

грудного вскармливания. М., 1996, 167.

52. Шевцова Е.П. Эффективность комплексной психо-акупунктурной подготовки к родам - дисс. к.м.н., Волгоград, 1990, 24с.

53. Шияев Р.Р., Васильева Т.Л., Федорова Л.Г. "Управляемые" и "неуправляемые" факторы риска гипогалактии у женщин. Формирование здоровья и профилактика его нарушений у детей: Сб. науч. тр. - М., 1986 С.21-27.

54. Хашаева Т.Х., Арсланбекова А.А., Омаров Н.С. и др. Пролактинсекретирующая функция гипофиза после гипотонического кровотечения и лактация. Пробл.эндокринолог. - 2002. -Т.40, №3.- с. 10-3.

55. Bealer S.L. et al. Histaminergic control of oxytocin release in the paraventricular nucleus during lactation in rats. Exp.Neurol.- 2002. - Vol. 171,N2.- p.317-322.

56. Chen N.Y. et al. In vivo studies of the anti-tumor effects of a human prolactin antagonists, hPRL-G129R. Int.J.Oncol. - 2001. - Vol.20, N 4. -p.813-818.

57. Corbacco A.M. et al. Roles of prolactin and related members of the prolactin/row hormone/placental lactogen family in angiogenesis. J.Endocrinol. -2002.-Vol.173, N 2.-p.219-238.

58. Dewey K.G. Maternal and fetal stress are associated with impaired lactogenesis in humans. J.Nutr.-2001.-vol.131,N 11.-p.3012s-3015s.

59. H. Manzon I. The role of prolactin in fist osmoregulation: a review. Gen.Comp.Endocrinol.- 2002.-vol.25.,N2.-p.291-310.

60. Lightman S.L. et al. Peripartum plasticity within the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Prog.Brain Res.-2001.-vol.133.-p.111-129.

61. Marks C.A. Bait-delivered cabergoline for the reproductive control of the fox (Vulpes vulpes): estimating mammalian non-target Australia. Reprod.fertil.-2001.-vol.13,B7-8.-p.499-510.

62. Neville M.C. Physiology and endocrine changes underlying human lactogenesis. J.Nutrit., 2001, Vol. 131-11: 300-8.

63. Tomer L Et al. Increased hypothalamic expression of prolactin in lactation involvement in behavioral and neuroendocrine stress response. Eur. J. Neurosci., 2002, Vol. 15-8: 1381-9.

64. Walker CD. et al. Hypothalamic and limbic expression of CRF and vasopressin during lactation: implications for the control of ACTH secretion and stress hyporesponsiveness hyporesponsiveness/ Prog.Brain Res., 2001, Vol. 133: 99-110.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИИ

¹ **Бойко Елена Владимировна**

кандидат медицинских наук,

заведующая отделением онкоурологии

Республиканского специализированного научно-практического

медицинского центра онкологии и радиологии

Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан

² **Кобилев Одилжон Рустамович,**

Ассистент кафедры

онкологии ташкентской медицинской академии

INDICATORS OF IMMUNITY OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER ON THE BACKGROUND OF EXTRACORPOREAL IMMUNOPHARMACOTHERAPY

Boiko Elena Vladimirovna,

PhD, head of oncology department of

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of

Oncology and Radiology,

Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Kobilov Odiljon Rustamovich,

Assistant of

department oncology of Tashkent Medical Academy

РЕЗЮМЕ

В обследование включены 140 больных РЯ T₂₋₃N₀₋₁M₀ стадий, которые проходили лечение в отделениях онкогинекологии и химиотерапии РСНПМЦОИРМЗ РУз с 2009 по 2014 гг. Рандомизированы следующие группы больных: 1 группа – 28 больных РЯ до лечения (ПХТ); 2 группа - 34 больных РЯ, получавшие иммунотерапию в виде применения экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ); 3 группа – 40 больных РЯ, получавшие иммунотерапию в виде применения экстракорпоральной иммунофармакотерапии и плазмафереза (ЭИФТ+ПФ); 4 группа– 38 больных РЯ без проведения иммунотерапии. При раке яичников наблюдается выраженный дисбаланс в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы. При этом, дисбаланс в клеточном звене иммунитета характеризовался подавлением иммунорегуляторного индекса за счет снижения Т-хелперов/индукторов и повышения Т-цитотоксических лимфоцитов, повышением экспрессии CD38+ и CD95+ на лимфоцитах. Гуморальное

звено иммунитета характеризовалось повышением ЦИК крупных и мелких величин, повышением IgG и IgA. Установлена позитивная клиническая эффективность применения иммунотерапии в виде экстракорпоральной иммунофармакотерапии и плазмафереза.

