

УДК 618.1-006:616-097

ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ В ТКАНЯХ И КРОВИ БОЛЬНЫХ ПРИ САМОСТОЯТЕЛЬНЫХ И СОЧЕТАННЫХ ОПУХОЛЯХ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН

Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П., Ежова М.О.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Методом ИФА исследовали титр антител (АТ) к антигенам (АГ) инфекционных агентов в тканях гиперпластических новообразований и сыворотке крови 156 больных 45-59 лет при раке молочной железы (РМЖ), первичном раке тела матки, сочетании рака молочной железы с миомой матки (T_{1-3}, N_{0-1}, M_0 , ст. I-II, G1-2), самостоятельной миоме матки и узловой форме фиброзно-кистозной мастопатии (УФКМ). Установлено увеличение титра IgG к АГ простого герпеса, рода «хламидия» и «микоплазма», а также к так называемой mix-инфекции. Титр IgG к АГ цитомегаловируса был повышен только в крови пациенток, имеющих УФКМ или РМЖ. При самостоятельной миоме матки в крови и ткани опухоли обнаружены АТ только к АГ простого герпеса. Для выявления закономерностей повышения титра IgG и его связи с нарушением метаболизма при опухолях необходимо продолжение исследований.

Ключевые слова: антитела, инфекционные агенты, опухоли женской репродуктивной системы

DETECTION OF ANTIBODIES TO ANTIGENS OF INFECTIOUS AGENTS IN TISSUES AND BLOOD OF PATIENTS WITH SOLITARY AND COMBINED TUMORS OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P., Ezhova M.O.

FSBI «Rostov Research Oncological Institute» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

The titer of antibodies (AB) to antigens (AG) of infectious agents was studied by the ELISA method in tissues of hyperplastic tumors and blood serum of 156 patients aged 45-59 with breast cancer (BC), primary uterine carcinoma, combined breast cancer and hystero myoma (T_{1-3}, N_{0-1}, M_0 , st. I-II, G1-2), solitary hystero myoma and nodular form of fibrocystic breast disease (NFBFD). Increased titer of IgG to herpes simplex virus, chlamydia and mycoplasma AG, as well as to the so-called mix infection was detected. The titer of IgG to cytomegalovirus AG was increased only in patients with NFBFD or BC. In solitary hystero myoma, only AB to herpes simplex virus AG were found in blood and tumor tissue. Further research is needed to identify the patterns of IgG titer increase and its connection with metabolic disorder in patients with tumors.

Keywords: antibodies, infectious agents, tumors of the female reproductive system

Роль инфекционных агентов – вирусов и микроорганизмов – в процессе злокачественного роста обычно рассматривают с двух позиций: инфекция как кофактор канцерогенеза и инфекция как основной этиологический фактор, приводящий к развитию неоплазмы. Согласно современным представлениям злокачественные новообразования могут быть индуцированы не только химическими и физическими факторами, но и биологическими агентами. К инфекционным агентам, являющимися канцерогенными для человека, Международным агентством по изучению рака отнесены вирусы гепатита В и С, папилломы 16 и 18 типов, Эпштейна – Барр, иммунодефицита человека. В последнее время большое внимание уделено изучению вирусов семейства герпеса, на участие которых в развитии рака яичников и цервикального канцерогенеза

совместно с вирусами папиллом указывают многие исследователи [1–3], при раке желудка и толстой кишки [4], раке предстательной железы [5], ретинобластоме [6]. Сеньчуковой М.А. и Стадниковым А.А. [7] выдвинута гипотеза о том, что источником экзогенного генетического материала, обладающего онкогенными свойствами и способного интегрироваться в геном клеток и вызывать злокачественную их трансформацию, могут являться не только вирусные онкогены, но и генетические элементы бактерий.

Целью исследования являлось определение наличия IgG в тканях опухолей и сыворотке крови больных и сопоставление результатов с локализацией новообразований.

