

ISSN 2091-5853

ЎЗБЕКИСТОН RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI



JURNALI

**NAZARIY
VA
KLINIK
TIBBIYOT**

4 2022

ЖУРНАЛ

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ
и КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

ВИРУСОЛОГИЯ

- Ибадова Г.А., Мусабаяв Э.И., Ражабов И.Б., Кадырова Н.Э., Каримов Д.А., Байназаров М.М., Мардонова Х.А. Отечественный препарат рутан и его возможности при лечении COVID-19 у детей
- Исмаилов С.И., Бахритдинов Ф.Ш., Маткаримов З.Т., Собиров Ж.Г., Азимова М.Т., Махмудов К.О., Ахмедов А.Р., Абдугафуров З.У., Саатова У. М., Рустамов М.О., Уринов Ж.Б., Комилова Д.Н., Элмурадова Н.Б. Встречаемость новой коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию почки в период пандемии в Узбекистане
- Камалов З.С., Файзуллаев Х.Н. Особенности продукции некоторых цитокинов при сочетанных HBV/HCV ИНВВ/HDV гепатитах с исходом в цирроз печени
- Розумбетов Р.Ж., Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Талипова А.А., Рахимжонов А.А., Ашурова Ф.К., Акбаров У.С., Каримова Д.С., Ханова Х.Н., Жангаворов А.Ж. Корреляция клинических и лабораторных показателей больных COVID-19 в Узбекистане

ОНКОЛОГИЯ

- Бойко Е.В., Джанклич С.М., Хасанов Ш.Т. Роль микроокружения в формировании раковых клеток при почечно-клеточном раке
- Бойко Е.В., Джанклич С.М., Хасанов Ш.Т. Эпидемиология рака почки в Узбекистане
- Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Воронин Д.Н., Малышкина Д.А. Новые подходы к диагностике и прогнозированию роста лейомиомы матки
- Нишанова Ю.Х., Уморов М.Х., Ходжамова Г.А., Журавлев И.И. Роль лучевых методов диагностики рака грудных желез у мужчин
- Сабиров Д.Р., Юсупова О.Ж. Особенности иммунореактивности женщин раком молочной железы до начала противоопухолевой терапии
- Сабиров Д.Р., Юсупова О.Ж. Изучение особенностей иммунной системы у молодых женщин раком молочной железы в зависимости от экспрессии белка Her-2/neu

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Исмаилова А.А., Арипова Т.У., Исхаков Э.Д., Арипова Н.Б., Еримбетова И.О., Ибрагимова С.З., Розумбетов Р.Ж., Талипова А.А., Ханова Х.Н., Каримова Д.С., Петрова Т.А., Акбаров У.С., Рахимджонов А.А., Адылов Д.Г., Шер Л.В., Алимова Д.Б. Синдром Вискотта – Олдрича: основные понятия, описание клинического случая

Тезисы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии, трансплантологии и иммунологии»

VIROLOGY

- 102 Ibadova G.A., Musabaev E. I., Rajabov I. B., Kadirova N. E., Karimov D. A., Baynazarov M. M., Mardonova Kh. A. The national drug rutan and its possibilities in the treatment of COVID-19 in children
- 105 Ismailov S.I., Bakhritdinov F.Sh., Matkarimov Z.T., Sobirov J.G., Azimova M.T., Makhmudov K.O., Akhmedov A.R., Abdugafurov Z.U., Saatova U. M., Rustamov M.O., Urinov Zh.B., Komilova D.N., Elmuradova N.B. The occurrence of a new coronavirus infection in patients who underwent kidney transplantation during the pandemic in Uzbekistan
- 108 Kamalov Z.S., Fayzullaev Kh.N. Features of the production of some cytokines in combined HBV/HCV and HBV/HDV hepatitis with an outcome in liver cirrhosis
- 111 Rozumbetov R.Zh., Aripova T.U., Ismailova A.A., Talipova A.A., Rakhimdzhonov A.A., Ashurova F.K., Akbarov U.S., Karimova D.S., Khanova Kh.N., Zhangavorov A.Zh. Correlation of clinical and laboratory parameters of COVID-19 patients in Uzbekistan