SUMMARY

The study included 140 patients with ovarian cancer T2-3N0-1M0 stages, who treated at the departments of oncogynecology and chemotherapy from 2009 to 2014. The groups of patients: 1 group – 28 patients with ovarian cancer before treatment; group 2 - 34 patients with ovarian cancer treated with immunotherapy - extracorporeal immunopharmacotherapy (EIGHT); group 3 – 40 patients with ovarian cancer treated with EIGHT and plasmapheresis (EIGHT+PP); group 4 – 38 patients with OC without carrying out immunotherapy. The aim of the study was to investigate the basic parameters of the adaptive cellular and humoral immune system in patients with ovarian cancer in combination with chemotherapy evaluation of their dynamics on the background of immunotherapy. The use of extracorporeal immunopharmacotherapy and plasmapheresis followed by neoadjuvant polychemotherapy in patients with ovarian cancer is justified and effective, since according to our data it leads to normalization of the parameters of adaptive cellular and humoral immunity, thus improving the immediate results of treatment, leading to a decrease in clinical manifestations disease, improves the quality of life of patients, makes it possible to maintain the dose intensity of chemotherapy. The study of markers of lymphocyte activation made it possible to detect increased expression of CD38 + and CD95 + on lymphocytes, indicative of pathological activation of lymphocytes, in particular B-lymphocytes and lymphocyte death, which may be additional evidence of T-cell immunodeficiency. The study of humoral immunity revealed an imbalance that was characterized by an increase in serum concentrations of IgG and IgA, especially in groups of patients with ovarian cancer after polychemotherapy without the usage of immunotherapy.

Ключевые слова: рак яичников, иммунотерапия, экстракорпоральная иммунотерапия, лимфоциты, иммуноглобулины, полихимиотерапия.

Key words: ovarian cancer, immunotherapy, extracorporeal immunopharmacotherapy, adaptive cellular immunity, polychemotherapy

Актуальность. Согласно данным, опубликованным в Eurocare-3, пятилетняя выживаемость больных раком яичников (РЯ) не превышает 29 — 30% [1,3,6,9]. По данным различных авторов, эта цифра, несмотря на успехи хирургии и химиотерапии, остановилась на уровне 45% [2,4]. Основными причинами неэффективности усилий по улучшению отдаленных результатов лечения больных РЯ являются отсутствие не только четких представлений об этиологии и патогенезе, патогномоничных симптомах различных стадий заболевания, а также низкая эффективность лечения при терминальных стадиях, и отсутствие специфических иммунологических методов лечения [1,2,5,8]. В последние годы накопилось много фактов, свидетельствующих об иммуногенности различных опухолей, в том числе и РЯ. Однако, еще нет полного описания опухолеассоциированных антигенов, экспрессируемых опухолевыми клетками РЯ. Было показано, что существенная концентрация CD8+ TILs наблюдается при увеличении показателя общей выживаемости. Проведенное поэтапное исследование показало, что CD8+ TILs представляют собой значимый прогностический маркер, так как их наличие коррелирует на всех этапах прогрессии и всех гистологических типах РЯ [11]. Результаты таких исследований позволяют предположить, что оценка иммунного профиля опухоли может иметь практическое значение в условиях персонализированной медицины. А терапевтические подходы противоопухолевой иммунотерапии основаны на стимуляции противоопухолевого иммунитета в результате воздействия на неспецифические или специфические факторы защиты. Считается, что

иммунная система распознает опухолевый процесс, формирует специфические антитела и целый пул специфических цитотоксических иммунокомпетентных клеток, что является важным условием активации и реализации противоопухолевого иммунитета [1,6,7,9,10]. Однако, до сих пор в литературе отсутствуют или недостаточно описаны данные об эффективности применения иммунотерапии в комплексе полихимиотерапии больных РЯ. Следует отметить, что у онкологических больных выявлены дисфункции клеточного звена иммунной системы, в частности, нарушение эффекторной функции Т-лимфоцитов и баланс про- и противоопухолевых регуляторных медиаторов [5,8]. В связи с вышесказанным, иммунотерапия РЯ является актуальным и в тот же момент, новым направлением, используемым в медицине [8]. Но к сегодняшнему дню, подходы к её осуществлению, возможности комбинирования с другими методами консервативного и оперативного лечения остаются недостаточно изученными. При оценке результатов иммунотерапии следует учитывать их влияние на ключевые механизмы противоопухолевого иммунитета, что мы и планируем анализировать в рамках данной статьи.

