

ДИСБАЛАНС Т-КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РАЗВИТИИ ПОЗДНИХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛЕГКИХ И ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

©2018 г. Т. Ю. Мушкарина*, Е. Г. Кузьмина, Т. В. Константинова,
В. Г. Курасова, Н. П. Сироткина

*E-mail: jeweltany@gmail.com

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Обнинск, Россия

Качество жизни больных после лечения злокачественных новообразований представляет собой актуальную проблему из-за развития осложнений, в том числе лучевых повреждений. Понимание природы иммунных нарушений при их формировании проясняет пути поиска и обоснования использования эффективных иммунокорректирующих мероприятий. Целью научного исследования было оценить нарушения иммунитета пациентов с лучевыми повреждениями легких и органов малого таза. Полученные результаты показывают, что при развитии лучевых повреждений наблюдается нарушение функционирования неспецифического иммунитета (гиперактивация и повышение фагоцитоза), дисрегуляция специфического иммунитета, заключающаяся в снижении противоопухолевого Т-клеточного иммунитета и усилении гуморальных реакций, повышающих частоту развития аутоиммунных и аллергических заболеваний. Причем при ЛПЛ дисбаланс проявляется сильнее, чем при ЛПОМТ.

Ключевые слова: лучевые повреждения легких и органов малого таза, нарушения иммунитета

DOI: 10.31857/S102872210002649-8

Авторы:

Мушкарина Т. Ю., н.с. лаборатории клинической иммунологии МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

Кузьмина Е. Г., к.б.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

Константинова Т. В., н.с. лаборатории клинической иммунологии МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

Курасова В. Г., н.с. лаборатории клинической иммунологии МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

Сироткина Н. П., н.с. лаборатории клинической иммунологии МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия.

Введение. Лучевая терапия является одним из основных методов лечения рака и применяется у 50–70% онкологических больных, как в самостоятельном виде, так и в комбинации с химиотерапевтическим и хирургическим методами терапии. Достижение максимального повреждения и гибели опухолевых клеток часто осложняется развитием лучевых повреждений вследствие лучевой нагрузки на здоровые ткани, что значительно снижает качество жизни

больных. Многофакторный патогенез лучевых осложнений изучен недостаточно. На формирование повреждений тканей оказывают влияние процессы репарации, регенерации, репопуляции, обеспечивающие поддержание гомеостаза и защиту молекулярных, клеточных и тканевых структур. Поэтому остро актуально выяснение роли нарушений, происходящих при развитии лучевых повреждений в ведущих функциональных системах организма на разных уровнях их организации. Имеются основания полагать, что важная роль в формировании указанной патологии принадлежит исходным сдвигам в многокомпонентной системе иммунитета, а также возникающим после проведения лучевой и комбинированной терапии [1, 2, 3]. Понимание основных иммунных отклонений при развитии лучевых повреждений создает базу для поиска новых подходов для реабилитации данной группы больных и обоснования использования эффективных иммунокорректирующих мероприятий.

Цель исследования: изучение особенностей иммунного статуса у пациентов с поздними лучевыми повреждениями после лучевой терапии

рака легких, молочной железы, лимфомы Ходжкина, рака шейки матки.

Материалы и методы. Проанализированы иммунограммы 65 пациентов с лучевыми повреждениями органов малого таза, ЛПОМТ (ректиты, энтероколиты, циститы) и 45 пациентов с лучевыми повреждениями легких, ЛПЛ (пневмофиброзы) по 26 параметрам. Оценивали относительное количество Т-, В-, НК-клеток по экспрессии мембранных маркеров CD3⁺, CD19⁺, CD16⁺56⁺; субпопуляций Т-лимфоцитов по CD4⁺, CD8⁺ маркерам; активированные лимфоциты и Т-клетки по экспрессии HLA-DR⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD95⁺, CD4⁺CD95⁺. Для подсчета абсолютного количества клеток был использован непрямой двухплатформенный метод. Также определяли: пролиферацию лимфоцитов, индуцированную ФГА (РБТЛ); иммуноглобулины М, G, А классов сыворотки крови; показатели фагоцитоза. Оценка иммунного статуса проводилась перед началом лечения ЛПОМТ в среднем через 4 года после комбинированного лечения рака шейки матки (суммарная очаговая доза, СОД, в среднем 77 Гр) и перед началом лечения ЛПЛ в среднем через 7 лет после комбинированного лечения рака легкого (СОД – 70 Гр), молочной железы (СОД – 50 Гр), лимфомы Ходжкина (СОД – 30 Гр). Контрольная группа – результаты по клинико-лабораторным данным 100 практически здоровых людей. Для межгруппового сравнения средних показателей использован t-критерий Стьюдента, статистическая обработка проведена в программе «STATISTICA 8.0».

Результаты. Анализ данных выявил, что в иммунном статусе пациентов с ЛПЛ чаще выявляется лейкоцитоз и среднее групповое значение статистически значимо превышает референсную величину ($7,1 \cdot 10^9$ кл/л), в то время как при ЛПОМТ чаще отмечается лейкопения ($5,3 \cdot 10^9$ кл/л) против $6,0 \cdot 10^9$ кл/л в норме. У пациентов с ЛПЛ значимые отклонения от нормы отмечены практически во всех звеньях иммунитета: их больше по сравнению с ЛПОМТ (по 23 показателям против 14). Общим является снижение уровня лимфоцитов, угнетение Т-клеточного иммунитета, преимущественно за счет снижения Т-хелперной субпопуляции, снижение пролиферации Т-лимфоцитов, индуцированной митогеном ФГА. В обеих группах наблюдается повышение количества активированных лимфоцитов (31/19% vs 13% в контроле) и активированных Т-лимфоцитов (16/9% vs 6%

в контроле), возможно за счет нарушения костимуляции. Активация Т-клеток соотносится с повышением уровня спонтанной пролиферации лимфоцитов, также более высокой при ЛПЛ.