ONCOLOGY

- 114 Boyko E.V., Dzhanlich S.M., Khasanov Sh.T. The role of the microenvironment in the formation of cancer cells in renal cell carcinoma
- 117 Boyko E.V., Dzhanlich S.M., Khasanov Sh.T. Epidemiology of kidney cancer in Uzbekistan
- 119 Malysheva A. I., Sotnikova N. Yu., Voronin D. N., Malysheva D. A. New approaches to the diagnosis and prediction of the growth of uterine leiomyoma
- 121 Nishanova Y.Kh., Umorov M.X., Xodjamova G.A., Juravlev I.I. The role of radiation methods for the diagnosis of breast cancer in men
- 126 Sabirov D.R., Yusupova O.Zh. Features of immunoreactivity of women with breast cancer before the start of antitumor therapy
- 132 Sabirov D.R., Yusupova O.Zh. The study of the immune system features in young women with breast cancer depending on the expression of the Her-2/neu protein

TO PRACTITIONER

- 137 Ismailova A.A., Aripova T.U., Iskhakov E.D., Aripova N.B., Yerimbetova I.O., Ibragimova S.Z., Rozumbetov R.Zh., Talipova A.A., Khanova Kh.N., Karimova D.S., Petrova T.A., Akbarov U.S., Rakhimzhonov A.A., Adylov D.G., Sher L.V., Alimova D.B. Wiskott – Aldrich syndrome: basic concepts, description of the clinical case
- 141 Theses of the international scientific -practical conference «Actual issues of surgery, transplantology and immunology»

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ЖЕНЩИН РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДО НАЧАЛА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Сабиров Д.Р., Юсупова О.Ж.
Ташкентская Медицинская Академия

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Кўкрак беzi саратони билан оғриган аёлларда касалликни кеч аниқланган клиник кечиши хусусиятларида иммунитет тизимининг ҳолати ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш.

Материаллар ва тадқиқот усуллари. Ўртача ёши $56,7 \pm 6,3$ йил бўлган кўкрак беzi саратони (BC) бўлган 48 нафар аёл текширилди. Барча таблиц килинган аёлларда кўкрак беzi саратони илк бор таъхис қўйилган, материал терапиядан олдин тўпланган. Кўкрак беzi саратони билан оғриган барча аёллар касалликнинг III ва IV босқичларида эди. Аёлларнинг иммунореактивлиги ҳолатини баҳолаш Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Фундаментал иммунология лабораториясида ҳужайра, гуморал иммунитетни аниқланди ва CD38+ ва CD95+ фаоллашув белгилари моноклонал антикорлар ёрдамида идентификация килинди.

Тадқиқот натижалари. Кўкрак беzi саратонидаги ҳужайрали иммунитет реакцияси қуйидагилар билан тавсифланади: аниқ Т - ҳужайрали иммунитет танқислиги, бу CD8 + Т-лимфоцитлар сонининг кўпайиши фониди CD4 + Т-ёрдамчилар / индукторлар, ИРИ этишмовчилиги сифатида намоён бўлди. Табиий ҳимоя омиллари КСКда CD16+ ва CD56+ ифодасининг фаоллиги ошиши билан тавсифланган. Лимфоцитлар фаоллашувининг маркерлари CD38+ ифодасининг ортиши ва лимфоцитларда CD95+ ифодасини бостириши билан тавсифланган. ҳолати

Хулоса. Кўкрак беzi саратонида иммунитет тизимининг ҳолати ҳолати асосий субпопуляцияларда (CD4+ ва CD8+) номуаносиблик ва гуморал иммунитетнинг фаоллашиши билан тавсифланади. Иммунитетнинг гуморал алоқаси IgG ва кичик қийматларнинг СЕС концентрациясининг ортиши билан тавсифланади. Лимфоцитлар фаоллашувининг маркерлари CD38+ ифодасининг ортиши ва лимфоцитларда CD95+ ифодасини бостириши билан тавсифланган.

Калит сўзлар: кўкрак беzi саратони, ҳужайрали иммунитет, гуморал иммунитет, кўкрак беzi саратонининг клиник босқичлари.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы является наиболее распространенным видом рака: в 2020 г. было зарегистрировано свыше 2,2 миллиона случаев этого заболевания.