Цель исследования: провести сравнительный анализ основных иммунологических параметров у больных раком яичников на фоне проведения различных вариантов иммунотерапии.

Материалы и методы исследования. В обследование включены 140 больных РЯ T₂₋₃N₀₋₁M₀ стадий (II-III клинические стадии), которые проходили лечение в отделениях онкогинекологии и химиотерапии РСНПМЦОиРМЗ РУз с 2009 по 2014 гг. Были исследованы следующие группы больных: 1 группа – 28 больных РЯ до лечения

(ПХТ); 2 группа - 34 больных РЯ, получавшие иммунотерапию в виде применения экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ); 3 группа – 40 больных РЯ, получавшие иммунотерапию в виде применения экстракорпоральной иммунофармакотерапии и плазмафереза (ЭИФТ+ПФ); 4 группа (контроль) – 38 больных РЯ без проведения иммунотерапии. Всем больным были проведены клинико-лабораторные исследования крови, включающие общий анализ крови, мочи, биохимические и иммунологические исследования, а также инструментальные исследования. Больным РЯ проводилась комбинированная терапия в адьювантном или неадьювантном режиме, включающая полихимиотерапию по схеме цисплатин 75 мг/м²+ циклофосфан 1000 мг/м² в течение 1 дня по 4-6 курсов 1 раз в 3 недели и хирургическое лечение в объеме радикальной операции. Химиотерапия проводилась как в адьювантном, так и в неадьювантном режиме. ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ больным РЯ с использованием иммуномодулятора - азоксимера бромид (полиоксидоний), НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ, ООО (Россия). ЭИФТ проводился с целью уменьшить токсические проявления после проведения химио- и лучевой терапии. ЭИФТ осуществлялась эксфузией 500-1000 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо» и ее центрифугированием при 3000 об/мин в течение 30 мин. Удаляли 50-80 мл надосадочного слоя плазмы крови. Затем полученную лейкоцитомассу и эритроцитарную массу инкубировали с иммуноотропным препаратом в суммарной дозе 30 мг при 37°C в течение 60-100 мин, с последующим возвращением конъюгата в кровеносную систему больных. Иммунотерапия была проведена в стационаре, при поступлении больных на химио- и лучевую терапию. Всего пациенты получили 2 сеанса ЭИФТ в начале поступления в стационар и перед выпиской из стационара. Иммунологические исследования включали изучение клеточных и гуморальных параметров иммунной системы больных РЯ. Определение клеточного иммунитета (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+, CD20+), а также идентификация активационных маркеров лимфоцитов (CD23+, CD38+, CD95+) проводилась методом проточной цитофлуориметрии на AccuriC6 (USA) с использованием МКАт. Гуморальное звено иммунитета оценивали определением основных сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы) мелких и крупных величин в сыворотке периферической крови. При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносились в базы данных, подготовленные в программе Microsoft Excel XP. Численные (непрерывные) величины были представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных признаков проводилось с

помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента. В качестве граничного сравнительного критерия статистической значимости достоверности принимали $p < 0,05$.

Полученные результаты исследований и их обсуждение. В последние годы большое внимание уделяется клеточным и гуморальным иммунологическим факторам, которые являются своеобразными показателями характера течения заболевания, особенно при онкологических заболеваниях [1,3,6]. Следует отметить, что параметры иммунитета являются неспецифическими факторами, но изучение их на фоне конкретной нозологии и сопоставление полученных результатов с клиническими проявлениями заболевания имеют определенно важное, специфическое значение, т.к. именно элементы иммунной системы сопровождают все процессы патогенеза, развития заболевания, его прогрессирования и исход. Несмотря на значительное углубление в последнее десятилетие представлений в этиологии, иммунопатогенезе, течении и прогрессировании злокачественных процессов, многие вопросы, касающиеся механизмов развития патологического процесса и его течения, оценки эффективности лечения, остаются открытыми. Исходя из вышесказанного, нами проведена оценка клеточных и гуморальных факторов иммунной системы у пациентов РЯ в зависимости от применения различных подходов к иммунотерапии в схеме комплексной терапии в стационарных условиях. Анализ полученных результатов представлен на рисунке 1. Нами проанализированы иммунологические параметры больных РЯ до начала комплексного лечения включая иммунотерапию и после проведения различных вариантов иммунотерапии. Анализ полученных результатов показал, что среднее содержание лейкоцитов в периферической крови по всех группах больных РЯ было снижено по сравнению с данными до лечения. Так, выявлен, что в группах больных после иммунотерапии наблюдается достоверное повышение числа лейкоцитов, особенно в группе больных РЯ, где использовалась ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ ($p < 0,05$). Наибольшее содержание лейкоцитов выявлено в группе больных РЯ после ЭИФТ+ПФ и составило $5980,9 \pm 272,6$ кл/мкл, а самое низкое содержание лейкоцитов характерно для пациентов РЯ без применения иммунотерапии, только на фоне химиотерапии, что составило $3850,6 \pm 190,8$ кл/мкл ($p < 0,05$). Изучение относительного содержания общего пула лимфоцитов между исследуемыми группами больных РЯ показало, что число лимфоцитов было достоверно подавлено во всех группах больных, кроме значений после применения ЭИФТ+ПФ, у которых наблюдалось достоверное повышение общего числа лимфоцитов. Выявлено, что самое достоверно низкое значение лимфоцитов наблюдалось в группах больных до начала лечения и без применения иммунотерапии в комплексном

