

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ЖИТЕЛЕЙ КОПЕЙСКОГО ГОРОДСКОГО ОКРУГА С БАЗАЛЬНО- КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ

Зурочка А.В.^{1,3}, Екимова О.И.², Писклакова Т.П.³

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

² ГБУЗ «Областной дерматовенерологический диспансер № 3», г. Копейск, Россия

³ ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Резюме. Определен характер иммунного ответа, цитокин- и нитроксидазических процессов на развитие базально-клеточного рака кожи жителей промышленного региона. Множественная форма базально-клеточного рака кожи и первично-множественный рак характеризуются наличием Th2-зависимой девиации иммунного ответа, снижением цитолитического потенциала, ростом уровней EGF, TGF- β , IL-1 β , IL-4, IFN γ , лактоферрина, что определяет особую иммунную стратегию защиты при опухолевом процессе.

Ключевые слова: базально-клеточный рак кожи, первично-множественный рак, популяции лимфоцитов, апоптоз, цитокин

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-457-464>

Введение

Актуальность проблемы злокачественных новообразований кожи (ЗНОК) определяется неуклонным ростом заболеваемости, увеличением числа запущенных форм, неблагоприятной экологической ситуацией во многих регионах России [1, 2]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется прирост заболеваемости до 4-10% [3].

Особую нишу среди всех ЗНОК занимает базально-клеточный рак кожи (БКРК), который, согласно МКБ-10, относится к злокачественным эпителиальным новообразованиям кожи и шифруется С44. БКРК составляет подавляющую часть злокачественных опухолей кожи (65-90%), отличается медленным ростом, отсутствием метастазов, поздней манифестацией, что определяет его особый статус среди злокачественных новообразований кожи. Несмотря на низкий уровень летальности от данной формы рака обращают

на себя внимание высокие показатели заболеваемости во всем мире [4].

Копейский городской округ (КГО) Челябинской области — территория с развитым углехимическим комплексом промышленности. В связи с высоким уровнем заболеваемости ЗНОК в КГО создан регистр больных, на основе которого ведется изучение заболеваемости, клинических особенностей БКРК, диспансеризация, диагностика и своевременное лечение первичных и рецидивных форм БКРК.

Недостаточно изученными на сегодняшний день остаются механизмы иммунного реагирования на развитие ЗНОК и, в частности, БКРК. Указанные предпосылки послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Целью настоящего исследования явилось изучение параметров клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового статуса пациентов с базально-клеточным раком кожи и первично-множественным раком, проживающих на территории Копейского городского округа.

Авторы:

Зурочка А.В. — д.м.н., профессор, ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, г. Екатеринбург, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Екимова О.И. — врач-дерматовенеролог ГБУЗ «Областной дерматовенерологический диспансер № 3», г. Копейск, Россия

Писклакова Т.П. — д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Адрес для переписки:

Зурочка Александр Владимирович
д.м.н., профессор, ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН
454005, Россия, г. Челябинск, ул. Телевизионная, 6,
кв. 36.
Тел.: 8 (919) 307-75-98.
E-mail: v_zurochka@mail.ru

Поступила 11.03.2014
Отправлена на доработку 29.03.2014
Принята к печати 14.04.2014

© Зурочка А.В. и соавт., 2014

Материалы и методы

За период с 2001 по 2011 год на базе ГБУЗ «Областной дермато-венерологический диспансер № 3» собран канцер-регистр базально-клеточного рака кожи, содержащий информацию о 267 больных (98 [36,7%] мужчинах; 169 [63,2%] женщинах) Копейского городского округа с клинически и морфологически верифицированным базально-клеточным раком кожи. Средний возраст пациентов, включенных в регистр, составил $73,8 \pm 7,4$ года. Пациентов с единичными формами БКРК — 198 (74,1%), при этом мужчин 65 человек (66,3%), женщин 133 (78,7%), с множественными формами БКРК — 43 пациента (16,1%), из них мужчин 18 (18,3%), женщин 25 (14,7%), первично-множественный рак (ПМР) диагностирован у 26 (9,73%) пациентов — мужчин 15 (15,3%), женщин 11 (6,5%).