SUMMARY

The aim of the study. To study the relationship between the state of the immune system in women with BC and the late detection of the process with the features of the clinical course of the disease.

Material and methods of research. 48 women with breast cancer (BC) with an average age of 56.7 ± 6.3 years were examined. Breast cancer in all examined women was established for the first time, the collection of material was carried out before the therapy. All women with BC at the III and IV stages of the disease. The assessment of the state of women's immunoreactivity was carried out in the laboratory of Fundamental Immunology of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan with the determination of cellular, humoral links of immunity, as well as the identification of activation markers CD38+ and CD95+ was carried out using monoclonal antibodies.

The results of the study. The cellular immune response in BC was characterized by: pronounced T- cell immunodeficiency, which was manifested by CD4+ deficiency T-helper/inducers, IRI against the background of an increase in the number of CD8+ T-lymphocytes. Natural protective factors were characterized by increased activity of CD16+ and CD56+ expression on ECC. Markers of lymphocyte activation were characterized by an increase in CD38+ expression and suppression of CD95+ expression on lymphocytes.

Conclusions. The state of the immune system in BC is characterized by the presence of an imbalance of the main subpopulations (CD4+ and CD8+) and activation of the humoral link of immunity. The humoral link of immunity was characterized by an increase in the concentration of IgG and CEC of small quantities. Markers of lymphocyte activation were characterized by an increase in CD38+ expression and suppression of CD95+ expression on lymphocytes.

Keywords: breast cancer, cellular immunity, humoral immunity, clinical stages of breast cancer.

Рак молочной железы является главной причиной смерти женщин от онкологических заболеваний. В 2020 г. примерно 685 000 женщин умерли от этой болезни [6,7,9,11,15].

Большинство случаев заболевания раком молочной железы и смерти от него имеют место в странах с низким и средним уровнем дохода. Между странами с высоким уровнем дохода и странами с низким уровнем дохода наблюдаются значительные различия в показателях, связанных с раком молочной железы. Пятилетняя продолжительность жизни при раке молочной железы превышает 90% в странах с высоким уровнем дохода, но составляет лишь 66% в Индии и 40% в Южной Африке [3,7,10,13,17].

За период с 1980 г. в лечении РМЖ достигнут значительный прогресс: с 1980-х гг. по 2021 г. в странах с высоким уровнем дохода стандартизированная по возрасту смертность от рака сократилась на 40%. Но в странах с низким уровнем дохода еще только предстоит добиться сопоставимых показателей. Так, улучшение итоговых показателей возможно в случае сочетания раннего выявления и последующего эффективного лечения с использованием трех методов – хирургического вмешательства, лучевой терапии и терапевтического лечения [1,2,6,9].

Показано в литературе, что РМЖ возникает в выстилающих клетках (эпителии) молочных протоков (85%) или долек (15%) железистой ткани молочной железы. Сначала рост опухоли ограничивается протоком или долькой (преинвазивный рак, «рак на месте» – *in situ*), где он не вызывает никаких симптомов и характеризуется минимальным потенциалом для образования вторичных очагов опухолевого роста (метастазирования). Со временем эти преинвазивные злокачественные опухоли (рак 0 стадии или рак *in situ*) могут разрастись и захватить все большее количество тканей молочной железы (инвазивный рак молочной железы), а затем распространиться в близлежащие лимфатические узлы (регионарное метастазирование) и в другие органы (отдаленное метастазирование) [6,14,17].

Лечение рака молочной железы может быть высокоэффективным, особенно в том случае, когда болезнь удастся выявить на ранней стадии. Лечение рака молочной железы часто является комбинированным, включающим хирургическую операцию по удалению опухоли, лучевую терапию и медикаментозное лечение (гормональную терапию, химиотерапию и/или таргетную биологическую терапию), которые направлены на лечение микроскопических форм рака, распространившихся по кровотоку из опухоли молочной железы. Такой подход к лечению, позволяющий предотвратить разрастание и распространение опухоли, спасает жизни [2,5].