лечения. Так, уровень лимфоцитов в группе больных без применения иммунотерапии составил $27,8 \pm 1,4\%$, тогда как после ЭИФТ – $34,7 \pm 1,3\%$, а при ЭИФТ+ПФ – $38,2 \pm 1,4\%$. Анализ показал, что применение иммунотерапии (ЭИФТ, ЭИФТ+ПФ) в

комплексе ПХТ позволяет намного улучшить показатели иммунной системы, которые выражаются в повышении числа лейкоцитов и общего пула лимфоцитов ($p < 0,05$).

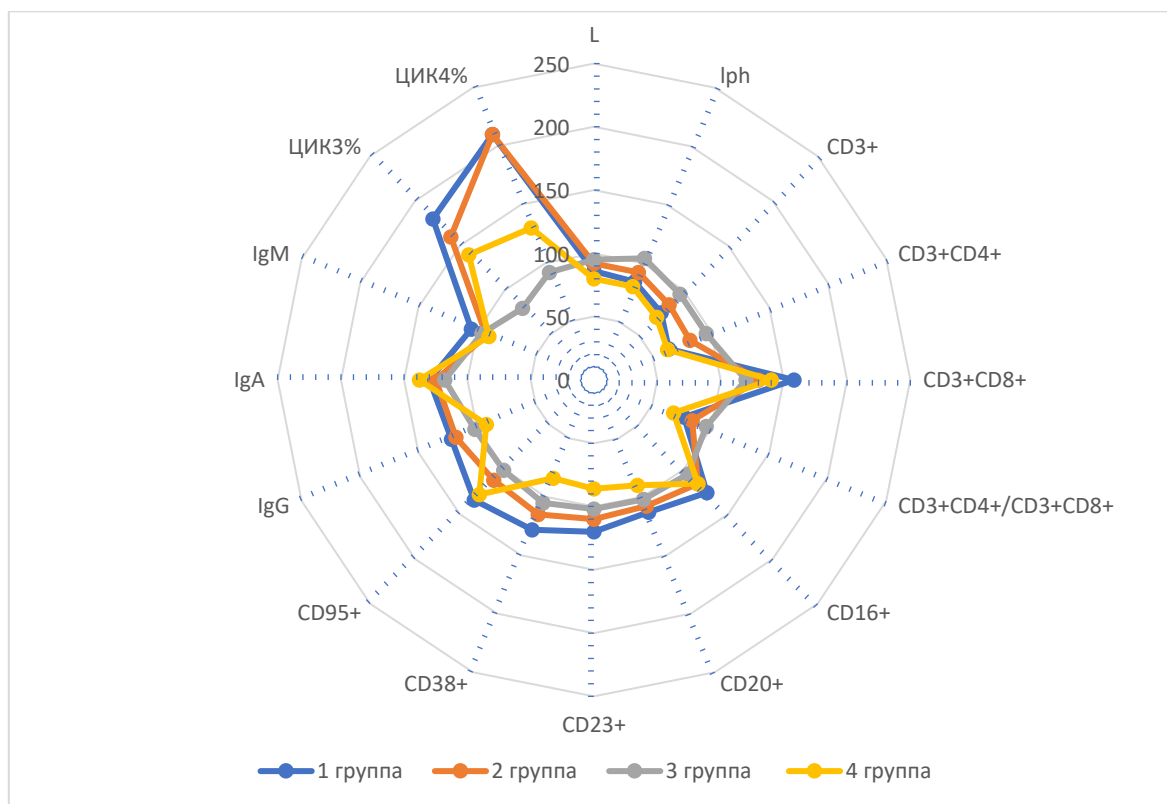


Рис. 1. Анализ клеточных и гуморальных параметров иммунитета у больных раком яичников на фоне иммунотерапии