Материалы и методы исследования

Исследована ткань гиперпластического образования и сыворотка крови 156 больных 45–59 лет, из них:

37 больных раком молочной железы (РМЖ, самостоятельный первичный вариант процесса, $T_{1,3}N_{0,1}M_0$), 25 больных первичным раком тела матки (РТМ, самостоятельный процесс, $T_{1,2}N_1M_0$), 36 при сочетании рака молочной железы ($T_{1,2}N_1M_0$) с миомой матки, 31 больная узловой формой фиброзно-кистозной мастопатии (УФКМ), 27 больных самостоятельной миомой матки (ММ). Большинство больных раком имели II A стадию процесса, при определении стадии по системе TNM распространенность $T_2N_1M_0$ имели 80,6% больных РМЖ и 64,0% РТМ, степень дифференцировки – G1 и G2. У всех больных, имеющих РМЖ, структура опухоли морфологически была представлена инфильтрирующим протоковым раком. У больных РТМ гистологическая структура опухоли была представлена аденокарциномой (21 пациентка, т.е. 84% от общего количества больных) и аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией (4 пациентки из 25 – 16%). Все пациентки находились в перименопаузальном и раннем менопаузальном периоде.

В образцах ткани опухоли и сыворотке крови больных было исследовано наличие IgG к антигенам простого вируса герпеса, цитомегаловируса, а также рода «хламидия» и «микоплазма». Из хирургического материала опухоли готовили 10% гомогенаты на стерильном физиологическом растворе, центрифугировали при 1,5 тыс. об/мин. Сыворотку крови получали

после образования сгустка центрифугированием при 1,5 тыс. об/мин., затем в цитозольной фракции и сыворотке определяли титр антител по содержанию IgG методом ИФА со стандартными тест-наборами. Тест считался положительным при значениях $K > 1,1$.

Результаты исследования и их обсуждение

Тест на наличие IgG был положительным у большинства пациенток ($K = 1,3–5,5$), однако его цифровые значения оказались различными при самостоятельных и сочетанных новообразованиях молочной железы и матки, результаты представлены в табл. 1 и 2.

Установлено, что в ткани молочной железы 78,4% больных при самостоятельном варианте развития злокачественного процесса имел место высокий титр IgG к антигенам простого вируса герпеса – $K = 1,3–5,5$. Антитела к антигенам рода «хламидия» и «микоплазма» обнаруживались в единичных случаях у больных указанной группы (табл. 1).

Таблица 1

Содержание антител к антигенам инфекционных агентов в тканях опухолей органов женской репродуктивной системы

Показатель (+)	Самостоятельные опухоли молочной железы	Самостоятельные опухоли тела матки	Полинеоплазия (РМЖ + ММ)			
	РМЖ (n = 37)	УФКМ (n = 31)	РТМ (n = 25)	ММ (n = 27)	РМЖ (n = 36)	ММ (n = 36)
IgG к АГ простого герпеса	29 чел. (78,4%)	15 чел. (48,4%)	18 чел. (72,0%)	19 чел. (70,4%)	4 чел. (11,1%)	–
IgG к АГ цитомегаловируса	–	–	–	–	–	–
IgG к АГ «хламидия»	2 чел. (5,4%)	–	4 чел. (16,0%)	–	12 чел. (33,3%)	16 чел. (44,4%)
IgG к АГ «микоплазма»	2 чел. (5,4%)	8 чел. (25,8%)	4 чел. (16,0%)	–	–	–
IgG к АГ mix-инфекции	4 чел. (10,8%)	7 чел. (22,8%)	4 чел. (16,0%)	–	–	–

Напротив, при сочетании рака молочной железы и миомы матки высокий титр антител к антигенам простого вируса имели только 11,1% больных, а антитела к антигенам рода «хламидия» обнаружены у одной трети больных.

Интересно, что в ткани доброкачественной опухоли – узловой форме фиброзно-кистозной мастопатии практически у половины больных выявлен высокий титр IgG к антигенам простого вируса герпеса, а у 25% больных – к антигену рода «микоплазма».