Известно, что существуют различные варианты клинического течения рака молочной железы. Основными факторами, определяющими характер течения РМЖ, являются распространенность злокачественного процесса, молекулярно-генетические свойства опухоли и особенности иммунного реагирования организма на опухоль. Преимущественно на основе оценки этих параметров строятся прогноз и

тактика лечения РМЖ [3,18]. Результаты таких фундаментальных исследований последнего десятилетия показали, что формирование и прогрессия опухоли, а, следовательно, и клинические проявления заболевания являются, по сути, результирующей тесного взаимодействия опухоли и организма-хозяина. Соответственно, особенности организма, определяемые генетической вариабельностью индивидов, образом их жизни и формируемыми в результате взаимодействия наследственных и внешних факторов морфофункциональными характеристиками, несомненно, вносят свой вклад в характер клинического течения заболевания [15,19].

Функционирование иммунной системы наряду с внутриклеточными механизмами поддержания генетической стабильности и механизмами контактного торможения, обеспечивающими морфологический гомеостаз *in situ*, является одним из наиболее вероятных кандидатов на осуществление этого гомеостатического контроля [14,18]. Традиционно роль иммунной системы в патогенезе онкологических заболеваний рассматривают в аспекте ее взаимодействия с опухолью, либо направленного на отторжение злокачественного новообразования, либо способствующего его росту и прогрессии [16,17]. При РМЖ наличие противоопухолевой активности у иммунной системы обосновывается данными о том, что снижение количества специализированных эффекторов или потеря ими функциональности связаны с более тяжелым течением заболевания, низкой эффективностью лечения и худшими показателями выживаемости. Подобная взаимосвязь показана как для механизмов врожденного (NK-клетки, естественные киллеры, полиморфизм генов TLR4) [2,6,18,20], так и адаптивного иммунного ответа [2,9]. Однако противоопухолевая активность иммунной системы во многих случаях неэффективна в результате реализации многочисленных путей опухолевого ускользания от эффекторов иммунной системы [16,17]. Более того, в этом феномене выраженную роль играют собственные механизмы иммунной системы, направленные на поддержание толерантности в отношении своих антигенов, что распространяется и на опухоль, возникающую, как известно, из клеток хозяина. Механизмы центральной и периферической толерантности приводят к невозможности осуществления эффективно цитотоксического действия на опухоль. Несмотря на многочисленные сведения о взаимодействии иммунной системы и опухоли, до настоящего времени не определены какие-либо значимые иммунологические параметры, на основании которых можно было бы судить о характере течения опухолевого заболевания и прогнозировать риск его прогрессирования. Одним из возможных объяснений этому является многофункциональность иммунной системы и плейотропность ее эффектов, что затрудняет возможность прогноза на основании отдельно взятых показателей. Свое влияние на опухолевый процесс иммунная си-

стема может осуществлять опосредованно, влияя на общий клинический статус организма, что заключается в восстановлении физиологических и патологических потерь клеточного пула [9], предотвращении аутоагрессии [11,20], защите организма от бактериальной и вирусной инфекции [13], удалении элементов, выполнивших свою функцию [9,16,18,20]. Таким образом, исследование роли иммунной системы в патогенезе РМЖ требует системного подхода, который бы позволил оценить весь комплекс осуществляемых ею на разных уровнях функций, обеспечивающих целостность живого организма [8,12]. Адекватным инструментом для решения этой задачи является оригинальный метод визуализации многомерных данных, предложенный компанией NovoSpark (Канада) [20].

Так, целью работы явилось изучение взаимосвязи состояния иммунной системы у женщин РМЖ с поздним выявлением процесса с особенностями клинического течения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа заключается в изучении основных параметров иммунной системы, то есть исследование иммунореактивности женщин с поздним выявлением онкологического процесса, которые не получали никакую противоопухолевую терапию.

Для сравнения и выявления особенностей иммунореактивности женщин с РМЖ были использованы данные контрольной группы на 34 здоровых лиц аналогичного возраста и пола, практически здоровых на момент обследования.