К фенотипическим маркерам лимфоцитов относятся $CD3+$, $CD3+CD4+$, $CD3+CD8+$, $CD20+$. В литературе широко показано, что запуск и регуляция эффективности иммунного ответа во многом определяется специфическим антигеном Т-лимфоцитов. Известно, что степень поверхностной экспрессии $CD3+$ рецепторов на мембране Т-лимфоцитов отражает его трансмиссивную функцию и позволяет идентифицировать общее количество Т-лимфоцитов [3,4]. Анализ экспрессии $CD3+$ на Т-лимфоцитах у больных РЯ в зависимости от вида иммунотерапии показал, что наибольшее подавление экспрессии $CD3+$ на Т-лимфоцитах наблюдается в группе больных без применения иммунотерапии по сравнению с данными групп больных РЯ, где применялась иммунотерапия ($p < 0,05$). Наименьшая экспрессия $CD3+$ отмечается в группе больных РЯ после применения ПХМ без иммунотерапии по сравнению со значениями больных РЯ в группах, где применялась ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ. Следует отметить, что в группе больных после ПХТ без иммунотерапии отмечено снижение экспрессии $CD3+$, что скорее всего является токсическим и депрессивным воздействием ПХТ на факторы клеточного иммунитета. Наблюдалось достоверно повышение значения общего пула Т-лимфоцитов на фоне иммунотерапии. Изучение экспрессии

$CD3+CD4+$ на Т-лимфоцитах, которые являются основными регуляторными клетками иммунитета показало, что наименьшее значение верифицируется в группе больных РЯ без иммунотерапии и до лечения ($p < 0,05$). Но в группах больных РЯ, получивших ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ оказалось, что экспрессия $CD3+CD4+$ была достоверно повышена по сравнению с данными групп без иммунотерапии. В литературе показано, что $CD4+$ Т-клеточный ответ на опухолевые белки является важным клеточным механизмом защиты организма, т.к. $CD4+$ Т-хелперы стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами и активируют $CD8+$ Т-лимфоциты, специфичные для опухолевых клеток [2,4,5,8]. Проведенный анализ, показал, что в группе больных РЯ без иммунотерапии экспрессия $CD3+CD4+$ составила $22,1 \pm 1,5\%$, тогда как в группах больных после ЭИФТ – $25,8 \pm 1,2\%$, после ЭИФТ+ПФ – $26,4 \pm 1,12\%$, а в группе больных до лечения – $20,2 \pm 1,12\%$. $CD3+CD8+$ Т-лимфоциты играют главную роль в противоопухолевом иммунном ответе [9,10]. Анализ экспрессии $CD3+CD8+$ на Т-лимфоцитах выявил достоверное повышение во всех группах больных РЯ. Однако, максимальное повышение $CD3+CD8+$ выявлено в группе больных до лечения и после ПХТ без иммунотерапии ($p < 0,05$). При анализе значений