Анатомическая локализация и степень инвазии опухоли определялись согласно общепринятой классификации по системе TNM МАИР (1989 г.), клинико-морфологические формы по МКБ ВОЗ X пересмотра (1995 г.). От всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Вся информация о больных БКРК внесена в форму официальной статистической отчетности № 030-6/у-99 «Контрольная карта диспансерного наблюдения больного злокачественным новообразованием».

Иммунологические исследования выполнены в лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН. Отбор пациентов производился по строгим критериям: отсутствие психических заболеваний, острых инфекций, обострения соматической патологии, острых нарушений коронарного и церебрального кровообращения, травм или оперативных вмешательств, использования иммуномодуляторов и вакцин в течение последних 6 месяцев, лимфопролиферативных заболеваний и аутоиммунной патологии в анамнезе, аллергических заболеваний в стадии обострения. Контрольную группу составили 30 условно-здоровых лиц, средний возраст $65,6 \pm 4,1$ года.

Забор крови для исследований осуществлялся в стерильных условиях натощак в 8 часов утра из локтевой вены. Для оценки иммунного статуса были использованы следующие иммунологические методы: определение абсолютного числа лейкоцитов, абсолютного и относительного количества лимфоцитов и их субпопуляций с использованием моноклональных антител серии ICO производства НИИ «Препарат» (г. Нижний Новгород). Для типирования зрелых лимфоцитов и их основных популяций использовали па-

нель мышинных моноклональных антител (МКА) против соответствующих рецепторов лимфоцитов человека серии ICO: ICO-80 против CD3, ICO-86 (CD4), ICO-31 (CD8), ICO-86 (CD22), ICO-16 (CD16), ICO-105 (CD25), ICO-160 (CD95), ICO166 (CD45RA), ICO-92 (CD71), ICO-1 (HLA-DR) соответственно. Для детекции апоптоза лимфоцитов использовали метод суправитальной окраски клеток ядерным флюоресцирующим красителем Hoechst 33342 с последующим морфологическим учетом на микроскопе ЛЮАМ-АИ1 при длине возбуждения 360 нм и эмиссии 470 нм. Подсчитывали процент лимфоцитов, имеющих выраженную фрагментацию хроматина [6]. В сыворотке крови проводили измерение концентраций иммуноглобулинов (Ig) А, М, G с помощью иммуноферментных тест-систем ООО «Хема» (Москва). Общую гемолитическую активность комплемента определяли по 50% гемолизу (CH50) согласно методу [5]. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — по стандартной методике, используя 3% и 4% рабочий раствор полиэтиленгликоля. Количество цитокинов определяли с помощью непрямого иммуноферментного анализа: уровень эпителиального фактора роста (EGF, пг/мл) тест-системой BCM Diagnostics, трансформирующего фактора роста — β (TGF- β , пг/мл) (Invitrogen Corporation, Camarillo, CA); интерлейкина-1 β (IL-1 β , пг/мл), интерлейкина-4 (IL-4, пг/мл), интерферона- γ (IFN γ , пг/мл), лактоферрина (нг/мл) с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Статистическая обработка проводилась в рамках пакета программ «Statistica for Windows vers 6.0». Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Сопоставимость сформированных групп оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

По данным канцер-регистра, подавляющее большинство опухолевых элементов в общей группе пациентов с БКРК находилось в стадии T1N0M0, однако среди мужчин стадия T2N0M0 встречалась в 2,3 раза чаще, чем среди женщин, что связано с более поздним обращением мужчин за медицинской помощью, возможно, вследствие низкой критичности к своей внешности и плохой осведомленности о подобного рода заболеваниях. По одному человеку среди мужчин и женщин выявлена T3N0M0 стадия процесса. Для всех стадий развития опухолевого образования отмечено полное отсутствие регионарного и отдаленного

метастазирования и реакции лимфоузлов, что характерно для БКРК. Синхронное появление элементов опухоли при множественном БКРК обнаружено у 12 человек, что составило 27,9% пациентов, метакронное — у 22 человек (51,1%), синхронно-метакронное — у 9 (20,9%) пациентов. Диапазон временного интервала появления базалиом составил от 6 месяцев до 28 лет.