Нами обследованы 48 женщин с раком молочной железы (РМЖ) со средним возрастом $56,7 \pm 6,3$ лет. Сбор материала осуществлялся на базе РОНЦ МЗ РУз в отделении маммологии под руководством д.м.н. Алимходжаевой Л.Т.

Диагноз «Рак молочной железы» у всех обследованных женщин был установлен впервые. Сбор материала осуществлялся до проведения оперативных вмешательств, химиотерапии и лучевой терапии. Все женщины РМЖ находились на III и IV стадии заболевания.

Жалобы женщин при поступлении на общую слабость, быструю утомляемость, наличие образования в молочных железах, временами повышение температуры тела.

С целью уточнения диагноза всем женщинам проведены гистологические и цитологические исследования патоморфологического материала. Среди женщин РМЖ диагностированы аденокарцинома, инфильтративный канцер молочной железы.

Оценки состояния иммунореактивности женщин проводили в лаборатории фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Определение основных клеточного, гуморального звеньев иммунитета, а также идентификация активационных маркеров CD38+ и CD95+ проводилась с использованием моноклональных антител в соответствии с методическими рекомендациями,

разработанными Институтом иммунологии МЗ РФ и Институтом иммунологии АН РУз (2001г).

Определение субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии с использованием Моноклональных антител США. Соответственно определялись CD4+ - Т-хелперы, CD8+ - Т-цитотоксические лимфоциты, CD16+, CD56+ - естественные киллерные клетки, CD20+ - В-лимфоциты, CD38+ - предшественники Т- и В-лимфоцитов и CD95+ - лимфоциты с рецептором к физиологическому или патологическому апоптозу. Определение уровня иммуноглобулинов основных классов (IgG, IgA, IgM) в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием тест-систем Вектор-Бест, Россия.

Определение циркулирующих иммунных комплексов различных величин (ЦИК) спектрофотометрическим методом. Размеры ЦИК определяли с использованием разных концентраций ПЭГ. Низкие концентрации ПЭГ осаждают крупные, с преобладанием антигена, высокие – мелкие ЦИК с преимущественным содержанием антител. Результаты исследования подвергались статистической обработке с использованием критериев Стьюдента-Фишера. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью стандартных программ вычисления средней арифметической (M), средней ошибки по показателям и группам (m) и среднего квадратичного отклонения (σ). По вычисленным значениям по отношению к контролю и соответствующему значению степени свободы определяли вероятность ошибки по таблице Стьюдента-Фишера (t). Статистическая обработка полученных результатов сделана с использованием персонального компьютера, вычисления произведены на персональном компьютере Pentium-4.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущее значение в противоопухолевой защите организма придается клеточному звену иммунитета, где ключевую роль играют Т-лимфоциты. Экспрессию Т - клеточных маркеров лимфоцитов определяли по относительному числу CD3+ Т-лимфоцитов, CD4+ Т-хелперов/индукторов и CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов, а также по значению соотношения CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс – ИРИ). Так, в среднем содержание лейкоцитов было достоверно подавлено в группе женщин РМЖ по сравнению с данными контрольной группы. Количество лейкоцитов в группе женщин РМЖ составило $5365,3 \pm 126,5$ кл/мкл, тогда как в контрольной группе этот показатель составил $6400 \pm 245,0$ кл/мкл ($p < 0,05$). При РМЖ наблюдалось достоверное подавление общего числа лимфоцитов. Так, относительные и абсолютные содержания лимфоцитов были достоверно снижены по сравнению с данными группы контроля ($p < 0,05$). Полученные результаты представлены в таблице. Анализ Т - клеточного звена иммунитета показал, что относитель-

ное содержание CD3+Т-лимфоцитов у женщин РМЖ было значительно ниже значений контрольной группы. Абсолютные значения CD3+Т-лимфоцитов у женщин РМЖ и в группе здоровых лиц также достоверно различались между собой ($p<0,05$), где абсолютное содержание Т-лимфоцитов при РМЖ было в 2,4 раза подавлено по сравнению с данными контроля. Так, относительное число CD3+Т-лимфоцитов в группе РМЖ составило $43,78\pm 1,55\%$ против $56,8\pm 1,24\%$ значения нормы ($p<0,05$).