CD3+CD8+ на Т-лимфоцитах между исследуемыми группами больных видно, что до лечения экспрессия CD3+CD8+ была значительно повышена и составила $37,2 \pm 2,1\%$, в группе больных после ПХТ без иммунотерапии в среднем равна $34,3 \pm 0,92\%$, а в группах больных после применения ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ наблюдается значительное снижение числа цитотоксических Т-лимфоцитов $31,4 \pm 0,68\%$ и $29,6 \pm 0,84\%$, соответственно. Следует отметить, что применение полиоксидония способствовало проявлению дезинтоксикационных и выраженных иммунотропных свойств препарата на результатах лечения. Существенное значение при иммунодефицитных состояниях имеет иммунорегуляторный индекс (ИРИ), который является соотношением значений $CD3+CD4+/CD3+CD8+$. Известно, что в норме ИРИ у здоровых составляет в среднем $1,62 \pm 0,02$. Подавление экспрессии $CD3+CD4+$ на фоне повышения экспрессии $CD3+CD8+$ приводит к снижению ИРИ. По нашим данными, наименьшее снижение ИРИ отмечается в группе больных до лечения и после ПХТ без иммунотерапии. Самое низкое значение ИРИ отмечается в группе больных РЯ после ПХТ без иммунотерапии и составило $0,74 \pm 0,02$, а самое высокое значение отмечено в группе больных РЯ после ЭИФТ+ПФ и составило $1,41 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Следовательно, выраженная иммунодепрессия была свойственна больным РЯ в группах больных до лечения и после ПХТ без иммунотерапии. Очевидно, что снижение ИРИ является важным критерием глубины Т – клеточного иммунодефицитного состояния, особенно на фоне оценки эффективности лечения при РЯ. Нами изучены Т-киллерные клетки с фенотипами $CD16+$. Выявлено достоверное повышение экспрессии $CD16+$ во всех группах больных РЯ. Полученные данные представлены на рисунке 1. Показано, что наибольшая экспрессия $CD16+$ наблюдается в группе больных РЯ до лечения и после ПХТ без иммунотерапии, что достоверно было повышено по сравнению с другими группами больных ($p < 0,05$). Наибольшая экспрессия $CD16+$ отмечена в группах больных РЯ до лечения и после ПХТ без иммунотерапии. Как видно, иммунотерапия оказывает благоприятное влияние на состояние иммунной системы, снижая ее напряженность. Изучение экспрессии $CD20+$ на В-лимфоцитах, которые являются основными регуляторными клетками иммунной системы и имеющих важное значение в развитии гуморального иммунитета показало, что экспрессия $CD20+$ была достоверно повышена во всех группах больных РЯ, кроме группы больных после ПХТ без иммунотерапии, что скорее всего обусловлено иммунодепрессивным действием ПХТ ($p < 0,05$). Так, наибольшая экспрессия $CD20+$ выявлена в группе больных до лечения, а наименьшая экспрессия $CD20+$ отмечена в группе больных после ПХТ без иммунотерапии. Экспрессия $CD20+$ в группе больных после ЭИФТ составила $22,8 \pm 1,3\%$, в группе больных ЭИФТ+ПФ –

$23,5 \pm 1,4\%$. Следовательно, в группе больных РЯ наблюдается активация экспрессии $CD20+$, которая резко подавляется на фоне ПХТ и динамично снижается после иммунотерапии. Несмотря на это, исследование содержания В-лимфоцитов является важным критерием, позволяющим оценить глубину иммунодефицита и определить последующие действия в плане диагностики и лечения. Из имеющихся литературных данных видно, что важное научное и практическое значение имеет изучение активационных маркеров лимфоцитов, особенно при пролиферативных процессах, т.к. анализ активационных маркеров лимфоцитов позволяет изучить процессы активации, пролиферации, дифференцировки и апоптоза иммунокомпетентных клеток и характеризует связанные с этими процессами клеточные циклы [1,2]. Нами были изучены маркеры лимфоцитов, такие как $CD23+$, $CD38+$ и $CD95+$. $CD38+$ экспрессирован на незрелых Т- и В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитах, плазмацитах [15]. Анализ экспрессии $CD38+$ на лимфоцитах позволил выявить достоверное повышение данного маркера в группах больных РЯ, кроме группы больных после ПХТ без иммунотерапии, что было обусловлено иммунодепрессивным влиянием химиотерапии на деятельность костного мозга ($p < 0,05$). Наибольшее значение $CD38+$ было отмечено в группах больных РЯ до лечения и после ЭИФТ, а в группе больных после ЭИФТ+ПФ экспрессия $CD38+$ была в пределах нормальных значений. Очевидно, повышенная экспрессия $CD38+$ наблюдалась до лечения больных, что видимо связано с пролиферативной активностью специфических Т- и В-лимфоцитов в ответ на злокачественный процесс, и снижением экспрессии $CD38+$ после ПХТ в комплексе с иммунотерапией, что свидетельствует о снижении интоксикации после химиотерапии и улучшения реализации противоопухолевого иммунного ответа. Согласно литературным данным, $CD95+$ рецепторов в процессе апоптоза, а его степень является отражением уровня апоптоза лимфоцитов [3,6]. Установлено, что рост экспрессии $CD95+$ рецепторов на лимфоцитах указывает на избыточный и неэффективный процесс стимуляции лимфоцитов крови, что свидетельствует об апоптотическом пути гибели лимфоцитов [4,8]. Анализ показал, что в группах больных РЯ отмечается повышенная экспрессия $CD95+$. Причем, наибольшая экспрессия наблюдается в группах больных до лечения и после ПХТ без иммунотерапии. В группах больных после применения ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ наблюдалось снижение экспрессии молекулы апоптоза. Видимо, избыточный апоптоз в сочетании активации гуморального звена иммунитета и глубокого Т-клеточного иммунодефицита способствуют прогрессированию заболевания. Известно, что под влиянием ИЛ-4 $CD23+$ начинает продуцироваться В-клетками и моноцитами в растворимой форме [7,9]. Анализ экспрессии $CD23+$ показал, что достоверное повышение экспрессии $CD23+$ на

