одновременном возрастании процентного содержания CD8 Т-лимфоцитов.

Использование НПХТ у больных с узловой и отечно-инфильтративными формами РМЖ сопровождается интенсификацией свободнорадикального окисления, дестабилизацией биологических мембран, развитием синдрома цитолиза. Последнее свидетельствует о целесообразности использования антигипоксантов и антиоксидантов в комплексном лечении онкологических больных для повышения эффективности неoadъювантной полихимиотерапии.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, рак молочной железы, Т-лимфоциты.

REGULARITIES IN DISTURBANCE OF THE CELLULAR IMMUNITY IN THE DYNAMICS OF BREAST CANCER DEVELOPMENT

V. Yu. Barsukov, V. N. Plokhov, N. P. Chesnokova, I. N. Pavlova

Abstract. Complex clinical and laboratory study of patients with breast cancer was carried out. Results obtained made it possible to reveal general regularities as well as specific features of immune status disturbances and mechanisms of nonspecific resistance in patients with nodal breast cancer (I-IIA and IIB stages of the disease) and edematous-infiltrative breast cancer (without metastases).

The regularities revealed are characterized by CD4 T-lymphocyte decrease and CD8 T-lymphocyte increase in the blood. CD8 – T-lymphocytes correlate with neoplastic histological structure and metastatic process spreading.

A considerable disturbance in the correlation of CD4 T-lymphocytes and CD8 T-lymphocytes was noted in edematous-infiltrative breast cancer. In case node breast cancer develops, constant and rapid decrease of T-helpers number in blood with simultaneous increase of CD8 T-lymphocyte percentage is considered to be the most prognostically unfavorable factor as it shows that metastatic process takes place.

Neoadjuvant polychemotherapy treatment of patients with nodal breast cancer and edematous-infiltrative breast cancer is accompanied by intensification of free radical oxidation process, destabilization of biologic membranes, development of cytolysis syndrome. The latter factor calls for administration of antihypoxants and antioxidants in complex treatment of oncologic patients; in this way neoadjuvant polychemotherapy treatment can be made more efficient.

Key words: cellular immunity, breast cancer, T-lymphocytes.

Как известно, развитие неоплазий не только индуцирует системный ответ В- и Т-лимфоцитов на онкоантигены, но и, в свою очередь, нередко обуславливается недостаточностью специфических механизмов защиты, обеспечивающих иммунологический надзор за внутренней средой, элиминацию клеток, подвергающихся онкогенной трансформации [1, 5, 7].

До настоящего момента не систематизированы данные о роли недостаточности специфических иммунологических механизмов защиты в развитии промоции и метастазирования клеток при различных клинических формах рака молочной железы (РМЖ) [4, 8, 9].

Остаются недостаточно изученными характер и механизмы изменений активности Т-лимфоцитов и NK-клеток, обеспечивающих элими-

нацию онкогенно-трансформированных клеток в динамике неoadъювантной (НПХТ) и адъювантной (АПХТ) полихимиотерапии [2, 3, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить показатели клеточного звена иммунитета при узловой и отечно-инфильтративной формах РМЖ в динамике заболевания до и после адекватной терапии, установление наличия патогенетической взаимосвязи недостаточности иммунологических механизмов защиты и развития метастазирования опухолевых клеток.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей клеточного звена иммунной защиты проведено в трех группах больных РМЖ: у 30 пациенток с I-IIA стадиями забо-

(21)

левания (узловая форма РМЖ без регионарных метастазов, I группа наблюдения), у 30 пациенток со IIB стадией заболевания (узловая форма РМЖ с наличием регионарных метастазов, II группа наблюдения) и у 30 пациенток с отечно-инфильтративной формой РМЖ (III группа наблюдения), находившихся на лечении в отделении онкологии НУЗ ДКБ г. Саратова с 2004 по 2006 гг. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых женщин.

Иммунологическая картина больных РМЖ была представлена в иммунограмме количеством Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), их отношением, а также численностью нормальных киллеров (CD16). Определение уровня субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства "Медбiosopectr" (г. Москва).