При наличии самостоятельных опухолевых процессов в теле матки, вне зависимости от их природы – рак эндометрия или миома, в ткани опухоли более чем в 70% случаев выявлен высокий титр IgG ($K = 1,3–5,1$) к антигенам простого вируса герпеса. При этом в ткани рака эндометрия 16,0% больных он сочетался одномоментно с высоким титром антител к антигенам рода «хламидия» и «микоплазма». В ткани миомы матки при самостоятельно развивающемся процессе обнаруживались только антитела к антигенам

простого вируса герпеса, тогда как при сочетании со злокачественным процессом молочной железы в ткани миомы обнаружены только антитела к антигенам рода «хламидия».

Цифровые значения титров антител к антигенам вируса простого герпеса

в ткани опухолей в целом коррелировали с аналогичными показателями в сыворотке крови соответствующих больных (табл. 2). Однако в отношении других исследованных инфекционных агентов имелись определенные различия.

Таблица 2

Содержание антител к антигенам инфекционных агентов в крови больных опухолями органов женской репродуктивной системы

Показатель	Самостоятельные опухоли молочной железы		Самостоятельные опухоли тела матки		Полинеоплазия (РМЖ + ММ) (n = 36)
	РМЖ (n = 37)	УФКМ (n = 31)	РТМ (n = 25)	ММ (n = 27)	
IgG к АГ простого герпеса	30 чел. (81,1%)	23 чел. (74,2%)	17 чел. (45,9%)	18 чел. (66,7%)	7 чел. (19,4%)
IgG к АГ цитомегаловируса	13 чел. (35,1%)	23 чел. (74,2%)	–	–	–
IgG к АГ рода «хламидия»	9 чел. (24,3%)	7 чел. (22,6%)	4 чел. (16,0%)	–	14 чел. (39,8%)
IgG к АГ рода «микоплазма»	26 чел. (70,3%)	23 чел. (74,2%)	4 чел. (16,0%)	–	–
IgG к АГ mix-инфекции	28 чел. (75,7%)	23 чел. (74,2%)	4 чел. (16,0%)	–	6 чел. (16,7%)

Так, в крови больных раком молочной железы при самостоятельном варианте развития злокачественного процесса высокий титр IgG к антигенам рода «хламидия» и «микоплазма» выявлялся у 24,3% и 70,3% больных (против 5,4% и 5,4% в ткани опухоли) соответственно. В сыворотке крови этих же больных был обнаружен высокий титр IgG к антигенам цитомегаловируса у 35,1% больных, тогда как этот показатель не определялся ни в одном образце ткани рака молочной железы. По результатам проведенного исследования количество больных, имеющих одновременно высокий титр антител к антигенам нескольких инфекционных агентов, так называемую mix-инфекцию, составило 75,7% для группы больных раком молочной железы, тогда как по результатам определения показателей в ткани опухоли – только 10,8%.

Похожая ситуация отмечена и в крови больных с узловой формой фиброзно-кистозной мастопатии. Высокий титр IgG к антигенам определялся: вируса простого герпеса, цитомегаловируса и рода «микоплазма» у 74,2% больных, рода «хламидия» – у 22,6%. Так называемая mix-инфекция выявлялась у 74,2% больных.

Известно, что инфекции, вызываемые вирусами семейства герпеса, относятся к числу наиболее частых заболеваний чело-

века. Считается, что антитела к вирусным антигенам, определяемые серологически, играют защитную роль в предотвращении развития заболевания и ограничении процесса латенции.

Представители родов «хламидия» и «микоплазма» являются облигатными внутриклеточными паразитами, часть из которых передается половым путем, вызывая острые и хронические воспалительные заболевания органов мочеполовой системы с возможными серьезными нарушениями в репродуктивной сфере. Специфические IgG-антитела к антигенам указанных инфекционных агентов не являются протективными, но их титр в сыворотке крови отражает степень активности их размножения. Ранее считалось, что серологический диагноз хронической персистирующей латентной микробной инфекции является чем-то неопределенным из-за низких уровней определяемых специфических антител, хотя недавно было выявлено, что даже очень низкие уровни специфических антител могут быть напрямую связаны с персистирующей инфекцией [8]. Возможно, персистенция выступает как адаптивный механизм для выживания микроорганизма [9].

