

ОНКОЛОГИЯ

УДК: 618.11-006.6

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ ИММУНОТЕРАПИИ

Арипова Т.У.*, Набиева Д.У., Мамадалиева Я.С., Исмаилова А.А.*¹, Исмаилова З.М.*¹

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз*,
Ташкентский областной филиал республиканского научно практического
медицинского центра онкологии и радиологии МЗ РУз (ТОФРСНПМЦОиР)

ХУЛОСА

Натижаларни таълил қилишида иммунитетнинг ҳужайрали компонентида аниқ ўзгаришлар аниқланди, улар СД3+, СД3+СД4+ ва ИРИ ифодасини бостириши, СД3+СД8+, СД16+ ва СД20+ ҳужайраларининг кўпайши билан намоён бўлади. Ушбу патологияда Т-ҳужайрали иммунитет реакцияси сезиларли даражада заиф ва Т-лимфоцитларнинг клонал камайшини кўрсатадиган камсонли эпитопларга қарши қаратилган. Бинобарин, лимфопения кўпинча кимё терапия ва радиация терапиясидан кейин характерлидир. ИРИни бостириши, юқорида айтиб ўтилганидек, асосан иммун жавобни амалга оширишида муҳим рол ўйнайдиган Т-ёрдамчи ҳужайралар/ индукторлар сонининг камайшиши туфайли Т-ҳужайра иммунитет танқислиги мавжудлигини кўрсатади. Т-цитотоксик лимфоцитларнинг кўпайшини, бу Т-ҳужайра иммунитетининг бостирилишини ва ҳужайра даражасида цитотоксик таъсири мавжудлигини кўрсатади. Бу охирги босқичдаги сараторн учун кўпроқ хосдир. Уни Деринат билан бир вақтда қўллаш фонида Т-ҳужайра иммунитетининг фаоллашиши кузатилади, бу препаратнинг иммуномодуляцион ва огоҳлантирувчи хусусиятлари, шунингдек, аниқ детоксикациявий хусусиятлари билан изоҳланади.

Калим сўзлар: тухумдан сараторни, иммунитет тизими, ҳужайрали ва гуморал иммунитет, иммунопатогенез, иммунотерапия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно данным о том, что основными причинами неэффективности усилий по улучшению отдаленных результатов лечения больных раком яичников (РЯ) являются отсутствие не только четких представлений об этиологии и патогенезе, патогномонических симптомах различных стадий заболевания, а также

SUMMARY

Analysis of the results revealed pronounced changes in the cellular component of immunity, which are manifested by suppression of CD3+, CD3+CD4+, and IRI expression, increased expression of CD3+CD8+, CD16+, and CD20+ cells. In this pathology, the T-cell immune response is significantly weak and directed against a smaller number of epitopes, which suggests clonal depletion of T-lymphocytes. Consequently, lymphopenia is often characteristic after chemotherapy and radiation therapy. Suppression of IRI indicates the presence of T-cell immunodeficiency, as mentioned above, mainly due to a decrease in the number of T-helper cells / inducers, which play an important role in the implementation of the immune response. An increase in T-cytotoxic lymphocytes, which indicates the suppression of T-cell immunity and the presence of cytotoxic effects at the cellular level. It is more typical for end-stage cancers. Against the background of the use of concomitant IT with Derinate, activation of T-cell immunity is observed, which is explained by the immunomodulatory and stimulating properties of the drug, as well as pronounced detoxification properties.

Keywords: ovarian cancer, immune system, cellular and humoral immunity, immunopathogenesis, immunotherapy.

низкая эффективность лечения при III – IV стадиях и отсутствие специфических иммунологических методов лечения [1,5,8,12].

Рак яичника (РЯ) в настоящее время продолжает оставаться четвертой ведущей причиной онкологической смертности среди женщин и по-прежнему представляет собой наиболее фатальную из гинекологи-

ческих опухолей [2,5]. Частота заболеваемости во всем мире варьирует от 10 до 40 на 100 тыс. женского населения, при этом почти половина больных умирают в течение первого года в связи с поздним диагностированием заболевания [11,14]. Распространенные формы заболевания ухудшают прогноз и требуют использования комбинированных и комплексных методов лечения. В то же время, приходится учитывать высокую токсичность многих противоопухолевых препаратов, что приводит также к ограничению объема оперативного вмешательства у пожилых больных при наличии тяжелой сопутствующей патологии [7,9,12,13]. Процент рецидивирования женщин РЯ составляет приблизительно 75%, что эквивалентно приблизительно 2500 больным в год. Терапия рецидивов представляет собой наиболее дискуссионный раздел онкогинекологии и носит преимущественно паллиативный характер, и с учетом этого, её основной целью является продление жизни и улучшение ее качества [8,13]. В течение многих лет лечение рака фокусировалось на хирургии, химиотерапии и лучевой терапии, но по мере углубления знаний о возможностях иммунной системы в борьбе против рака начали развиваться методы лечения, использующие систему иммунитета против злокачественных опухолей.