Для оценки метаболической активности лимфоцитов и нейтрофилов, их способности к генерации свободных радикалов на фоне антигенной стимуляции использовали методы определения хемилюминесценции лимфоцитов, стимулированных фитогемагглютинином (ФГА), и хемилюминесценции (ХЛ) лейкоцитов (в основном нейтрофилов), индуцируемых *St. aureus*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты сравнительных исследований уровня CD3 Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, в I группе больных имело место

снижение их процентного содержания в крови по сравнению с показателями контрольной группы наблюдений.

Содержание CD4 Т-лимфоцитов в крови больных с узловой формой РМЖ без регионарных метастазов (I-IIA стадия) снижалось.

Между тем в крови этой группы больных возрастало представительство CD8 Т-лимфоцитов. Одновременно снижалось соотношение CD4/CD8 Т-лимфоцитов (табл. 1).

Индекс стимуляции ХЛ лимфоцитов заметно уменьшался, что косвенно свидетельствовало о снижении интенсивности образования свободных радикалов и свободнорадикальной модификации лимфоцитарных мембран.

Сравнительное наблюдение аналогичных показателей в исследуемой группе больных проведено на 14-е сут. после радикального оперативного вмешательства. При этом было выявлено увеличение активности Т-клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствовало увеличение процентного содержания в иммунограмме CD3 Т-лимфоцитов и показателей CD16 лимфоцитов, по сравнению с таковым в группе больных с I-IIA стадиями патологии до операции. Однако изученные показатели не достигали нормальных величин.

Одновременно имело место увеличение представительства в крови субпопуляций CD4 Т-лимфоцитов, снижение содержания CD8 Т-лимфоцитов, увеличение соотношения CD4–CD8 по отношению к показателям аналогичной группы больных до операции. Между тем указанные сдвиги не достигали контрольных величин.

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета и неспецифической резистентности у больных с узловой формой РМЖ без метастазов (I группа, I-IIA стадия) в динамике наблюдений

Изучаемые показатели	Контрольная группа (n = 30), $M \pm m$	Группы наблюдения больных (n = 30)			
		до лечения		14-е сут. после лечения	
		$M \pm m$	p	$M \pm m$	p
CD3, %	69,71±2,18	58,3±2,11	p<0,001	63,9±2,13	p<0,05 p ₁ <0,05
CD4, %	41,12±2,41	31,02±1,51	p<0,001	37,01±1,92	p<0,05 p ₁ <0,01
CD8, %	23,31±0,89	33,7±0,53	p<0,001	28,01±0,84	p<0,05 p ₁ <0,05
CD4/CD8	1,7±0,071	0,92±0,084	p<0,001	1,37±0,073	p<0,01 p ₁ <0,001
CD16, %	18,32±0,66	11,2±0,45	p<0,001	15,12±0,67	p<0,01 p ₁ <0,05
ХЛ лимфоцитов с ФГА (индекс стимуляции)	1,47±0,075	1,1±0,062	p<0,05	1,21±0,053	p<0,05 p ₁ >0,05
ХЛ лейкоцитов с <i>St. aureus</i>	558±19,2	432±16,3	p<0,001	456±14,2	p<0,001 p ₁ >0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p – рассчитано по отношению у соответствующим показателям группы контроля; p₁ – к соответствующим показателям данной группы больных до лечения; p₂ – к соответствующим показателям для сравнения

показателей I группы больных до лечения.

Индекс стимуляции ХЛ лимфоцитов, а также ХЛ лейкоцитов увеличивался по сравнению с аналогичными показателями в I группе больных до операции.

В последующих исследованиях были проведены сравнительные наблюдения за иммунограммой у больных со IIB стадией узловой формы РМЖ. Как оказалось, в этой группе процентное содержание CD3 Т-лимфоцитов, CD4 Т-лимфоцитов, CD16 лимфоцитов в иммунограмме заметно снижалось относительно показателей контрольной группы и группы больных с I-IIA стадиями РМЖ (табл. 2).