Понятие первично-множественный рак (ПМР) введено в классификацию отечественными онкологами и применяется в случаях сочетанного развития базально-клеточного рака кожи со злокачественными новообразованиями других органов. Средний возраст появления БКРК у больных ПМР при единичных формах БКРК составил $68,2 \pm 2,1$ года, при множественных — $67,9 \pm 5,1$ года. БКРК может возникать ранее или позднее рака иной локализации, т.е. метакронно, или возникать одновременно с внекожным опухолевым процессом, т.е. синхронно. Возможен вариант синхронно-метакронного появления опухолевых элементов на коже, в случаях множественных очагов БКРК. В подавляющем большинстве случаев 23 (88,4%) возникновение первого элемента БКР кожи следовало за появлением злокачественного новообразования другой локализации в среднем через 96 месяцев после появления ЗНО (у мужчин через 70,2 месяца, у женщин — через 109,6 месяцев. В остальных случаях ЗНО иной локализации (у 2 мужчин и одной женщины) возникало в среднем через 65,6 месяцев. Среди женщин с ПМР чаще всего наблюдалось сочетание с ЗНО репродуктивной системы и молочных желез, у мужчин — с ЗНО желудочно-кишечного тракта. Множественные базалиомы у пациентов с ПМР имели место у 6 пациентов, что составило 23%.

Иммунный статус определен у 75 пациентов с верифицированным диагнозом БКРК из числа первичных пациентов, средний возраст которых составил $74,2 \pm 4,8$ года. Первую группу составили 54 чел. с единичными формами БКРК, вторую — 14 пациентов с множественными формами БКРК, в третью группу вошли 7 пациентов с ПМР.

В таблице 1 представлен популяционный, субпопуляционный спектр лимфоцитов, показатели позитивной и негативной активации и апоптоза иммуноцитов пациентов с единичным, множественным БКРК и ПМР.

Изучение популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов пациентов с единичным, множественным БКРК и ПМР показало ряд важных отличий (см. табл. 1). Наибольшее количество изменений выявлено у пациентов с первично-множественным раком. Так, у па-

циентов с ПМР со стороны основных клеточных популяций иммунных клеток выявлено повышение в циркуляции относительного и абсолютного числа $CD3^+$ (Т-лимфоцитов) в сравнении с контрольной группой и другими группами пациентов с БКРК. При данной форме установлено значительное повышение количества $CD4^+$ (Т-хелперной) популяции клеток при параллельном снижении абсолютного числа Т-цитотоксических лимфоцитов, однако значимых изменений иммунорегуляторного индекса $CD4/CD8$ нами не зафиксировано. Такое соотношение клеточных популяций может быть связано с резко поляризованным Th2-типом иммунного ответа на опухолевый антиген. Однако, следует учитывать, что при инфекционной или опухолевой патологии может наблюдаться миграция Т-цитотоксических лимфоцитов в очаг, а в периферической крови обнаруживаться снижение данной популяции клеток. Пациенты с единичными и множественными формами БКРК не имели различий в численности как хелперной, так и цитотоксической популяции иммунных клеток в сравнении между собой и группой контроля. У пациентов с первично-множественным раком зафиксировано максимально высокое абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов ($CD22^+$) в циркуляции, что может свидетельствовать об активации В-лимфопоэза, интенсивности процессов антителообразования и антигенпрезентации при опухолевом процессе.