При анализе Т-клеточного звена иммунитета, включающего характеристику субпопуляций CD4+Т-хелперов и CD8+Т-лимфоцитов, у женщин РМЖ было выявлено подавление субпопуляции CD4+Т-хелперов относительно контрольной группы. Так, относительное и абсолютное содержание CD4+Т-хелперов у женщин РМЖ было достоверно ниже по сравнению с данными контрольной группы ($p<0,001$). Относительное число CD4+Т-хелперов у женщин РМЖ было подавлено в 1,4 раза против значения контрольной группы. Причем, абсолютное число CD4+Т-хелперов при РМЖ было подавлено в 2,7 раз по сравнению с данными контрольной группы. Очевидно, что дефицит популяции Т-лимфоцитов при РМЖ обусловлен преимущественным подавле-

нием числа CD4+Т-хелперов/индукторов, которые являются необходимым звеном в образовании клеток – киллеров, осуществляющих непосредственную элиминацию опухолевых клеток.

В группе женщин РМЖ наблюдалось существенное повышение относительного числа CD8+Т-лимфоцитов по сравнению с данными контрольной группы ($p<0,05$). Так, относительное число CD8+Т-лимфоцитов было повышено в 1,54 раза против значения контрольной группы. В то же время, абсолютное содержание Т-цитотоксических лимфоцитов при РМЖ было достоверно снижено по сравнению с контрольной группой, что связано с низким содержанием общего количества лимфоцитов в периферической крови. Полученные данные показаны в таблице. Соотношение CD4+/CD8+ (ИРИ) было достоверно подавлено в сравнении со значением контрольной группы в 1,8 раза ($p<0,05$). Размах индивидуальных значений ИРИ у женщин РМЖ колебался от 0,4 до 1,14, но у большей части пациентов ИРИ составило ниже 1,0. Очевидно, снижение ИРИ наблюдалось за счет подавления относительного числа CD4+Т-лимфоцитов и повышения относительного содержания CD8+Т-лимфоцитов.

Состояние клеточных и гуморальных факторов иммунитета при РМЖ, $M\pm m$

Иммунологические параметры	Контрольная группа (n=34)	Пациенты РМЖ(n=48)
Клеточное звено иммунитета		
Лейкоциты, (в 1 мкл)	6500±295,0	5275,8±236,5*
Лимфоциты, %	33,0±0,91	21,34±0,41*
Лимфоциты, (в 1 мкл)	2125±55,9	1123,7±62,9*
CD3+, %	59,4±1,48	47,66±1,83*
CD3+, мкл	1262±32,0	535,6±22,4*
CD4+, %	33,8±1,08	23,83±1,66 *
CD4+, мкл	718,0±23,4	267,80±19,8*
CD8+, %	18,4±0,52	28,31±2,19 *
CD8+, мкл	391±11,0	318,1±14,2*
CD4+/CD8+	1,5±0,05	0,84±0,04*
CD20+, %	19,6±0,59	24,10±1,20*
CD20+, мкл	416,5±13,61	270,8±12,42*
CD16+, %	18,4±1,10	23,45±1,25*
CD56+, %	19,2±1,22	29,71±1,58*
Активационное звено иммунитета		
CD95+, %	22,3±1,02	18,89±1,31*
CD38+, %	23,7±0,68	32,19±2,15*
Гуморальное звено иммунитета		
Ig G, мг%	1100±38,78	1260,9±85,8
Ig A, мг%	120±8,50	138,8±8,02
Ig M, мг%	110±2,13	113,8±2,24
ЦИК 3%	8,52±1,35	15,64±3,60
ЦИК 4%	14,25±1,24	42,70±±2,5*

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой $p<0,05$

Следовательно, нами выявлен Т-клеточный иммунодефицит при РМЖ, который был сопряжен с дисбалансом основных иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+Т-хелперов/индукторов и CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов).

