

А. И. ДЖАГИНЯН, Ф. В. БАЛЛЮЗЕК, Л. Н. АНДРЕЕВА,  
И. Б. КОЗЬМИНА-СОКОЛОВА

## СИСТЕМНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследование различных показателей иммунитета у женщин, больных раком молочной железы I—IV стадии, выявило существенные нарушения во всех звеньях иммунной защиты. С увеличением стадии заболевания нарушения в иммунной системе заметно возрастают. Однако «акценты» этих нарушений в различных звеньях иммунитета имеют индивидуальные особенности для разных больных.

С каждым годом все больше «прав гражданства» в клинической медицине получает новая дисциплина—клиническая иммунология опухолей. В последнее время в онкологических клиниках ведется большой научный поиск по изучению взаимоотношений в системе «организм—опухоль». По мнению многих авторов, течение и исход опухолевой болезни связаны с нарушением общего гомеостаза организма, включающего и систему иммунологической защиты [1, 2, 7, 9, 10]. Имеющиеся сведения о нарушениях иммунологической реактивности при раке молочной железы неполны, часто противоречивы и трудно поддаются систематизированию.

Нами проведено комплексное обследование иммунологической реактивности у 223 женщин со злокачественными новообразованиями молочной железы (I стадия—46 больных, II стадия—40, III стадия—63, IV стадия—74). Возраст обследованных—от 18 до 70 лет. Контрольную группу составили 80 практически здоровых женщин того же возраста. Иммунологический статус больных определяли до начала лечения. Состояние клеточного иммунитета (Т-система) оценивали при помощи реакции спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) с определением «активных» и «тотальных» Т-лимфоцитов [4]. Функциональную активность Т-лимфоцитов определяли с помощью реакции бласттрансформации на ФГА (РБТЛ) морфологическим и радиометрическим методами подсчета [7]. Состояние В-системы иммунитета определяли при помощи «комплементарных» (Всз) и «глобулиновых» (Вfc) розеток [4]. Функциональную активность В-лимфоцитов оценивали определением синтеза ДНК лимфоцитами, инкубированными с липополисахаридом, полученным из *S. Marcescens*. Исследовали субпопуляции Т-лимфоцитов крови—Т<sub>G</sub> (супрессоры) и Т<sub>м</sub> (хелперы) [6]. Изучалась неспецифическая активность лимфоцитов-супрессоров [5]. Для характеристики макрофагального звена определяли показатель макрофагальной трансформации мононуклеаров (ПМТМ) крови [3]. Определяли иммунные комплексы в сыворотке крови [8] и блокирующую активность плазмы в РБТЛ и РТМЛ. Учитывали абсолютное количество лимфоцитов крови.

Исследования показали, что абсолютное число лимфоцитов при раке молочной железы I стадии практически не отличается от нормы, заметно снижено у больных со II стадией и достоверно угнетено при

раке III и IV стадий (табл. 1). Исследование Т-системы *in vitro* показало, что у больных раком молочной железы в начальных стадиях общее число «тотальных» Т-лимфоцитов снижено незначительно (немного ниже нижней границы нормы), тогда как при раке III и IV стадий содержание Т-клеток снижено существенно. Число Т-лимфоцитов, образующих «активные» розетки, было достоверно подавлено уже при I стадии заболевания, эти изменения нарастали при II—III стадиях и особенно при раке IV стадии.

Приведенные данные свидетельствуют как об истинной депрессии Т-клеток у значительной части больных, так и о том, что у ряда больных уменьшение абсолютного числа Т-лимфоцитов является отражением общей лимфоцитопении.