лимфоцитах больных РЯ. Причем, наибольшая экспрессия CD23+ наблюдалась в группе больных до лечения, а наименьшая экспрессия отмечена в группе больных после ПХТ без иммунотерапии ($p < 0,05$). Следовательно, анализ активационных маркеров лимфоцитов показывает возможность практического применения активационных маркеров лимфоцитов в интерпретации состояния иммунной системы при онкологическом процессе на фоне проведения терапии. Таким образом, нами выявлен выраженный иммунодефицит в клеточном звене иммунитета, который проявляется подавлением экспрессии CD3+, CD3+CD4+, ИРИ, повышением экспрессии CD3+CD8+, CD16+ и CD20+ клеток, а также повышенной экспрессией CD38+, CD23+ и CD95+.

Изучение гуморального звена иммунитета выявило, что IgG, IgA, IgM при РЯ были достоверно повышены. Выявлено наибольшее сывороточное содержание IgG в группе больных РЯ до лечения, а наименьшее содержание отмечено в группе больных после ПХТ без иммунотерапии, что также может быть связано с иммунодепрессией иммунной системы на фоне ПХТ. Гуморальное звено иммунитета характеризовалось повышением сывороточных концентраций IgG и IgA в группах больных РЯ, особенно после ПХТ без иммунотерапии и до лечения. Установлено, что одной из важнейших биологических функций иммуноглобулинов является связывание антигена и образование ЦИК [9]. Важной характеристикой ЦИК является их величина, которая может быть крупного и мелкого размера. Анализ показал, что ЦИК крупных и мелких размеров во всех группах больных РЯ были значительно повышены. Так, ЦИК крупных величин были значительно повышены до лечения и после ПХТ без иммунотерапии. В группах больных после ЭИФТ и ЭИФТ+ПФ ЦИК крупных величин значительно снижались. Это может быть свидетельствует об дезинтоксикационном воздействии после плазмафореза и применения полиоксидония. Наблюдается ЦИК4% наименьшее значение после ЭИФТ+ПФ, что еще раз свидетельствует о благоприятном воздействии данного метода иммунотерапии на функционирование иммунной системы. Известно, что ЦИК3% крупных величин, образованные при избытке антител, хотя способны связывать комплемент, но имеют большие размеры, нерастворимы, быстро фагоцитируются и обладают низкой патогенностью [10]. Следовательно, наблюдается активация гуморального звена иммунитета наряду с выраженной депрессией клеточного звена иммунитета. Исходя из полученных результатов видно, что при раке яичников наблюдается выраженный дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Причем, дисбаланс в клеточном звене иммунитета выражается в подавлении ИРИ за счет снижения количества Т-хелперов/индукторов и повышения Т-цитотоксических лимфоцитов. ЦИК крупных и мелких величин также повышены,

однако, наибольшее повышение ЦИК наблюдалось в группах больных до лечения и иммунотерапии, а также после ПХТ без иммунотерапии. Подавление ИРИ свидетельствует о наличии Т-клеточного иммунодефицита, как было сказано выше, в основном за счет снижения количества Т-хелперов/индукторов, которые играют важную роль в реализации иммунного ответа. Повышение Т-цитотоксических лимфоцитов, что свидетельствует о подавлении Т-клеточного иммунитета и о наличии цитотоксического действия на клеточном уровне. Повышение таких активационных маркеров как CD38+ и CD95+, подтверждает наличие Т-клеточного иммунодефицита за счет апоптоза Т-лимфоцитов. Повышение этих маркеров всегда свидетельствует об иммунодефиците и активации лимфоцитов, что указывает на активный патологический процесс. Повышение основных иммуноглобулинов указывает на наличие гуморального дисбаланса, причем, повышение ЦИК указывает на интоксикацию организма либо за счет распада самих опухолевых клеток, либо на фоне химиотерапии или лучевой терапии. Повышение ЦИК4% всегда свидетельствует о прогрессировании патологического процесса и является маркером прогрессирования или ухудшения клинического течения. Следовательно, установлена положительная клиническая эффективность применения иммунотерапии в виде экстракорпоральной иммунофармакотерапии и плазмафереза.