Во всех группах больных БКРК, вне зависимости от характера процесса, установлено повышение относительного и абсолютного числа лимфоцитов «наивного фенотипа» $CD45RA^+$ в сравнении с контрольной группой, что указывает на усиление процессов тимической миграции иммуноцитов в циркуляцию. Оценка уровней клеток с маркерами ранней и поздней позитивной активации показала, что при множественном БКРК и ПМР в периферической крови достоверно повышаются уровни (как относительные, так и абсолютные) иммуноцитов, несущих маркер ранней активации ($CD25^+$), являющийся также и рецептором к IL-2, основному ростковому фактору для Т-лимфоцитов, чем отчасти можно объяснить и увеличение непримированных Т-лимфоцитов, а также клеток с рецептором к трансферрину ($CD71^+$), которые относят к факторам поздней позитивной активации иммунных клеток. Повышение к крови общей популяции Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, а также лимфоцитов с маркерами ранней и поздней позитивной активации может расцениваться как включение адаптивного иммунного ответа на опухолевые антигены.

ТАБЛИЦА 1. СПЕКТР ЛИМФОЦИТОВ И ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВАЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ БКРК И ПМР (M±m)

Показатели		Группа 1 Единичный БКРК N = 54	Группа 2 Множественный БКРК N = 14	Группа 3 ПМР N = 7	Группа 4 Контрольная N = 30	p (U-test)
Лейкоциты	%	5,58±0,36	4,8±0,27	4,5±0,29	4,6±0,50	
Лимфоциты	%	29,4±1,25	33,9±2,1	30,3±3,4	33,1±1,4	
Лимфоциты	абс.	1,51±0,11	1,9±0,2	1,4±0,13	1,7±0,18	
CD3	%	60,07±1,4	62,8±1,4	66,2±3,7	62,8±0,8	0,003 ₁₋₃
	абс.	0,69±0,03	0,7±0,02	0,98±0,05	0,74±0,01	0,002 ₁₋₃ 0,006 ₂₋₃ 0,02 ₃₋₄
CD4	%	34,6±0,64	36,2±0,65	36,4±0,52	36,5±0,50	0,03 ₁₋₃
	абс.	0,50±0,03	0,53±0,04	0,64±0,04	0,54±0,06	0,02 ₁₋₃
CD8	%	22,8±0,38	23,6±0,47	23,5±0,53	24,7±0,4	
	абс.	0,38±0,01	0,36±0,02	0,30±0,02	0,34±0,01	0,04 ₁₋₃
CD4/CD8		1,49±0,02	1,54±0,02	1,51±0,04	1,61±0,06	0,04 ₁₋₄
CD22	%	20,4±0,7	20,7±0,6	22,3±1,07	18,05±2,3	0,03 ₃₋₄
	абс.	0,34±0,02	0,32±0,02	0,37±0,05	0,31±0,96	0,06 ₂₋₃ 0,01 ₃₋₄
CD16	%	17,0±0,48	18,5±1,9	18,6±0,78	14,5±1,9	0,01 ₂₋₄ 0,005 ₃₋₄
	абс.	0,28±0,01	0,26±0,01	0,27±0,01	0,20±0,01	0,02 ₂₋₄ 0,01 ₃₋₄
CD25	%	14,07±0,7	13,8±0,48	16,9±0,41	12,24±1,7	0,005 ₂₋₃ 0,01 ₁₋₃ 0,01 ₃₋₄
	абс.	0,19±0,02	0,18±0,01	0,24±0,01	0,17±0,002	0,005 ₂₋₃ 0,01 ₁₋₃ 0,01 ₃₋₄
CD71	%	17,0±0,67	16,3±0,68	19,5±0,7	16,6±0,76	0,01 ₂₋₃
	абс.	0,28±0,02	0,24±0,01	0,21±0,02	0,24±0,02	0,03 ₁₋₃
HLA-DR	%	20,8±0,49	21,0±0,67	24,6±0,7	21,8±0,06	0,003 ₁₋₃ 0,002 ₂₋₃ 0,01 ₃₋₄
	абс.	0,35±0,02	0,33±0,02	0,28±0,02	0,30±0,03	0,04 ₁₋₃
CD95	%	12,5±0,63	10,6±0,46	12,6±0,81	11,1±0,27	0,03 ₂₋₃
	абс.	0,20±0,01	0,18±0,02	0,15±0,01	0,15±0,02	0,001 ₁₋₃ 0,01 ₁₋₄
CD45RA	%	27,4±0,85	27,3±0,7	29,7±0,8	27,7±1,5	
	абс.	0,46±0,03	0,44±0,03	0,46±0,04	0,38±0,04	0,001 ₁₋₄ 0,02 ₂₋₄ 0,01 ₃₋₄
Апоптоз	%	5,6±0,9	5,5±0,6	5,6±0,5	6,2±0,45	
	абс.	0,09±0,01	0,09±0,01	0,05±0,008	0,15±0,001	0,002 ₁₋₄ 0,01 ₂₋₄ 0,01 ₃₋₄