Тест бласттрансформации, осуществляемый морфологическим и радиоизотопным методами, показал, что реакция на ФГА была снижена у большинства больных раком молочной железы (табл. 1). Синтез ДНК в культурах лимфоцитов (оцениваемый по включению  $^3\text{H}$ -тимидина), инкубированных с ФГА, у больных раком молочной железы I—II стадий был ниже, чем в контрольной группе. Однако статистически достоверное снижение синтеза ДНК наблюдалось при III—IV стадиях заболевания. Полученные данные указывают на то, что при раке молочной железы имеются нарушения реактивности самих Т-лимфоцитов, которые усугубляются с развитием опухолевого процесса.

Оценка состояния В-лимфоцитов показала, что у больных раком молочной железы количество В-клеток, образующих  $\text{Fc}$ -розетки, в целом снижено (табл. 1). Однако это снижение было статистически достоверным лишь при III—IV стадиях заболевания. Аналогичным образом относительное и абсолютное содержание Всз-лимфоцитов оказалось существенно подавленным только при распространенных формах опухолевого процесса. Для оценки функционального состояния В-клеток определяли синтез ДНК в культурах лимфоцитов, инкубированных с липополисахаридом, полученным из *S. Marcescens* (фирмы «Difco»). Для этого клетки периферической крови инкубировали в течение 72 часов в среде с добавлением L-глутамина и  $\text{NEPES}$ , куда вводили липополисахариды из расчета 5  $\mu\text{г}$  на 1  $\text{мл}$  инкубационной среды. За 4 часа до окончания инкубации в среду добавляли  $^3\text{H}$ -тимидин (1  $\mu\text{Ки/мл}$ ). Подсчет после инкубации проводили на счетчике СБС-1, учет результата—в тыс.  $\text{имп/мин}$ . Установлено (табл. 1), что у больных раком молочной железы снижена реакция лимфоцитов на этот В-клеточный митоген. Однако снижение данного показателя было выражено только при раке IV стадии, тогда как при раке I, II и III стадий изменения были статистически недостоверными. В целом результаты исследования В-системы иммунитета свидетельствуют о том, что число и функция В-лимфоцитов больных раком молочной железы снижены, и это снижение прогрессирует по мере распространения процесса. Однако отмеченные изменения менее существенны, чем данные Т-клеточного иммунитета, и проявляются ощутимо только на поздних стадиях рака.

При помощи теста количественной оценки интенсивности процесса трансформации мононуклеаров крови в культуре (ПМТМ) исследованы



потенциальные возможности макрофагального звена иммунитета больных. Как видно из табл. 2, у больных раком молочной железы, по сравнению с контролем, снижена способность мононуклеаров крови к трансформации. Данное снижение способности клеток моноцитарного ряда трансформироваться в макрофаги оказалось пропорциональным тяжести клинического состояния больных [3].

Содержание в крови больных раком молочной железы субпопуляций Т-лимфоцитов, несущих рецепторы для иммуноглобулина G (Т<sub>G</sub>) и М (Т<sub>м</sub>), представлено в табл. 2. Из таблицы видно, что у больных повышено содержание Т<sub>G</sub>-лимфоцитов. Статистически достоверным это повышение оказалось в III и IV стадиях заболевания, при этом только в процентном исчислении, т. к. абсолютное количество Т<sub>G</sub>-клеток было одинаковым во всех группах за счет уменьшения абсолютного числа лимфоцитов при всех стадиях рака. Содержание Т<sub>м</sub>-лимфоцитов у больных было снижено, но это снижение было статистически достоверным только у лиц, страдающих запущенными формами опухоли. Как известно [6], Т<sub>G</sub>-лимфоциты являются супрессорами, а Т<sub>м</sub>—хелперами. Исходя из этого положения, можно констатировать, что обе эти субпопуляции страдают при раке молочной железы. Однако нарушения в системе Т-супрессоров являются более выраженными и обнаруживаются в сравнительно ранние сроки. В табл. 2 представлены также результаты изучения супрессорной активности, индуцируемой Кон-А в популяции лимфоцитов периферической крови, тестируемой по подавлению реакции на ФГА. Видно, что уже при опухолях I—II стадий повышается способность клеток-супрессоров реагировать на Кон-А, эта тенденция оказалась особенно выраженной при раке III—IV стадий. Полученные данные однозначно указывают на усиление супрессорных механизмов иммунитета во всех стадиях заболевания, но особенно интенсивно это проявляется при распространенных и далеко зашедших формах рака молочной железы.