Установлено, что злокачественные процессы признаются как иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся иммунодепрессией каких-либо звеньев иммунной системы [6,10,11]. Следовательно, изучение состояния иммунореактивности женщин РЯ является важным фактором, необходимым для установления глубины иммунодефицита, прогнозирования заболевания и самое главное выявление наиболее радикальных путей терапии, в том числе и иммунотропной терапии. Несмотря на значительное углубление в последнее десятилетие представлений в этиологии, иммунопатогенезе, течении и прогрессировании злокачественных процессов, многие вопросы, касающиеся механизмов развития иммунопатологического процесса и его течения, оценки эффективности лечения, остаются открытыми.

Сегодня иммунотерапия в онкологии уже признанный метод лечения, однако, очень много вопросов, направленности действия препаратов и побочных эффектов. Несмотря на это, бурно развивается иммунология и онкоиммунология, особенно методы иммунотерапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать состояние иммунитета у первичных пациентов раком яичников на фоне иммунотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 41 женщина раком яичников до терапии после установленного диагноза, также после традиционной х/т и применения иммунотерапии в виде инъекционного препарата Деринат (РФ) на фоне традиционной х/т в течении 2,5 недель. Данную группу мы назвали х/т+ИТ. Группой сравнения были

22 практически здоровые женщины аналогичного возраста. Все женщины РЯ находились на 3 и 4 стадиях онкозаболевания. Анализ выставлен на основании комплекса клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К основным факторам иммунитета, которые мы изучали относятся клеточные и гуморальные факторы: клетки иммунитета и иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы. Перечисленные параметры иммунитета являются неспецифическими факторами, но изучение их на фоне конкретной нозологии и сопоставление полученных результатов с клиническими проявлениями заболевания имеют определенно важное, специфическое значение, т.к. именно элементы иммунной системы сопровождают все процессы патогенеза, развития заболевания, его прогрессирования и исход. Мы знаем, что важная роль в лечении, особенно комбинированной терапии РЯ принадлежит факторам иммунитета. В связи с этим, анализ полученных результатов показал, что среднее содержание лейкоцитов в периферической крови у больных РЯ было снижено по сравнению со значением практически здоровых лиц. Причем, достоверное снижение содержания лейкоцитов было выявлено в группах больных до начала лечения, и после лечения без применения иммунотерапии по сравнению с данными группы практически здоровых лиц и больных в группах после традиционной х/т. Наибольшее содержание лейкоцитов было выявлено в группе больных РЯ после х/т+ИТ и составило $6180 \pm 190,8$ кл/мкл, а самое низкое содержание лейкоцитов характерно для пациентов РЯ после х/т. Изучение относительного содержания общего пула лимфоцитов между исследуемыми группами больных РЯ показало, что число лимфоцитов было достоверно подавлено у всех больных РЯ по сравнению со значением практически здоровой группы. У женщин РЯ после х/т+ИТ наблюдалось достоверное повышение общего числа лимфоцитов. Было выявлено, что самое достоверно низкое значение лимфоцитов наблюдалось в группах больных РЯ до начала лечения и х/т. Так, уровень лимфоцитов в группе больных РЯ после х/т составил $27,5 \pm 1,7\%$, тогда как после х/т+ИТ – $37,3 \pm 1,22\%$. Анализ показал, что ИТ в комплексе х/т позволяет намного улучшить клеточные показатели иммунной системы и приблизить их к показателям нормативных значений практически здоровых лиц.

К фенотипическим маркерам лимфоцитов относятся такие маркеры, как CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD20+. В литературе широко показано, что запуск и регуляция эффективности иммунного ответа во многом определяется специфическим антигеном Т-лимфоцитов. Ответственными за эту функцию являются антигенраспознавающие рецепторы – TCR [6,9,11,14]. Так, анализ иммунофенотипа CD3+ Т-лимфоцитов у больных РЯ показал, что на-