Список использованной литературы

1. Antoni, P.A. CD4+CD25+ T regulatory cells, immunotherapy of cancer, and interleukin-2 // *J. Immunother.* - 2005. - Vol.28. - P.120-128.
2. Chen, X. The phenotypic and functional consequences of tumour necrosis factor receptor type 2 expression on CD4 (+) FoxP3(+) regulatory T cells // *Immunology.* - 2011. - Vol. 133(4). - P.426-433.
3. Chu C.S., Kim S.H., June C.H. et al. Immunotherapy opportunities in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:243-57
4. Gavalas, N.G. Immune response in ovarian cancer: how is the immune system involved in prognosis and therapy: potential for treatment utilization // *Cancer Res.* - 2007. - Vol.67(1). - P.354-361.
5. Gubser, P. M. et al. Rapid effector function of memory CD8. T cells requires an immediate-early glycolytic switch. *Nat. Immunol.* 14, 1064-1072 (2013).
6. Wu R., Forget M.A., Chacon J. et al. Adoptive T-cell therapy using autologous tumor-infiltrating lymphocytes for metastatic melanoma: current status and future outlook. *Cancer J* 2012;18(2):160-75.
7. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Использование методов гравитационной хирургии крови в комплексном лечении больных раком яичника // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2017. Т. 12. № 1. С. 52 – 56.
8. Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В. Особенности клеточного статуса иммунитета у

больных раком шейки матки.// European science 2018, 5(37), С.75-79

9. Камышов С.В. Методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии: от общей клинической – к онкологической практике // Вестник Национального медико-хирургического центра им.

Н.И. Пирогова, 2018. Т. 13. № 3. С. 126-131

10. Камышов С.В. Современная иммунофармакотерапия в комплексном лечении рака шейки матки.// Вестник науки и образования, 2018, Т.2 6(42) С.57-61

DOI: [10.31618/ESU.2413-9335.2019.3.66.312](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.3.66.312)

*Карафа-Корбут Наталья Олеговна
Приходченко Олег Иванович
Паришута Валерия Сергеевна*

Актуальность проблемы

Демографическая ситуация в Беларуси является неблагоприятной. Это, в частности, проявляется в снижении общей численности (ОЧ) и

старении населения. Так, с 1993 г. (год максимальной численности населения) по 2018 г. ОЧ населения снизилась более, чем на 9% (на 733,4 тыс. чел.), табл. 1.

Таблица 1

ДИНАМИКА ОБЩЕЙ ЧИСЛЕННОСТИ И ЕСТЕСТВЕННОГО ПРИРОСТА НАСЕЛЕНИЯ ЗА 1990-2018 ГГ. И ПРОГНОЗ ДО 2050 Г.							
	Годы						
	1990	1993	2000	2016	2018	2030	2050
Общая численность населения на конец года, тыс.чел.	10188,9	10234,6	1000,25	9504,7	9501,2	9163,0 (прогноз ООН)	8571,0 (прогноз ООН)
Родилось, тыс. детей	142,2	117,4	93,7	117,8	111,2		
Умерло, тыс. чел.	109,6	128,5	134,9	119,4	134,6		
Естественный прирост, убыль (-), тыс.чел.	32,6	-11,1	-41,2	-1,6	-23,4		
Источники:	1. Естественное движение населения по Республике Беларусь за 2016 г. – Минск: Национальный статистический комитет Республики Беларусь, 2017. – 43 с. 2. Республика Беларусь. Статистический ежегодник, 2018. - Минск: Национальный статистический комитет Республики Беларусь, 2018. – 490 с. 3. «Комсомольская правда в Беларуси», 07–13.02.2018. 4. Ежедневник «Свободные новости», 06.02.2018. 5. https://counrymeters.info/ru/BELARUS (доступ 22.04.2019) 6. Население Белоруссии_Википедия_wiki2 (доступ 22.04.2019)						

Растет также и число людей старше 60 лет, их доля в ОЧ населения превышает 19% (по классификации ООН страна в этом смысле считается старой, если доля таких граждан составляет 14%), [6].

Рост доли пожилых людей сопровождается снижением числа детей и их доли в ОЧ населения. Так, если в 1990 г. эта доля составляла 24%, то в 2018 г. – почти на 7 процентных пунктов меньше (17,7%), [2, с. 51].

Снижение доли и численности детей сопровождается, к сожалению, высоким и растущим уровнем их заболеваемости. В среднем

по республике, по каждому ребенку регистрируется более двух заболеваний в год, а по г. Минску – более трех, [4, с. 118].

Если названные тенденции не переломить, то через непродолжительное время коренное население ждет деградация, оно может оказаться размытым миграционным притоком (если таковой будет иметь место), возрастет дефицит рабочей силы, а пенсионная нагрузка может оказаться непомерно тяжелой.

Во избежание такой печальной альтернативы, государство должно проводить социальную