С позиций участия врожденного звена иммунной системы следует отметить увеличение в системном кровотоке уровня натуральных киллеров (NK⁺), максимально выраженного в группах пациентов с множественными формами БКРК и ПМР в сравнении с контрольной группой, свидетельствующее об активации врожденных механизмов защиты организма, ярче выраженных в условиях множественного агрессивного процесса, чем при единичных формах. Параллельно в группе пациентов с ПМР наблюдается рост в циркуляции иммуноцитов с молекулами гистосовместимости на мембране подтипа HLA-DR⁺, что указывает на интенсификацию процессов презентации опухолевых антигенов клеткам адаптивного иммунитета.

При изучении количества иммуноцитов, несущих на мембране рецепторы отвечающие за проведение внутрь клетки специфического апоптогенного сигнала (CD95⁺/Fas) отмечено достоверно высокое абсолютное количество таких клеток в кровотоке в группе пациентов с единичными формами БКРК в сравнении с 3 и 4 группами, однако процентное количество CD95⁺ позитивных клеток было минимальным во 2 группе пациентов с множественными формами БКРК и достоверно отличалось только с 3 группой (ПМР).

Данную неоднозначную картину распределения клеток с маркерами негативной активации нельзя объяснить лишь различием форм БКРК, не исключено, что при множественной форме БКРК и первично-множественном раке происходит массивное слушивание CD95⁺ рецепторов с мембраны клетки, с целью пролонгации времени жизни иммунных клеток в условиях опухолевого процесса. Об этом свидетельствует и абсолютное снижение в крови иммуноцитов с морфологическими признаками фрагментации

ядра (апоптоза) во всех группах больных БКРК. Далее нами изучены показатели гуморального компартмента иммунной системы у пациентов с разными формами БКРК и ПМР. Результаты представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, во всех исследуемых группах пациентов с БКРК отсутствуют различия по показателю общей активности системы комплемента (CH50), отражающего работу врожденных механизмов защиты между собой и группой контроля, также нет достоверных различий в уровнях иммуноглобулинов класса М и G, при параллельном активном синтезе антител класса А в группе пациентов ПМР, в сравнении с контрольной группой. В этой же группе оказался повышенным и уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), что достаточно закономерно в условиях усиленного антителообразования. Можно предположить, что отсутствие достоверных изменений параметров гуморального иммунитета при множественных формах в сравнении с единичными, что указывает на универсальность реагирования гуморальных систем на опухолевый рост в этих условиях. Исключение составляет ПМР, при котором имеются специфические различия показателей как клеточного, так и гуморального звена иммунной системы, что позволяет рассматривать первично-множественный рак как особую разновидность БКРК, имеющую характерные иммунологические признаки.

В таблице 3 представлены уровни цитокинов в зависимости от формы БКРК и ПМР.