личие достоверного подавления экспрессии CD3+ на Т-лимфоцитах наблюдается у всех больных РЯ до лечения в сравнении с данными контрольной группы ($p<0,05$). Наименьшее значение CD3+ отмечено в группе больных РЯ после х/т на фоне достоверного повышения экспрессии CD3+ в группе больных после х/т+ИТ. Отмечается сниженные значения экспрессии CD3+ у лиц РЯ, что скорее всего является токсическим и депрессивным воздействием самой опухоли и х/т на клеточный иммунитет. Очевидно, снижение общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) отмечалось в основном за счет подавления экспрессии CD3+CD4+. Изучение экспрессии CD3+CD4+ на Т-лимфоцитах, которые являются основными регуляторными клетками иммунитета показало, что наименьшее значение наблюдается в группе женщин РЯ после х/т ($p<0,05$). В литературе есть данные, что CD4+Т-клеточный ответ на опухолевые белки является важным клеточным механизмом защиты макроорганизма, поскольку CD4+Т-хелперы стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами и активируют CD8+Т-лимфоциты, специфичные для опухолевых клеток [13,14]. Анализ, показал, что в группе больных РЯ после х/т экспрессия CD3+CD4+ составила $20,3\pm1,2\%$, тогда как в группах больных после х/т+ИТ – $31,6\pm1,3\%$, а в группе практически здоровых лиц – $42,5\pm1,4\%$. Цитотоксические CD3+CD8+Т-лимфоциты играют важную роль в патогенезе онкологических заболеваний [7,14]. Анализ экспрессии CD3+CD8+ на Т-лимфоцитах выявил достоверное повышение во всех группах больных РЯ по сравнению со значением группы практически здоровых лиц. Максимальное повышение CD3+CD8+ выявлено в группе больных РЯ до лечения и после х/т ($p<0,05$). При анализе значений CD3+CD8+ на Т-лимфоцитах между исследуемыми группами больных видно, что до лечения экспрессия CD3+CD8+ была значительно повышена и составила $39,6\pm2,4\%$, в группе больных после х/т в среднем равна $41,5\pm0,51\%$, а в группе после х/т+ИТ наблюдается значительное снижение числа цитотоксических Т-лимфоцитов и приближения к значениям нормы, что свидетельствует о снижении иммунодепрессии на фоне применения ИТ.

Существенное значение при вторичных иммунодефицитных состояниях имеет иммунорегуляторный индекс (ИРИ), который является соотношением значений CD3+CD4+/CD3+CD8+. В норме ИРИ у практически здоровых составляет в среднем $1,42\pm0,01$. Очевидно, что подавление экспрессии CD3+CD4+ на фоне повышения экспрессии CD3+CD8+ приводит к снижению ИРИ. Наименьшее снижение ИРИ отмечается в группе больных до лечения и после х/т. Отмечено, что в группе больных РЯ, которым провели х/т+ИТ наблюдается незначительное, но достоверное повышение ИРИ по сравнению с данными больных после х/т. Снижение ИРИ является важным критерием глубины Т – клеточного иммунодефицитного

состояния, особенно на фоне оценки эффективности лечения при раке яичников.

Киллерные лимфоциты относятся к категории основных эффекторов естественного или врожденного иммунитета, которые способны лизировать клетки-мишени или осуществлять антителозависимую клеточную цитотоксичность. Именно им при сущем выполнение функций первой линии защиты до того, как возникнут иммунные Т-лимфоциты и специфические антитела [5,14]. Нами изучены киллерные клетки с фенотипами CD16+. Выявлено достоверное повышение экспрессии CD16+ во всех группах больных РЯ. Наибольшая экспрессия CD16+ наблюдается в группе больных РЯ до лечения и после х/т, что достоверно было повышено по сравнению с другой группой больных РЯ после х/т+ИТ ($p<0,05$). Следовательно, наибольшая экспрессия CD16+ отмечена в группах больных РЯ до начала и после х/т без применения иммунотерапии. Как видно, ИТ оказывает благоприятное влияние на состояние иммунной системы, снижая ее напряженность. Изучение экспрессии CD20+ на В-лимфоцитах, которые являются основными регуляторными клетками иммунной системы и имеющими важное значение в развитии гуморального иммунитета показало, что экспрессия CD20+ была достоверно повышена во всех группах больных РЯ, кроме группы больных после х/т без применения иммунотерапии ($p<0,05$). Экспрессия CD20+ в группе больных после х/т $13,5\pm1,1\%$, в группе больных после х/т+ИТ – $23,2\pm1,4\%$ при нормативном значении $21,7\pm0,53\%$. Следовательно, в группе больных РЯ наблюдается активация экспрессии CD20+, которая резко подавляется на фоне х/т.