Труднее объяснить выявление в ткани опухоли специфических антител класса IgG к антигенам внутриклеточных паразитов

рода *C. trachomatis*. В этой связи уместно вспомнить работы В.А. Крестовниковой (1965), выделившей из различных опухолей человека микроорганизмы, к которым в сыворотке крови больных обнаруживались антитела, имеющие перекрестную реакцию с антигенами опухолевых клеток. Позднее было доказано, что микроорганизм является L-формой бактерий. L-формы бактерий – это адаптивные или инволюционные формы бактерий, полностью или частично утратившие способность к синтезу компонентов клеточной стенки, но сохранившие способность к длительному переживанию как в организме, так и на средах. Одним из важных свойств L-форм бактерий является их способность отменять апоптоз инфицированных клеток, который выполняет важную функцию защиты макроорганизма, где гибель инфицированных клеток предотвращает не только распространение инфекции, но, не исключено, и чужеродного генетического материала [10]. Возможно, что для каждого органа и ткани, в соответствии с антигенным сходством, имеется «свой» вид (или виды) микроорганизмов, которые чаще всего вызывают в них трансформацию клеток.

У женщин *C. trachomatis* поражает апикальную поверхность поляризованных клеток цилиндрического эпителия, которые находятся в эндоцервиксе и верхних половых путях. Установлено, что тропизм этого внутриклеточного паразита усиливается в эстроген-доминантных эпителиальных клетках эндометрия [11]. Вместе с тем, было обнаружено, что хламидии могут содержать циркулирующие моноциты, обеспечивающие распространение инфекционного агента по организму [12]. С позиций одного из важнейших свойств эндогенных микроорганизмов – транслокации, или прохождения жизнеспособных бактерий через слизистые оболочки в кровь и ткани организма, можно объяснить попадание инфекционных агентов в ткань опухоли. Для выявления закономерностей повышения титра IgG и его связи с нарушением метаболизма при опухолях необходимо продолжение исследований.

Заключение

Таким образом, в крови и ткани женщин при самостоятельных и сочетанных опухолях органов репродуктивной системы нами установлено увеличение титра IgG к АГ простого герпеса, рода «хламидия» и «микоплазма», а также к так на-

зываемой *mix*-инфекции. Титр IgG к АГ цитомегаловируса был повышен только в крови пациенток, имеющих УФКМ или РМЖ. При самостоятельной миоме матки в крови и ткани опухоли обнаружены АТ только к АГ простого герпеса. Проведенное исследование показало, что необходимо дальнейшее изучение роли микробных и вирусных агентов в развитии опухолевой трансформации самостоятельного или сочетанного с доброкачественной гиперплазией рака женских репродуктивных органов.

Список литературы

1. Андабеков Т.Т., Клочкова Т.Г., Урбанский А.И., Самсонов Р.Б., Школьник М.И., Евтушенко В.И., Карелин М.И. Более низкая степень дифференцировки рака предстательной железы может быть связана с цитомегаловирусной инфекцией ткани простаты // Вопросы онкологии. – 2009. – № 55 (2). С. 183–186.
2. Бухарин О.В. Проблемы персистенции патогенов в инфектологии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 4–8.
3. Вовкочина М.А., Моисеенко Т.И., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Адамян М.Л., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д. Влияние инфекционных агентов на локальный гормоногенез в ткани рака матки и визуально неизмененного эндометрия // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 31.
4. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. – 469 с.
5. Сеньчукова М.А., Стадников А.А. О роли бактерий в этиологии и патогенезе злокачественных новообразований // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 32 (2). – С. 79–85.
6. Bazala E., Renda J. Latent chlamydial infections: the probable cause of a wide spectrum of human diseases // Med Hypotheses. – 2005. – № 65 (3). P. 578–84.
7. Casagrande M.V., Florencio C.S. G, de Alburquerque C.A., de Almeida T.L.E., Sergio Z., Moraes F.L.T. Cytomegalovirus in colorectal cancer and ulcerative colitis // Rev. Inst. med. trop. Sao Paulo. – 2008. – № 50 (2). P. 83–87.
8. Davis C.H., Raulston J.E. & Wyrick P.B. Protein disulfide isomerase, a component of the estrogen receptor complex, is associated with Chlamydia trachomatis serovar E attached to human endometrial epithelial cells // Infection and Immunity. – 2002. – № 70. – P. 3413–3418.
9. Herpes Simplex Virus Co-infection-induced Chlamydia trachomatis // Microbiol Res. – 2006. – № 161. – P. 9–19.
10. Mpiga P. and Ravaoarino M. Chlamydia trachomatis persistence: an update. Persistence is not Mediated by any Known Persistence Inducer or Antichlamydial Pathway // Microbiology. – 2008. – № 154. – P. 971–978.
11. Szostek S., Zawilinska B., Kopek J., Kosz-Vnechak M. Herpesviruses as possible cofactors in HPV-16-related oncogenesis // Acta biochim. pol. – 2009. – № 56 (2). P. 337–342.
12. Qavi H., Al-Rajhi A.A. Acetylcholinesterase and HHV-8 in squamous cell carcinoma and retinoblastoma. In vitro. – 2009. – № 23 (5). – P. 679–683.

