

М. А. МОВСЕСЯН, Н. В. КАРАПЕТАН, Е. М. ГАРИБЯН,
С. М. МОВСЕСЯН, Д. Е. АРУТЮНЯН

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Изучено влияние сыворотки крови больных раком молочной железы на количество гемолизинообразующих и антигенсвязывающих клеток в селезенке, а также гемолизинов в сыворотке крови мышей при иммунизации их эритроцитами барана. Установлено, что сыворотка крови больных во II^б, и особенно в III и IV стадиях болезни, обладает иммунодепрессивным действием.

Иммунологические исследования в настоящее время прочно вошли в онкологическую практику. Появилось значительное количество работ, характеризующих иммунореактивность организма у больных со злокачественными опухолями. Однако не все вопросы этой проблемы исследованы в полной мере, недостаточно освещена роль сывороточных факторов в угнетении иммунореактивности больных со злокачественными опухолями, в частности при раке молочной железы (РМЖ), что послужило основанием к проведению данного исследования.

Материал и методы

Иммуносупрессивная активность сыворотки крови больных РМЖ нами изучалась как *in vitro*, так и *in vivo*. В первом случае в качестве иммунологических показателей служили реакция подавления миграции лейкоцитов (РПМЛ) и реакция подавления прилипания лейкоцитов (РППЛ) в присутствии опухолевого антигена. РПМЛ и РППЛ ставились по методике, описанной Д. К. Новиковым и В. И. Новиковой [2]. У одной и той же больной РПМЛ и РППЛ ставились в двух пробах: в среде, содержащей аутологическую сыворотку крови больной, и в среде, где аутологическая сыворотка заменялась сывороткой IV группы крови здоровых лиц.

Иммуносупрессивная активность сыворотки крови больных изучалась нами и в эксперименте на мышах линии СЗНА. В частности, исследовалось влияние сыворотки, выделенной из крови больных РМЖ, на число гемолизинообразующих (АОК) и антигенсвязывающих (розеткообразующих) клеток (РОК) в селезенке животных. С этой целью мышам внутрибрюшинно вводилось 0,4 мл сыворотки крови больных, а через 2—3 дня животных иммунизировали эритроцитами барана в дозе 5×10^8 клеток в 0,5 мл физиологического раствора. На пятый день после иммунизации мыши подвергались декапитации, после чего извлекалась селезенка. АОК были выявлены по методике Jerne, Nordin [3] (подсчет на 10^6 ядерных клеток селезенки), а РОК—по методике Zaalberg et al. [7] (подсчет на 100 клеток спленоцитов). В сыворотке крови этих мышей определялся титр гемолизинов по общепринятой обычной методике. В качестве контрольной группы аналогичные опыты и исследования проводились и с применением сыворотки крови, взятой у здоровых лиц.

С целью контроля исследования вышеуказанных показателей проводились у мышей на пятый день после иммунизации без предварительного введения сыворотки. Иммуносупрессивная активность сыворотки крови оценивалась при помощи подсчета индекса подавления антителообразующих (гемолизинообразующих) клеток ($ИП_{АОК}$) и индекса подавления гемолизинов ($ИП$ гемолизинов) по формуле:

$$ИП_{АОК} = \frac{\text{колич. АОК у мышей с введенной сывороткой}}{\text{колич. АОК у мышей без введения сыворотки}}$$

$$ИП_{\text{гемолизинов}} = \frac{\text{титр гемолизинов в опыте}}{\text{титр гемолизинов в контроле}}$$

При отсутствии иммуносупрессивной активности вводимой сыворотки показатели индекса иммунокомпетентности находились в пределах единицы с незначительными отклонениями. При положительном иммуносупрессивном эффекте эти показатели были равны 0,7 и ниже, причем чем ниже они по своей величине, тем выраженнее иммуносупрессивная активность вводимой сыворотки.

Индексы АОК и гемолизинов, равные 0,8 и выше, трактовались как отсутствие иммуносупрессивной активности испытуемой сыворотки, показатели индекса в пределах 0,7—0,6—как умеренная супрессивная активность, а при 0,5 и ниже считалось, что вводимая сыворотка обладает выраженной иммуносупрессивной активностью.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приводятся результаты изучения РПМЛ и РППЛ крови больных РМЖ и здоровых лиц.