Анализ сывороточных концентраций основных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM при РЯ показал, что содержание основных иммуноглобулинов сыворотки крови варьировало в широких пределах. Наибольшее сывороточное содержание IgG в группе больных РЯ выявлено до начала лечения, а наименьшее содержание отмечено в группе больных после х/т. Наилучшая ситуация характерна для больных РЯ после х/т+ИТ, где наблюдается приближение содержания IgG к значению нормы. Сывороточное содержание IgM практически во всех группах больных РЯ было в пределах нормативных значений. Сывороточное содержание IgG составило в группе больных РЯ до лечения $1778\pm68,4$ мг%, в группе больных после х/т – $1160,7\pm98,3$ мг%, в группе больных х/т+ИТ – $1850,5\pm92,5$ мг%. Анализ содержания IgA выявил достоверное повышения IgA в сыворотке крови во всех группах больных РЯ. Так, наибольшее содержание было отмечено в группе больных после х/т по сравнению с данными после х/т+ИТ. В результате, гуморальное звено иммунитета характеризовалось повышением сывороточных концентраций IgG и IgA в группах больных РЯ, особенно после химиотерапии без иммунотерапии и до начала лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволил выявить выраженные изменения в клеточном звене иммунитета, которые проявляются подавлением экспрессии CD3+, CD3+CD4+, ИРИ, повышением экспрессии CD3+CD8+, CD16+ и CD20+клеток. При данной патологии Т – клеточный иммунный ответ существенно слаб и направлен против меньшего числа эпитопов, что позволяет предполагать клональное истощение Т-лимфоцитов. Следовательно, лимфопения часто характерна после химиотерапии и лучевой терапии. Подавление ИРИ свидетельствует о наличии Т-клеточного иммунодефицита, как было сказано выше, в основном за счет снижения количества Т-хелперов/индукторов, которые играют важную роль в реализации иммунного ответа. Повышение Т-цитотоксических лимфоцитов, что свидетельствует о подавлении Т-клеточного иммунитета и о наличии цитотоксического действия на клеточном уровне. Более характерно для терминальных стадий рака. На фоне применения сопроводительной ИТ Деринатом наблюдается активация Т-клеточного иммунитета, что объясняется иммуномодулирующими и стимулирующими свойствами препарата, также выражеными дезинтоксикационными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонеева И.И., Сидоренко Е.Г., Абакумова Т.В. Пирмамедова С.С. Экспрессия белков, ассоциированных с опухолевой прогрессией в злокачественных новообразованиях шейки матки // Мед науки. -2018. -№7. –С.269-272.
2. Бондарь Г.В., Олейников К.Н., Комендант В.В., Лисовская Н.Ю. Патогенетические обоснование и методические аспекты лечебного плазмафереза у больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию // Новоутворення. -2017. - №2. –С.28-38.
3. Bahar S.G., Rokkam V.R. Omentum Tumors. [Updated 2020 Oct 10]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563226>
4. Kamishov S.V., Pulatov D.A. Supportive immunotherapy in complex treatment of patients with oncogynecological diseases // The Scientific Heritage (Budapest, Hungary) 18 (18) 2019 P.1, p. 23-27
5. Kelekar T., Thomson C. Bcl-2-family proteins // Trends Cell Biol. 2019. Vol. 8. №3. P. 324-330.
6. Koneru M., Purdon T.J., Spriggs D., Koneru S., Brentjens R.J. IL-12 secreting tumor-targeted chimeric antigen receptor T cells eradicate ovarian tumors. Oncoimmunology. 2021;4:e994446.
7. Koneru M, O'Cearbhaill R, Pendharkar S, Spriggs DR, Brentjens RJ. A phase I clinical trial of adoptive T cell therapy using IL-12 secreting MUC-16(ecto) directed chimeric antigen receptors for recurrent ovarian cancer. Journal of translational medicine. 2021;13:102.
8. Mahvi DM, Henry MB, Albertini MR, Weber S, Meredith K, Schalch H, et al. Intratumoral injection of IL-12 plasmid DNA-results of a phase I/IB clinical trial. Cancer Gene Ther. 2017;14:717–23.
9. Krishnan V., Clark R., Chekmareva M., Johnson A., George S., Shaw P., et al. In vivo and ex vivo approaches to study ovarian cancer metastatic colonization of milky spot structures in peritoneal adipose. J Vis Exp. 2019;(105):e52721. <https://doi.org/10.3791/52721>
10. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. Am J Pathol. 2022;177(3):1053-64. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.100105>
11. Clark R., Krishnan V., Schoof M., Rodriguez I., Theriault B., Chekmareva M., et al. Milky spots promote ovarian cancer metastatic colonization of peritoneal adipose in experimental models. Am J Pathol. 2021;183(2):576-91. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.04.023>
12. McNally L., Teng N.N., Kapp D.S., Karam A. Does omentectomy in epithelial ovarian cancer affect survival? An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Int J Gynecol Cancer. 2023;25(4):607-15. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000412>
13. Havrlentova L., Faistova H., Mazur M., Ziak D., Polak S. Comparative analysis of human omental milky spots between the patients with colon cancer and the control group. Bratisl Lek Listy. 2019;118(10):580-4. https://doi.org/10.4149/BLL_2017_111.
14. Ke X., Shen L. Targeting cytokines secreted by CD4+ CD25high CD127low regulatory T cells inhibits ovarian cancer progression. Scand J Immunol. 2019;89(2):e12736. <https://doi.org/10.1111/sji.12736>