В обеих группах реакции гуморального иммунитета усилены за счет повышения процентного числа В-лимфоцитов (11,0/9,4% vs 8,0% норма). Причем при ЛПЛ проявления острой и хронической активации В-клеток выражены сильнее (повышены также иммуноглобулины М и G классов 1,8 г/л vs 1,6 г/л; 15,6 г/л vs 13,4 г/л в норме). В обеих группах увеличено число фагоцитирующих клеток (74/74% vs 70%).

Обсуждение/выводы. При развитии лучевых повреждений наблюдается нарушение функционирования неспецифического иммунитета (гиперактивация и повышение фагоцитоза) и выраженная дисрегуляция специфического иммунитета, заключающаяся в снижении противоопухолевого Т-клеточного иммунитета и усилении гуморальных реакций, повышающих частоту развития аутоиммунных и аллергических заболеваний. Причем при ЛПЛ дисбаланс проявляется сильнее, чем при ЛПОМТ. Для уточнения большей степени угнетения клеточного иммунитета при ЛПЛ должно быть учтено влияние подведенных доз при лечении различных нозологий, зон облучения, а также попадание и объем облучения костного мозга и тимуса. Полученные результаты обосновывают необходимость использования корректирующей терапии для иммунореабилитации пациентов [4]. Причем проводить ее следует, возможно, не только при реабилитации пациентов с уже развившимися лучевыми повреждениями, но и с профилактической целью во время лечения основного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Do N. L., Nagle D., Poylin V. Y. Radiation proctitis: current strategies in management // Gastroenterol. Res. Pract / ID:917941. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–9.
2. Otani K., Seo Y. and Ogawa K. Radiation-induced organizing pneumonia: a characteristic disease that requires symptom-oriented management // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 281–289.
3. Сычева И. В., Пасов В. В. Лучевые повреждения органов малого таза после лечения ранних стадий рака предстательной железы (обзор литературы). Радиация и риск. 2014. Том 23. № 4, С. 99–115. [Sycheva I. V., Pasov V. V. Treatment of radiation-induced damage to pelvic organs following radiation therapy of early-stage prostate cancer (literature review) // Radiation and Risk. – 2014. – Vol. 23, № 4. – P. 99–115].

4. *Мушкарина Т. Ю., Кузьмина Е. Г.* Вклад регуляторных Т-клеток в отклонения работы иммунной системы при лучевых пневмофиброзах. Радиация и организм: материалы научно-практической конференции. Обнинск: МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016. С. 89–91. [*Mushkarina T. Yu., Kuzmina E. G.* Regulatory T-cells have an effect in the deflection of the immune system in radiation pneumofibrosis // Radiation and the organism: materials of the scientific-practical conference. Obninsk: A. Tsyb MRRC. – 2016. – P. 89–91].

**DISBALANCE OF T-CELL AND OF HUMORAL IMMUNITY
IN THE DEVELOPMENT OF RADIATION DAMAGE
TO LUNGS AND PELVIC ORGANS**

© 2018 **T. Yu. Mushkarina*, E. G. Kuzmina, T. V. Konstantinova,
V. G. Kurasova, N. P. Sirotkina**

*E-mail: jeweltany@gmail.com

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC), Obninsk, Russia

Quality of life of patients after treatment of malignant neoplasms is a problem of great concern due to the possible development of complications including radiation damage. Understanding the origin of dysimmunity at the time of radiation damage forming, facilitates search for and justification of using immunocorrecting measures. Aim of scientific research was to estimate dysimmunity in patients with radiation damage to lungs and pelvic organs. Obtained results show that radiation damage develops in the presence of non-specific immunity functional failure (hyperactivation, increased phagocytosis), dysregulation of specific immunity expressed as lowering of cell and humoral antitumor T-cell immunity and rise of humoral reactions, increasing the frequency of autoimmune and of allergic disorders. It should be stressed that disproportion is more pronounced in patients with radiation damage to lungs.

Key words: radiation damage to lungs and pelvic organs, immune system disorders

Authors:

Mushkarina T. Yu., ✉ Researcher assistant, Laboratory of Clinical Immunology, A. Tsyb MRRC – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC), Obninsk, Russia;
E-mail: jeweltany@gmail.com;

Kuzmina E. G., PhD, Head of the Laboratory of Clinical Immunology, A. Tsyb MRRC – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC), Obninsk, Russia;

Konstantinova T. V., Researcher assistant, Laboratory of Clinical Immunology, A. Tsyb MRRC – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC), Obninsk, Russia;

Kurasova V. G., Researcher assistant, Laboratory of Clinical Immunology, A. Tsyb MRRC – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC), Obninsk, Russia;

Sirotkina N. P., Researcher assistant, Laboratory of Clinical Immunology, A. Tsyb MRRC – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC), Obninsk, Russia.