Таблица 1
Результаты РПМЛ и РППЛ больных РМЖ в присутствии опухлеассоциированного антигена

Группы	Число обследуемых	Стадия	% положительных случаев РППЛ	% положительных случаев РПМЛ
Контрольная (здоровые лица)	100	—	8	2
Больные РМЖ	396	без учета	48	50
	215	I-II ^a	85	90
	183	II ^b , III и IV	38	25

В присутствии водно-солевого экстракта опухолевой ткани РППЛ и РПМЛ у больных РМЖ заметно подавляются. Высокий процент положительных РППЛ и РПМЛ наблюдается в крови больных в I и II^a стадиях (85 и 90% соответственно), а во II^b, III и IV стадиях процент положительных реакций резко снижается (38 и 25%). Следует отметить, что в пробах крови контрольной группы опухолевый антиген вызывал слабое торможение прилипания и миграции лейкоцитов лишь

у отдельных лиц—число положительных случаев при этом колебалось от 2 до 8%.

Возникает вопрос: не связано ли уменьшение процента положительных случаев РПМЛ и РППЛ с иммуносупрессивными сдвигами, возникающими в сыворотке крови больных в II^б, III и IV стадиях РМЖ. С целью проверки данного предположения проводились дополнительные исследования, где РППЛ и РПМЛ ставились в присутствии аутосыворотки крови больных и сыворотки крови IV группы, взятой у здоровых лиц. Кровь для этих исследований бралась только у больных РМЖ III и IV стадий. Результаты исследований приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

РПМЛ и РППЛ в присутствии аутосыворотки больных РМЖ и сыворотки IV группы крови здоровых лиц

РПМЛ (40 чел.)				РППЛ (35 чел.)			
В среде ауто-сыворотки больных		в среде сыворотки здоровых лиц		в среде ауто-сыворотки больных		в среде сыворотки здоровых лиц	
+	-	+	-	+	-	+	-
11 (27,5%)	29	28 (70%)	12	7 (25%)	28	24 (68,8%)	11

Из данных табл. 2 видно, что при замене аутологической сыворотки больных сывороткой крови здоровых лиц число положительных случаев РПМЛ и РППЛ увеличивается. Поэтому в II—IV стадиях РМЖ причину снижения процента положительных случаев РПМЛ и РППЛ надо искать в сыворотке крови самих больных. Можно предположить, что во II^б—IV стадиях РМЖ в сыворотке крови больных образуются вещества, которые препятствуют возникновению РПМЛ и РППЛ в присутствии опухолевого антигена.

При замене аутосыворотки сывороткой крови здоровых лиц не во всех случаях отрицательные РПМЛ и РППЛ переходят в положительные. Вероятно, имеет место снижение чувствительности лейкоцитов крови отдельных больных к опухолевому антигену.

Нами изучалась также роль аутосыворотки в угнетении фагоцитарной активности нейтрофилов крови больных РМЖ. С этой целью проводились исследования по следующим схемам: 1) кровь больного + суспензия стафилококков; 2) кровь здоровых лиц + суспензия стафилококков; 3) лейкоциты больного + сыворотка здоровых лиц IV группы + суспензия стафилококков; 4) лейкоциты здоровых лиц + сыворотка крови больных + суспензия стафилококков. После инкубации всех вышеуказанных проб в термостате готовились мазки на предметных стеклах и после окраски производился подсчет фагоцитарной активности нейтрофилов крови. Было установлено, что фагоцитарная активность нейтрофилов крови больных РМЖ в III и IV стадиях заметно

снижается, но в пробах, где аутосыворотка заменена сывороткой крови здоровых лиц, фагоцитарная активность нейтрофилов относительно восстанавливается, хотя и не достигает уровня здоровых лиц. Кроме того, сыворотка крови больных РМЖ в III и IV стадиях подавляет фагоцитарную активность нейтрофилов крови здоровых лиц, но при этом не достигает уровня подавления фагоцитарной активности нейтрофилов крови, наблюдаемого в пробах с аутосывороткой больных в III и IV стадиях заболевания. Таким образом, сыворотка крови у этих больных приобретает свойство подавлять фагоцитоз нейтрофилов крови.

В табл. 3 приводятся результаты влияния сыворотки крови здоровых лиц и больных РМЖ на изучаемые показатели у мышей.