Экспрессия CD20+ на В-лимфоцитах была достоверно повышена в группе женщин РМЖ по сравнению с данными контрольной группы. Так, относительное число CD20+В-лимфоцитов в группе РМЖ было повышено в 1,2 раза относительно контроля ($p < 0,05$). Абсолютное число В-лимфоцитов было подавлено в сравнении со значением контрольной группы. Полученные данные показаны в таблице. Таким образом, при РМЖ наблюдалась повышенная экспрессия CD20+ на В-лимфоцитах, и некоторая тенденция к повышению сывороточных IgG и IgA в периферической крови.

Гуморальное звено иммунитета изучали по экспрессии маркера CD20+ на В-лимфоцитах и по сывороточной концентрации основных классов иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM.

Изучение концентрации сывороточных иммуноглобулинов позволило выявить тенденцию к повышению IgG и IgA в группе женщин РМЖ, однако достоверных отличий не выявлено.

Анализ циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке периферической крови позволил выявить достоверное повышение 4% ЦИК, который оказывает патогенного влияния на сосуды и ткани организма. Так, 3% ЦИК и 4% ЦИК были повышены в 1,8 и 2,99 раза относительно контроля. Полученные данные показаны в таблице. Естественные факторы защиты обеспечивают неспецифическую противоопухолевую резистентность, которой отводят ведущую роль в распознавании и ликвидации опухолевых клеток. Из естественных факторов защиты нами изучена экспрессия CD16+ и CD56+ на ЕКК. Известно, что ЕКК являются главными клеточными эффекторами системы иммунобиологического надзора. Они осуществляют в организме такие важные функции, как надзор за аббертными, опухолевыми и вирусинфицированными клетками [3,4,6,9]. В связи с этим, изучение как относительного, так и абсолютного содержания ЕКК при РМЖ представляет большой научный и практический интерес. Известно, что CD16+ является мембранным низкоаффинным IgG-рецептором 3 типа. CD56+ представляет собой изоформу адгезивной молекулы. Наличие адгезивных молекул среди маркеров ЕКК не случайно, они отражают важность межклеточных взаимодействий для осуществления цитолиза. Маркер ЕКК CD56+ появляется на лимфоцитах на самой ранней стадии их развития. Так, он определяется на пре-ЕКК, когда клетка еще не обладает способностью лизировать. На стадии активации ЕКК появляются дополнительные кофакторы, при наличии которых ЕКК вступает в цитолиз. Видимо, при онкологическом процессе, в частности при РМЖ нарушается иммунологический

надзор на всех этапах развития и функционирования клеток. Анализ полученных данных показал, что в группе женщин РМЖ выявлено достоверное повышение числа CD16+ЕКК и CD56+ЕКК в 1,3 и 1,5 раза соответственно, что имело достоверное различие с данными контрольной группы ($p < 0,05$). Полученные данные представлены в таблице. Возможно, повышение CD16+ЕКК и CD56+ЕКК свидетельствует о значительном увеличении незрелых форм ЕКК, что часто наблюдается при злокачественных процессах [2,8].

Из маркеров активации лимфоцитов, нами изучена экспрессия CD95+ и CD38+ на лимфоцитах. Экспрессия CD95+ на активированных лимфоцитах при РМЖ была достоверно подавлена по сравнению со значением контрольной группы ($p < 0,05$). Экспрессия активационных маркеров CD38+ на лимфоцитах в группе женщин РМЖ характеризовалась достоверным повышением против показателей группы контроля. Как известно, что CD38+ является маркером, который рассматривается как мультифункциональный белок, обеспечивающий его главную иммунорегуляторную роль, которым является связывание различных агентов данным рецептором, что способствует усилению синтеза цитокинов и активации киназ. CD38+ является предшественником плазматических клеток, который экспрессирован на незрелых Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитах, плазмацитах. В группе женщин РМЖ экспрессия CD38+ была повышена в 1,4 раза данных контроля. Таким образом, клеточный иммунный ответ при РМЖ характеризовался некоторыми особенностями: выраженный Т-клеточный иммунодефицит, который проявился дефицитом CD4+Т-хелперов/индукторов на фоне повышения числа CD8+Т-лимфоцитов. Однако, несмотря на повышенное число CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов, наблюдалось подавление их абсолютных значений, главным биологическим предназначением которых, является санация организма от чужеродных агентов и уничтожение опухолевых клеток. Возможно, снижение абсолютного числа Т-цитотоксических лимфоцитов, свидетельствовало о неполноценности иммунного ответа. В результате дисбаланса субпопуляций Т-лимфоцитов отмечалось значительное снижение иммунорегуляторного индекса, что является показателем неадекватности иммунного реагирования. Кроме того, дисбаланс в клеточном звене вызвал выраженные изменения со стороны гуморальных факторов защиты. Изучение функциональной активности В-лимфоцитов выявило наличие определенного дисбаланса в продукции иммуноглобулинов. Естественные факторы защиты характеризовались повышенной активностью экспрессии CD16+ и CD56+ на ЕКК. Маркеры активации лимфоцитов характеризовались повышением экспрессии CD38+ и подавлением экспрессии CD95+ на лимфоцитах.