Содержание иммунных комплексов в сыворотке больных раком молочной железы в целом было повышено, однако статистически достоверные различия с контрольной группой определялись только при IV стадии заболевания (табл. 2). Параллельное исследование блокирующей активности плазмы крови больных раком молочной железы в двух клеточных тестах (РБТЛ и РТМЛ) показало идентичные результаты. Плазма больных подавляла реакцию лимфоцитов на ФГА и тормозила миграцию лейкоцитов крови. Причем этот эффект был достоверным только у больных III и IV стадий рака.

Таким образом, системное изучение иммунитета у больных раком молочной железы выявило у них комплекс сдвигов в различных звеньях иммунной системы. При этом основными составляющими оказались: подавление Т-и в меньшей степени В-клеточного иммунитета, нарушение в макрофагальной сфере, активация супрессорных механизмов и усиление действия блокирующих факторов крови. Подавление иммунной защиты организма обследованных больных усугублялось степенью распространенности опухолевого процесса. Обследование иммунологического статуса указанных больных несколькими методами (комплексно)

Таблица 2

Показатели субпопуляции Т-лимфоцитов, макрофагального звена и иммунных комплексов у больных раком молочной железы

| Показатели<br>Группа обследованных | Субпопуляции Т-лимфоцитов |          |         |                       |          |             | Супрессорная<br>активность<br>лимфоцитов |                            | ПМТМ |            | Уровень иммун-<br>ных комплексов |            |
|------------------------------------|---------------------------|----------|---------|-----------------------|----------|-------------|------------------------------------------|----------------------------|------|------------|----------------------------------|------------|
|                                    | Т <sub>0</sub> клетки     |          |         | Т <sub>м</sub> клетки |          |             |                                          |                            |      |            |                                  |            |
|                                    | п                         | M±m      |         | п                     | M±m      |             | п                                        | M±m<br>индекс<br>супрессии | п    | M±m<br>в % | п                                | M±m<br>г/л |
|                                    |                           | в %      | в 1 мкл |                       | в %      | в 1 мкл     |                                          |                            |      |            |                                  |            |
| Рак I стадии                       | 19                        | 13,2±1,0 | 252±21  | 19                    | 35,8±1,7 | 684±36      | 22                                       | 48,8±3,1                   | 21   | 50,1±2,6   | 32                               | 1,28±0,11  |
| Рак II стадии                      | 12                        | 14,1±0,9 | 226±16  | 12                    | 35,0±1,6 | 561±27      | 16                                       | 50,6±3,8                   | 18   | 42,5±3,2   | 22                               | 1,33±0,10  |
| Рак III стадии                     | 14                        | 18,8±1,3 | 230±18  | 14                    | 32,3±1,9 | 395±31      | 20                                       | 58,1±4,0                   | 20   | 27,0±3,6   | 27                               | 1,56±0,12  |
| Рак IV стадии                      | 21                        | 22,4±1,9 | 238±20  | 21                    | 19,1±1,7 | 203±12      | 28                                       | 61,4±4,7                   | 22   | 20,3±1,7   | 38                               | 1,69±0,13  |
| Здоровые (контроль)                | 22                        | 11,4±1,2 | 239±12  | 22                    | 37,9±2,7 | 796±43      | 25                                       | 36,4±2,9                   | 50   | 63,3±2,1   | 30                               | 1,02±0,12  |
| Р между группами                   | 1-5                       | гр>0,05  | во всех | 1-5                   | гр>0,05  | 1-5 гр>0,05 | 1-5                                      | гр>0,05                    | 1-5  | гр<0,05    | 1-5                              | гр>0,05    |
|                                    | 2-5                       | гр>0,05  | случаях | 2-5                   | гр>0,05  | 2-5 гр>0,05 | 2-5                                      | гр<0,05                    | 2-5  | гр<0,05    | 2-5                              | гр>0,05    |
|                                    | 3-5                       | гр<0,05  | Р>0,05  | 3-5                   | гр>0,05  | 3-5 гр<0,05 | 3-5                                      | гр<0,05                    | 3-5  | гр<0,05    | 3-5                              | гр<0,05    |
|                                    | 4-5                       | гр<0,05  |         | 4-5                   | гр<0,05  | 4-5 гр<0,05 | 4-5                                      | гр<0,05                    | 4-5  | гр<0,05    | 4-5                              | гр<0,05    |