References

1. Andabekov T.T., Klochkova T.G., Urbanskij A.I., Samsonov R.B., Shkol'nik M.I., Evtushenko V.I., Karelin M.I. Bolee nizkaja stepen' differencirovki raka predstate'noj zhelezy mozhet byt' svjazana s citomegalovirusnoj infekciej tkani prostaty // Voprosy onkologii. 2009. no. 55 (2). pp. 183–186.

2. Buharin O.V. Problemy persistencii patogenov v infekologii // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. 2006. no. 4. pp. 4–8.
3. Vovkochina M.A., Moiseenko T.I., Francijanc E.M., Komarova E.F., Adamjan M.L., Bandovkina V.A., Cherjagina N.D. Vlijanie infekcionnyh agentov na lokal'nyj gormonogenez v tkani raka matki i vizual'no neizmenennogo jendometrija // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. no. 1. p. 31.
4. Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanjan A.L., Mujzhnek E.L. Giperplasticheskie processy organov zhenskoy reproduktivnoj sistemy: teorija i praktika. M.: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2011. 469 p.
5. Sen'chukova M.A., Stadnikov A.A. O roli bakterij v jetiologii i patogeneze zlokachestvennyh novoobrazovanzij // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2009. no. 32 (2). pp. 79–85.
6. Bazala E., Renda J. Latent chlamydial infections: the probable cause of a wide spectrum of human diseases // Med Hypotheses. – 2005. no. 65 (3). pp. 578–84.
7. Casagrande M.V., Florencio C.S. G, de Alburueque C.A., de Almeida T.L.E., Sergio Z., Moraes F.L.T. Cytomegalovirus in colorectal cancer and ulcerative colitis // Rev. Inst. med. trop. Sao Paulo. 2008. no. 50 (2). pp. 83–87.
8. Davis C.H., Raulston J.E. & Wyrick P.B. Protein disulfide isomerase, a component of the estrogen receptor complex, is associated with Chlamydia trachomatis serovar E attached to human endometrial epithelial cells // Infection and Immunity. 2002. no. 70. pp. 3413–3418.
9. Herpes Simplex Virus Co-infection-induced Chlamydia trachomatis // Microbiol Res. 2006. no. 161. pp. 9–19.
10. Mpiğa P. and Ravaoarinoro M. Chlamydia trachomatis persistence: an update. Persistence is not Mediated by any Known Persistence Inducer or Antichlamydial Pathway // Microbiology. 2008. no. 154. pp. 971–978.
11. Szostek S., Zawilinska B., Kopek J., Kosz-Vnechak M. Herpesviruses as possible cofactors in HPV-16-related oncogenesis // Acta biochim. pol. 2009. no. 56 (2). pp. 337–342.
12. Qavi H., Al-Rajhi A.A. Acetylcholinesterase and HHV-8 in squamous cell carcinoma and retinoblastoma. In vitro. 2009. no. 23 (5). pp. 679–683.