Одновременно возрастало процентное содержание CD8 Т-лимфоцитов относительно показателей группы сравнения. Между тем увеличившийся уровень CD8 Т-лимфоцитов достоверно превышал аналогичный показатель иммунограммы больных с I-IIA стадиями РМЖ. Отмечалось дальнейшее снижение показателя соотношения CD4/CD8 в крови по отношению к предшествующей стадии РМЖ.

Индексы стимуляции ХЛ лимфоцитов, ХЛ лейкоцитов прогрессивно снижались в большей степени по сравнению с аналогичными показателями в группе больных с узловой формой РМЖ без метастазов.

В ходе дальнейших наблюдений дана оценка изменению показателей Т-клеточного звена иммунитета и неспецифической резистентности у больных с узловой формой РМЖ с наличием регионарных метастазов (IIB стадия опухолевого процесса, II группа) на 14-е сут. после трех курсов НПХТ.

Как оказалось, в исследуемой группе больных процентное содержание CD3 Т-лимфоцитов,

CD4 Т-лимфоцитов, CD16 лимфоцитов в периферической крови увеличивалось относительно показателей изученной группы больных до лечения, не достигая, однако, показателей контроля.

Между тем процентное содержание CD8 Т-лимфоцитов в крови снижалось по сравнению с показателем этой группы до лечения, однако не достигало уровня контрольных величин.

Соотношение субпопуляции CD4/CD8 лимфоцитов крови во II группе больных на фоне проведенной адекватной традиционной терапии возрастало по сравнению с аналогичным показателем в изученной группе больных до лечения.

Оценивая показатели ХЛ лимфоцитов с ФГА и ХЛ лейкоцитов со *St. aureus*, следует отметить их увеличение по сравнению с аналогичными показателями в данной группе больных до лечения, не достигающими опять-таки показателей относительной нормы.

Резюмируя представленные данные в целом, следует отметить общие закономерности нарушений клеточного звена иммунитета в динамике развития узловой формы РМЖ в виде резкого снижения уровня CD3, CD4 Т-лимфоцитов, а также CD16 лимфоцитов, усугубляющиеся по мере метастазирования опухоли.

Одновременно выявлены и качественные изменения лейкоцитов, характеризующиеся снижением генерации свободных радикалов и соответственно подавлением процессов кислородзависимого киллинга в фагоцитах.

Далее проведена сравнительная оценка иммунологического статуса у больных с отечно-инфильтративным РМЖ без видимых признаков метастазирования.

Таблица 2

Показатели клеточного звена иммунитета и неспецифической резистентности у больных с узловой формой РМЖ с регионарными метастазами (II группа, IIB стадия) в динамике наблюдений

Изучаемые показатели	Контрольная группа (n = 30), $M \pm m$	Группы наблюдения больных (n = 30)			
		до лечения		14-е сут. после лечения	
		$M \pm m$	p	$M \pm m$	p
CD3, %	69,71±2,18	49,3±1,19	$p < 0,001$ $p_2 < 0,01$	57,4±1,42	$p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
CD4, %	41,12±2,41	23,75±1,9	$p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	33,01±1,6	$p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
CD8, %	23,31±0,89	39,84±0,33	$p < 0,001$ $p_2 < 0,05$	30,12±0,48	$p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
CD4/CD8	1,7±0,071	0,61±0,01	$p < 0,001$ $p_2 < 0,01$	1,1±0,061	$p < 0,01$ $p_1 < 0,001$
CD16, %	18,32±0,66	9,98±0,31	$p < 0,001$ $p_2 < 0,05$	13,12±0,45	$p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
ХЛ лимфоцитов с ФГА (индекс стимуляции)	1,47±0,075	0,68±0,063	$p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,72±0,042	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
ХЛ лейкоцитов с <i>St.</i>	558±19,2	389±11,2	$p < 0,001$	401±13,7	$p < 0,001$

<i>aureus</i>		$p_2 < 0,001$	$p_1 > 0,05$
---------------	--	---------------	--------------

Таблица 3

Показатели клеточного звена иммунитета и неспецифической резистентности у больных с отечно-инфильтративной формой РМЖ без регионарных метастазов (III группа) в динамике наблюдений