Таблица 3

Иммунологические показатели у мышей после введения им сыворотки крови больных РМЖ

Сыворотка исследуемых лиц	Иммунологич. показатели у мышей		
	ИП Аок	ИП гемолизинов	РОК, %
Доноры (здоровые лица)	0,80±0,03	0,8±0,02	9,0±0,2
Больные РМЖ: I и II ^a стадии	0,75±0,05	0,7±0,03	9,0±0,1
II ^b стадия	0,55±0,04	0,5±0,1	6,0±0,8
III и IV стадии	0,35±0,02	0,3±0,01	5,0±0,5

Из данных табл. 3 следует, что человеческая сыворотка крови, введенная внутривентриально мышам, влияет на все изучаемые иммунологические показатели. Отмечается снижение количества АОК и РОК в селезенке подопытных мышей. Однако при введении сыворотки, выделенной из крови доноров, указанный эффект не выражен. Примерно аналогичные данные были получены и при введении сыворотки, выделенной из крови, взятой у больных РМЖ в I и II^a стадиях.

Количество АОК и антигенсвязывающих РОК в селезенке мышей заметно снижается при введении сыворотки крови больных во II^b стадии, а в III и IV стадиях РМЖ этот эффект становится более выраженным. Аналогичные результаты были получены и в отношении выработки гемолизинов и % РОК.

Таким образом, в сыворотке крови больных РМЖ II^b и особенно III и IV стадий заболевания появляются вещества, обладающие иммуносупрессивной активностью, что надо учитывать при планировании лечебных мероприятий.

Результаты, полученные нами, согласуются с данными ряда авторов, проводивших сходные исследования при других локализациях рака [1]. При экспериментальных исследованиях в сыворотке крови опухоленосителей были выявлены патологические кислые белки, обладающие свойством подавлять фагоцитарные реакции и реакцию бластотрансформации [4, 5]. Иммуносупрессивная активность сыворотки

крови больных РМЖ может быть обусловлена также образованием большого количества иммунных комплексов антиген-антитело в сыворотке крови [6]. На наш взгляд, реализация иммуносупрессивных свойств сыворотки крови больных РМЖ в III и IV стадиях, наблюдаемая нами, может иметь аналогичный механизм.

ОНЦ им. В. А. Фанарджяна
МЗ АрмССР

Поступила 13/IV 1987 г.

Մ. Ա. ՄՈՎՍԵՍՅԱՆ, Ն. Վ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ, Հ. Մ. ՂԱՐԻՔՅԱՆ,
Ս. Մ. ՄՈՎՍԵՍՅԱՆ, Զ. Ե. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

ԿՐԾՔԱԳԵՂՁԻ ՔԱՂՑԿԵՂՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՇԻՃՈՒԿԻ
ԻՄՈՒՆԻՏԵՏ ՃՆՇՈՂ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Կատարված հետազոտությունների արդյունքներից պարզվել է, որ կրծքազանգի քաղցկեղով հիվանդների արյան շիճուկը հիվանդության հատկապես 4-րդ փուլում ձեռք է բերում օրգանիզմի իմունառեակտիվությունը ճնշող հատկություն:

M. A. MOVSESSIAN, N. V. KARAPETIAN, H. M. GHARIBIAN,
S. M. MOVSESSIAN, D. Ye. HAROUTYUNIAN

IMMUNOSUPPRESSIVE ACTIVITY OF THE BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH COMEDOCARCINOMA

The effect of the blood serum on the quantity of the hemolysins-formating and antigen-connecting cells of the spleen of patients with comedocarcinoma, as well as hemolysins in the mice blood serum has been investigated in their immunization by sheep erythrocytes.

It is established that the blood serum of patients at the 11^b and especially at the III and IV stages of the disease has an immunosuppressive activity.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Қоростелева Т. А., Рабкова А. Т. и др. *Вопр. онкол.*, 1986, 9, с. 48.
2. Новиков Д. К., Новикова В. И. *Клеточные методы иммунодиагностики*. Минск, 1979.
3. Jerne N. A., Nordin E. A. *Science*, 1963, 140, 405.
4. Kuchroo V. A., Halliday W. J. *Immunology*, 1986, 57, 4, 545.
5. Kuwabara A. E. *Jap. J. Sci.*, 1985, 47, 1, 121.
6. Theofilopoulos A. N., Dixon F. J. *Adv. Immunology*, 1979, 28, 89.
7. Zaalberg O. B. *et al. Nature*, 1966, 210, 544.