Установлены (см. таблицу 3) характерные особенности цитокинергических процессов иммуноцитов в зависимости от формы БКРК. Зафиксирован достоверный рост уровня IFN γ у пациентов с единичной, множественной базалиомой и ПМР в сравнении с контрольной группой. В 1, 2 группах имело место повышение уров-

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПАЦИЕНТОВ С БКРК И ПМР (M \pm m)

Показатели	Группа 1 Единичный БКРК N = 54	Группа 2 Множественный БКРК N = 14	Группа 3 ПМР N = 7	Группа 4 Контрольная N = 30	p (U-test)
CH50	74,3 \pm 2,4	66,4 \pm 1,2	72,4 \pm 1,2	70,1 \pm 1,6	
IgA	1,4 \pm 0,02	1,5 \pm 0,03	1,7 \pm 0,004	1,3 \pm 0,02	0,02 ₃₋₄
IgG	12,3 \pm 3,2	13,2 \pm 2,2	10,3 \pm 0,01	12,2 \pm 0,02	
IgM	1,7 \pm 0,02	1,8 \pm 0,03	2,0 \pm 0,02	1,3 \pm 0,02	
ЦИК (кол-во)	42,4 \pm 3,4	56,6 \pm 4,5	68,3 \pm 3,3	55,3 \pm 2,9	0,01 ₁₋₃ 0,03 ₂₋₃ 0,001 ₃₋₄
ЦИК (размеры)	1,2 \pm 0,03	1,07 \pm 0,02	1,0 \pm 0,03	1,1 \pm 0,02	

ТАБЛИЦА 3. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГУЛЯТОРНЫХ И РОСТКОВЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЕДИНИЧНОМ И МНОЖЕСТВЕННОМ БКРК И ПМР (M±m)

Показатели	Группа 1 Единичный БКРК N=54	Группа 2 Множественный БКРК N=14	Группа 3 ПМР N=7	Группа 4 Контрольная N=30	P (U-test)
IFN γ	48,4±4,4	45,0±4,7	37,7±3,2	23,3±3,03	0,01 ₁₋₄ 0,002 ₂₋₄ 0,03 ₃₋₄
IL-1 β	17,9±1,9	42,4±3,3	56,5±2,4	11,5±2,4	0,03 ₁₋₂ 0,001 ₁₋₃ 0,02 ₃₋₄ 0,04 ₂₋₄
EGF	86,5±9,3	148,6±5,9	163,8±3,5	24,2±11,2	0,03 ₁₋₄ 0,001 ₂₋₄ 0,02 ₃₋₄
LF	938,7±98,3	1339,0±148,9	1411,1±120,1	566,3±96,3	0,003 ₁₋₄ 0,001 ₂₋₄ 0,02 ₃₋₄
IL-4	14,7±2,8	17,8±1,8	10,1±5,0	10,5±1,0	0,025 _{1-4,3} 0,001 _{2-4,3}
TGF- β	44,0±9,15	38,2±7,4	124,4±28,7	34,9±12,1	0,02 ₃₋₁
IFN γ /IL-4	1,12±0,3	2,6±0,13	3,8±0,1	1,8±0,6	0,022 ₁₋₃ 0,001 ₂₋₄ 0,003 ₃₋₄

ня IL-4 в сравнении с 3 группой пациентов с ПМР и контрольной группой, уровень IL-4 у пациентов с ПМР, напротив, оказался самым минимальным среди изучаемых групп. В этой группе был самым высоким, и достоверно отличающимся от всех остальных групп коэффициент соотношения IFN γ /IL-4, показывающий функциональную девиацию иммунного ответа со стороны Th1/Th2 лимфоцитов. Таким образом, можно заключить, что при первично-множественной форме БКРК имеет место функциональная девиация иммунного ответа в сторону Th1-лимфоцитов, являющихся основными продуцентами IFN γ . Тем не менее, следует учитывать, что особенностью биосинтеза лимфокинов на локальном и/или системном уровне является антигенная стимуляция лимфоцитов, приводящая к индукции энхансерных последовательностей регуляторных участков генов. Нередко индукторами выработки цитокина и экспрессии его рецептора являются одни и те же факторы, к которым могут относиться и опухолевые антигены, поэтому низкие концентрации IL-4 в системной циркуляции могут являться следствием его локального дей-