Изучаемые показатели	Контрольная группа ($n = 30$), $M \pm m$	Группы наблюдения больных ($n = 30$)			
		до лечения		14-е сут. после лечения	
		$M \pm m$	p	$M \pm m$	p
CD3, %	69,71 $\pm$ 2,18	42,3 $\pm$ 1,21	$p < 0,001$ $p_2 < 0,01$	49,4 $\pm$ 1,02	$p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
CD4, %	41,12 $\pm$ 2,41	18,8 $\pm$ 0,73	$p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	27,01 $\pm$ 0,95	$p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
CD8, %	23,31 $\pm$ 0,89	43,4 $\pm$ 0,53	$p < 0,001$ $p_2 < 0,01$	33,12 $\pm$ 0,68	$p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
CD4/CD8	1,7 $\pm$ 0,071	0,45 $\pm$ 0,023	$p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,82 $\pm$ 0,034	$p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
CD16, %	18,32 $\pm$ 0,66	7,8 $\pm$ 0,59	$p < 0,001$ $p_2 < 0,01$	11,2 $\pm$ 0,91	$p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
ХЛ лимфоцитов с ФГА (индекс стимуляции)	1,47 $\pm$ 0,075	0,47 $\pm$ 0,012	$p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,52 $\pm$ 0,026	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
ХЛ лейкоцитов с <i>St. aureus</i>	558 $\pm$ 19,2	357 $\pm$ 11,2	$p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	387 $\pm$ 13,7	$p < 0,001$ $p_1 > 0,05$

Как оказалось, в исследуемой группе больных зарегистрировано прогрессирующее снижение процентного содержания CD3 Т-лимфоцитов, CD16 лимфоцитов по отношению к контрольной группе и к группам больных с узловой формой РМЖ (I-IIA и IIB стадиями) (табл. 3).

Одновременно было выявлено снижение в крови субпопуляции CD4 Т-лимфоцитов, выраженное в большей степени по сравнению с показателями контрольной группы наблюдения и группы больных с узловой формой РМЖ (I-IIA и IIB стадиями). Между тем отмечено увеличение процентного содержания CD8 Т-лимфоцитов с одновременным прогрессирующим снижением показателя соотношения CD4/CD8 по сравнению с контрольной группой больных, а также больных с I-IIA и со IIB стадиями РМЖ.

В ходе дальнейших наблюдений дана оценка вышеописанным показателям на 14-е сут. после окончания трех курсов НПХТ.

Как оказалось, в этом периоде наблюдения в III группе больных процентное содержание CD3 Т-лимфоцитов, а также CD16 лимфоцитов в периферической крови увеличивалось относительно показателей данной группы больных до лечения, однако не достигало контрольных величин.

В то же время было отмечено некоторое увеличение в крови субпопуляции CD4 Т-лимфоцитов после традиционного лечения по сравнению с аналогичным показателем до лечения, однако этот показатель был значительно ниже такового в контрольной группе наблюдения.

Между тем процентное содержание субпопуляции CD8 Т-лимфоцитов снижалось по сравнению

с показателем этой группы до лечения, превышая, однако, показатели контроля.

Соотношение субпопуляции CD4/CD8 лимфоцитов крови в III группе больных на 14-е сут. после проведенной адекватной традиционной терапии возрастало по сравнению с аналогичным показателем в изученной группе больных до лечения, оставаясь значительно ниже показательной относительной нормы.

При изучении показателей неспецифической иммунологической резистентности у пациенток с отечно-инфильтративной формой РМЖ без метастазов выявлено их увеличение по сравнению с аналогичными показателями в данной группе больных до лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Развитие неопластического процесса характеризуется снижением уровня CD4 Т-лимфоцитов и возрастанием содержания в крови CD8 Т-лимфоцитов, коррелирующих с характером неоплазии и степенью распространения опухолевого процесса.