позволило установить у них наличие индивидуальных особенностей в характере и степени нарушений в различных звеньях иммунной системы.

Ленинградский санитарно-гигиенический институт

Поступила 1/IV 1983 г.

Ա. Ի. ԶԱԳԻՆԻԱՆ, Ֆ.Վ. ԲԱԼԼՅՈՒԶԵԿ, Լ. Ն. ԱՆԴՐԵԵՎԱ, Ի. Բ. ԿՈԶՄԻՆԱ-ՍՈԿՈԼՈՎԱ

ԿԱԹՆԱԿԵՂՁԻ ՔԱՂՑԿԵՂՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԻՄՈՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՍԻՍՏԵՄԱՅԻՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ

Կաթնագեղձի քաղցկեղով I—IV փուլերի հիվանդ կանանց իմունիտետի տարբեր ցուցանիշների հետազոտությունը հայտնաբերել է նրանց մոտ զգալի խախտումներ իմունային պաշտպանողականության բոլոր օղակներում: Հիվանդության զարգացման հետ մեկտեղ իմունային համակարգում զգալիորեն ավելանում են խախտումները: Սակայն խախտումների այդ «ակցենտները» իմունիտետի տարբեր օղակներում տարբեր հիվանդների համար ունեն անհատական առանձնահատկություններ:

A. I. DJAGINIAN, F. V. BALLYUZEK, L. N. ANDREEVA,  
I. B. KOZMINA-SOKOLOVA

THE SYSTEMIC STUDY OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH  
COMEDOCARCINOMA

The investigation of different indices of immunity in 223 women with comedocarcinoma of I—IV stages has discovered essential impairment in all constituents of their immunologic defence. The higher the stage of the disease the more increased are the impairments of the immunologic system. However, the nature of these impairments in the constituents of immunity has individual characteristics for different patients.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Говалло В. И. В кн.: Иммуитет к трансплантатам и опухолям. Киев, 1977, стр. 385.
2. Гриневич Ю. А. Экспер. онкол., 1982, 4, 3, стр. 40.
3. Джагинян А. И., Демченко Т. А. Вopr. онкол., 1981, 27, 6, стр. 32.
4. Зинковская Л. Н. В кн.: Вопросы трансфузиологии в клинике и эксперименте. Л., 1977, стр. 97.
5. Павлюк А. С., Петров Р. В., Ковальчук Л. В., Чередеев А. Н. Актуальные вопросы пересадки органов и тканей. М., 1978, стр. 91.
6. Петров Р. В., Ковальчук Л. В., Павлюк А. С., Цайтлер Б. В., Вельтищева Е. Ю. Иммунол., 1980, 5, стр. 67.
7. Серов А. А., Қадагидзе З. Г. Иммунол., 1982, 6, стр. 72.
8. Haskova V., Kaslik J., Riha I. et al. Z. Immun. Forsch., 1978, 154, 299.
9. Heidenreich W., Jagia K., Schnssler J. et al, Cancer, 1979, 43, 4, 1308.
10. Tanaka F., Yonemoto R. H., Waldman S. Cancer, 1979, 43, 3, 838.