ствия в очаге патологического процесса, поэтому о четкой девиации иммунного ответа по уровню циркулирующих цитокинов говорить достаточно сложно, несмотря на то, что именно в этой группе отмечено увеличение в системном кровотоке пула Т-хелперов. Кроме того, в группах пациентов с множественной БКРК и ПМР зафиксирован рост уровня IL-1 β , в сравнении с контрольной и 1 группой с единичной базалиомой, который также способен усиливать продукцию IL-4 посредством аффинного связывания с комплементарными рецепторами, экспрессированными на мембране Th2-лимфоцитов. Причинами формирования множественного БКРК или ПМР может являться снижение противоопухолевой защиты, связанной с нарушением контроля цитотоксических реакций Th1-лимфоцитов. В таком случае антагонисты Th1-клеток могут выступать в роли супрессоров цитолитических реакций в отношении опухолевых антигенов. Иногда частично роль Th2-лимфоцитов берут на себя сами опухолевые клетки, вырабатывая цитокины, являющиеся характерными продуктами Th2-клеток: IL-4 и IL-10.

В сыворотке пациентов с множественной и ПМР формами базалиомы нами обнаружено повышение концентрации лактоферрина (фактора бактерицидности нейтрофилов), что также может свидетельствовать об активации нейтрофилов, относящихся к факторам врожденного иммунитета в условиях опухолевого роста. Обширное рецепторное мембранное поле нейтрофилов позволяет им занимать одну из координирующих ролей в регуляции противоопухолевых механизмов защиты.

Количественные изменения уровней ростковых факторов TGF- β и EGF обнаружены нами в группах с множественной формой БКРК и в группе ПМР. Уровень эпителиального фактора роста, косвенно связанного с иммунной системой, был максимальным в группе с ПМР и группе пациентов с множественной базалиомой, его рост в общей циркуляции может служить маркером прогрессии заболевания, тогда как при единичной форме БКРК его уровень был сопоставим с контрольной группой. Параллельно нами отмечено максимально высокое количество TGF- β в группе пациентов с ПМР, секреция которого, возможно, обусловлена как продукцией клеток иммунной системы, так и клеток злокачественных опухолей. Оказывая разнообразное влияние на функции иммунной системы, он выступает в качестве мощного фактора супрессии воспалительной реакции, подавляя синтез

провоспалительных цитокинов, формирование Т-цитотоксических клеток, предупреждает ауто-иммунные реакции, что, возможно, способствует росту злокачественных клеток.

Таким образом, согласно проведенным исследованиям, показано, что при первично-множественном раке, вне зависимости от предположительно индуцирующего фактора, имеет место Th2-зависимая девиация иммунного ответа на фоне снижения числа иммуноцитов, обладающих цитолитическими свойствами (CD8⁺ и NK⁺), что приводит к подавлению цитолитических реакций и возможной прогрессии онкозаболевания, вследствие развития феномена энхансинга опухолевого роста. Гуморальный ответ и цитокинергическая активность клеток иммунной системы оказались более выраженными при ПМР форме в виде роста уровня IgA, ЦИК, роста всех изучаемых нами цитокинов, за исключением IL-4, уровень которого в этой группе оказался минимальным, повышением индекса IFN γ /IL-4, при этом в других группах уровень IL-4, напротив, был повышенным.

Выбор иммунной стратегии защиты против опухолевой экспансии является исключительно важным моментом в реализации противоопухолевого иммунитета, поскольку неадекватность выбора типа иммунного ответа приводит к неэффективности защиты.