Следовательно, мы можем сделать вывод, что со-

стояние иммунной системы при РМЖ характеризуется наличием дисбаланса основных субпопуляций (CD4+ и CD8+) и активацией гуморального звена иммунитета. Гуморальное звено иммунитета характеризовалось повышением концентрации IgG и ЦИК мелких величин.

ЛИТЕРАТУРА

1. IARC GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, WHO 2015.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015 Mar, 65(2).
3. *Здравоохранение в России. Федеральная Служба Государственной Статистики (Рос-стат), 2015. Статистический сборник, Москва.*
5. *Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. АД. Ка-прина, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016.*
6. *Онкологические заболевания молочной железы, саркомы мягких тканей и костей: учебное пособие. В.К. Косенок [и др.]; ред. А.И. Новиков [и др.]. Омск: Издательство Центра МО и ИТОМГМА, 2008. 187 с.*
7. Wang L, Guyatt G, Kennedy S et al. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ*, 2016 July 11. First published July 11, 2016, doi:10.1503/cmaj.151276.
8. Taplin SH et al. Reason for Late-Stage Breast Cancer: Absence of Screening or Detection, or Breakdown in Follow-up? *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(20): 1518-1527.
9. Гусейнов А.З., Истомин Д.А. Очаговые образования молочной железы: нозологические формы, диагностика и лечение. Руководство для врачей. Тула: Изд-во «Тульский государственный университет», 2011, 142 с.
11. Тамкович С.Н., Войццкий В.Е., Лактионов П.П. Современные методы диагностики рака молочной железы. *Биомедицинская химия*, 2014, 60(2): 141-160.
12. Стенина М.Б., Владимирова Л.Ю., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*, 2015, 4(спецвыпуск): 99-115.
14. Ганьшина И.П. Гиперэкспрессия HER2/NEU — новые возможности в лечении рака молочной железы. *ПМЖ*, 2005, 13: 869.
15. Parise CA, Caggiano V. Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2014, 2014.
16. Richard S. F. et al. PALOMA-2: Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2-advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 34, 2016. <http://meetinglibrary.asco.org/con-tent/165131-176>.
17. Vogelstein, B. The multistep nature of cancer / B. Vogelstein, K. W. Kinzler // *Trends Genet.* - 1993. - Apr. - T. 9 - № 4. - С. 138-41.
18. von Minckwitz, G. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer / G. von Minckwitz, C. S. Huang, M. S. Mano, S. Loibl, E. P. Mamounas, M. Untch, N. Wolmark, P. Rastogi, A. Schneeweiss, A.
19. Redondo, H. H. Fischer, W. Jacot, A. K. Conlin, C. Arce-Salinas, I. L. Wapnir, C. Jackisch, M. P. DiGiovanna, P. A. Fasching, J. P. Crown, P. Wülfing, Z. Shao, E. Rota Caremoli, H. Wu, L. H. Lam, D. Tesarowski, M. Smitt, H. Douthwaite, S. M. Singel, C. E. Geyer, Jr. // *N Engl J Med.* - 2019. - Feb 14. - T. 380 - № 7. - С. 617628.
20. Wang, X. PD-L1 expression in tumor infiltrated lymphocytes predicts survival in triple-negative breast cancer / X. Wang, Y. Liu // *Pathol Res Pract.* -2020. - Mar. - T. 216 - № 3. - С. 152802.