2. Максимальное нарушение соотношений CD4 и CD8 Т-лимфоцитов имеет место при отечно-инфильтративной форме РМЖ. В случаях развития узловой формы РМЖ прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о развитии метастазирования опухоли, является прогрессирующее снижение уровня Т-хелперов в крови при одновременном возрастании процентного содержания CD8 Т-лимфоцитов.

3. Ведущими механизмами нарушения элиминации малигнизированных клеток при различ-

ных клинических формах РМЖ являются подавление активности CD16 лимфоцитов, достигающее максимума при отечно-инфильтративной форме РМЖ и недостаточность процессов кислородзависимого киллинга у фагоцитирующих лейкоцитов.

4. Показатели уровня CD16 лимфоцитов, CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, а также индекса их соотношения, показатели хемилюминисценции могут быть рекомендованы в качестве дополнительных объективных критериев прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г. И. // Вестн. РАМН. – 1999. – № 4. – С. 21–24.

2. Головизнин М. В. // Иммунология. – 2001. – № 6. – С. 4–9.

3. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. Ч. I. – СПб., 1999.

4. Кузьмина Е. Г., Ширина Т. С., Ватин О. Е. и др. // Росс. онколог. журнал. – 2003. – № 2. – С. 32–36.

5. Лидванов М. Ю., Киричук В. Ф. Введение в клиническую иммунологию. – М., 1996.

6. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 4–6.

7. Чеснокова Н. П., Афанасьева Г. А., Герасимова М. В. // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 7. – С. 24.

8. Чеснокова Н. П., Михайлов А. В. и др. // СМУ. – 2003. – С. 511.

9. Чеснокова Н. П., Моррисон В. В. Механизмы развития иммунного ответа в норме и патологии. – Саратов, 1998. – С. 60.

УДК 616.314.17–008–092,4

МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПАРОДОНТА ПРИ ГОРИЗОНТАЛЬНОМ ПЕРЕМЕЩЕНИИ ЗУБОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е. В. Филимонова, С. В. Дмитриенко, Е. В. Венскель, Д. В. Ильин

*Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии,
кафедра стоматологии детского возраста ВолГМУ*

Предложена новая экспериментальная модель с использованием оригинальной конструкции ортодонтического аппарата для перемещения зубов у собак. Результатом является повышение эффективности перемещения зубов у собак дозированными нагрузками в вестибулярном направлении. Эта модель может использоваться для изучения морфологических и функциональных особенностей тканей пародонта при горизонтальном перемещении зубов и в ретенционном периоде.

Ключевые слова: парадонт, ортодонтический аппарат, горизонтальное перемещение зубов.

MODEL FOR EXPERIMENTAL STUDY OF PERIODONTIUM IN HORIZONTAL DISPLACEMENT OF TEETH

E. V. Filimonova, S. V. Dmitrienko, E. V. Venskel, D. V. Ilyin

Abstract. A new experimental model with involving orthodontic apparatus of original design for displacement of canine teeth is proposed. The result is an increase in the efficacy of displacement of the dog's teeth by means of dorsal loads in the vestibular direction. This model can be used for studying the morphologic and functional features of periodontal tissues in horizontal displacement of teeth, and in the retention period.

Key words: periodontium, orthodontic device, horizontal displacement of teeth.

Пародонт рассматривается как особая биомеханическая система, в которой в ответ на действие силы ортодонтического аппарата возникают сложные структурные изменения. Работами отечественных и зарубежных исследователей доказана необходимость дозирования приложенной нагрузки. Существующие конструкции аппаратов для перемещения зубов в эксперименте основываются на использовании несъемных аппаратов механического действия, активным элементом в которых являются винты или пружины. Аппараты используются для перемещения зубов в оральном, дистальном направлениях, для поворота зуба вокруг своей оси [1, 3, 4]. Для этого необходимо

разобщение прикуса животного, что усложняет конструкцию и требует дополнительного изготовления металлических литых кап на моляры [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Создать новую экспериментальную модель с использованием оригинальной конструкции ортодонтического аппарата для изучения морфологических и функциональных особенностей тканей пародонта у собак при горизонтальном перемещении зубов и в ретенционном периоде.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения указанной цели нами предложена и апробирована в условиях экспе-