Список литературы / References

1. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В. Дерматоонкология. М.: Медицина для всех, 2005. 872 с. [Galil-Ogly G.A., Molochkov V.A., Sergeev Yu.V. *Dermatoonkologiya* [Dermatooncology]. Moscow: Medicine for all, 2005. 872 p.]
2. Молочков В.А., Королева Л.П., Хлебникова А.Н. К однокурсовой интерферонотерапии поверхностной и нодулярной форм базалиомы // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. № 4. С. 11-12. [Molochkov V.A., Koroleva L.P., Hlebnikova A.N. K odnokursovoy interferonoterapii poverkhnostnoy i nodulyarnoy form bazaliomy [To interferon one course therapy superficial and nodular basal cell carcinoma forms]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* = *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2007, no. 4, pp. 11-12].
3. Снарская Е.С. Особенности ангиогенеза различных форм базально-клеточного рака кожи // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2007. № 4. С. 4-7. [Snarskaya E.S. Osobennosti angiogeneza razlichnykh form bazal'no-kletochnogo raka kozhi [Features of angiogenesis various forms of basal cell skin cancer]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* = *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2007, no. 4, pp. 4-7].
4. Королева Л.П., Молочков В.А., Хлебникова А.Н. К эффективности околоопухолевой и внутриопухолевой интерферонотерапии базалиом // Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2007. № 5. С. 54-58. [Koroleva L.P., Molochkov V.A., Hlebnikova A.N. K effektivnosti okoloopukholevoy i vnutriopukholevoy interferonoterapii bazaliom [On efficiency and intratumoral IFN okoloopukholevoy basaliomas]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* = *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2007, no. 5, pp. 54-58].
5. Резникова, Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. М.: Медицина, 1967. 300 с. [Reznikova L.S. *Komplement i ego znachenie v immunologicheskikh reaktsiyakh* [Complement and its importance in immunological reactions]. Moscow: Medicine, 1967. 300 p.]
6. Vermes I., Haanen C., Reutelingspreger C. Flow cytometry of apoptotic cell death. *J. Immunol. Methods*, 2000, Vol. 243, no. 1-2, pp. 167-190.

CHARACTERISTICS OF IMMUNE HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH BASAL CELL SKIN CANCER FROM KOPEYSK URBAN DISTRICT

Zurochka A.V.^{a,c}, Ekimova O.I.^b, Pisklakova T.P.^c

^a *Institute of Immunology and Physiology, Russian Academy of Sciences, Ural Branch, Ekaterinburg, Russian Federation*

^b *Regional Dermatovenereological Health Center No 3, Kopeysk, Russian Federation*

^c *South Ural State National Research University, Cheliabinsk, Russian Federation*

Abstract. Patterns of immune response, cytokine- and NO-ergic mechanisms and their role in the development of basal-cell skin cancer were evaluated in population of an industrialized region. Multiple forms of basal-cell skin cancer and primary multiple cancer were characterized by the evidence of Th2-dependent imbalance of immune response, decreased cytolytic potential, increase of EGF, TGF- β , IL-1 β , IL-4, IFN γ , lactoferrin levels, thus suggesting a particular immune defense strategy in malignant growth. (*Med. Immunol., 2014, vol. 16, N 5, pp 457-464*)

Keywords: basal-cell skin cancer, multiple primary cancer, lymphocyte subsets, apoptosis, cytokine profile

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-457-464>

Authors:

Zurochka A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Institute of Immunology and Physiology, Russian Academy of Sciences, Ural Branch, Ekaterinburg, Russian Federation

Ekimova O.I., Dermato-venereologist, Regional Dermatovenereological Health Center No 3, Kopeysk, Russian Federation

Pisklakova T.P., PhD, MD (Medicine), Professor, South Ural State National Research University, Cheliabinsk, Russian Federation

Address for correspondence:

Zurochka Alexander V.

PhD, MD, Professor, Institute of Immunology and Physiology, Russian Academy of Sciences, Ural Branch

454005, Russian Federation, Chelyabinsk,

Televisionnaya str., 6, apt 36.

Phone: 7 (919) 307-75-98.

E-mail: v_zurochka@mail.ru

Received 11.03.2014

Revision received 29.03.2014

Accepted 14.04.2014