Огляди, лекції

УДК: 616.092/616.006:001.5

РОЛЬ ІМУННОЇ СИСТЕМИ В ПАТОГЕНЕЗІ ВИРОБНИЧО-ЗУМОВЛЕНОЇ ОНКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Варивончик Д.В.

Інститут медицини праці АМН України, м.Київ

Розглянуто морфологію та особливості функціонування клітин імунної системи, що мають цитотоксичні властивості (Т-лімфоцити-кілери, природні кілери), їхню роль у захисті організму від неопластичних процесів. Проаналізовано взаємодії неопластичних клітин та імунної системи організму людини при виникненні та розвитку онкологічної патології, впливи виробничих канцерогенних факторів на кілерну активність імунної системи.

Ключові слова: онкологічна патологія, імунна система, кілерні клітини, канцерогенні виробничі фактори

Вступ

Дослідження етіологічних факторів та патогенетичного механізму неопластичної трансформації клітин і розвитку онкологічної патології є одним з пріоритетів сучасної біологічної та медичної науки. Це зумовлено високим рівнем захворюваності на онокологічні хвороби, інвалідизації та смертності. Щороку від злоякісних новоутворень у світі помирає близько 5 млн., в Україні – більше 90 тис. осіб. При цьому рівнень онкологічної захворюваності має тенденцію до неухильного зростання протягом останніх десятиріч [12, 13, 20].

Проведеними дослідженнями встановлено, що онкологічна патологія належить до мультифакторіальних захворювань, а в її патогенезі вирішальна роль належить генетичним змінам у клітинах, порушенню їхньої запрограмованої смерті (апоптоз), недостатності кілерної активності імунної системи [16, 23, 29, 33].

У теперішній час вважається, що імунній системі належить важлива роль у захисті організму від вже існуючих неопластичних клітин, в яких порушено процеси апоптозу. Доведено, що у тварин і людей, хворих на онкологічну патологію, спостерігається взаємозв'язок між розвитком та прогресуванням пухлинного процесу й дисфункцією імунної системи, і, в першу чергу, недостатністю її кілерного ланцюга [8].

Встановлено, що підвищений ризик виникнення онкологічної патології спостерігається серед працівників підприємств певних галузей. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародної організації праці, онкологічна патологія у 5–40% випадків пов'язана з впливом виробничих канцерогенних факторів [9, 12, 15]. Відомі спроби застосування імунологічного скринінгу працюючих на канцерогенно-небезпечних підприємствах для прогнозування можливості розвитку та ранньої діагностики онкологічної патології з використанням методів визначення онкологічних маркерів (специфічних білків) [5, 8]. Але ці методи є індикаторними для виявлення лише ранніх стадій онкогенезу і неповністю розкривають його патогенетичний механізм. Тому вивчення порушень функцій кіллерного ланцюга імунної системи у працівників канцерогенно-небезпечних підприємств є актуальним напрямом медицини праці, спрямованим на дослідження патогенезу й розробку системи оцінки індивідуального ризику розвитку онкологічної патології.

Метою дослідження стало визначення ролі порушень функціонування кілерного ланцюга імунної системи у патогенезі онкологічних захворювань та можливості їхнього використання для оцінки ризику виникнення цієї патології у працівників канцерогенно-небезпечних виробництв.

Матеріали та методи

Проведено аналіз світової та вітчизняної літератури методом систематизованого огляду. Відбір інформації проводили з використанням літературних джерел, ресурсів Інтернету (база даних Medline – www.ncbi.nlm.gov), реферативної збірки Всеросійського інституту наукової та технічної інформації (серія «Медицина», випуск «Медицина праці»).

Результати дослідження та їх обговорення

Цитотоксична активність імунної системи. Дослідження механізмів розпізнавання та знешкодження імунною системою чужорідних клітин для організму розпочав П.Ерліх наприкінці XIX сторіччя. Але перші докази наявності такої активності було експериментально отримано в 1960 році А.Говертцом.

На теперішній час загальновизнаним є факт, що на надходження чужорідного для організму генетичного матеріалу в імунній системі індукується пул «нульових лімфоцитів» – як специфічних цитотоксичних, так і не цитотоксичних імунокомпетентних клітин.

До пулу цитотоксичних імунних клітин належать:
- Т-лімфоцити-кілери (синоніми: К-клітини, цитотоксичні Т-лімфоцити), що набувають своєї активності лише в присутності відповідних антитіл класу IgG (антитілозалежна клітинна цитотоксичність);
- натуральні кілери (синоніми: NK-клітини, нормальні кілери), кілерна активність яких проявляється незалежно від їхньої сенсибілізації антигенами.

К-клітини та NK-клітини відіграють вирішальну роль у захисті організму людини від розвитку онкологічної патології шляхом виявлення та наступного руйнування неопластично трансформованих клітин [4, 11, 14, 18].

Особливості функціонування Т-лімфоцитів-кілерів (К-клітин). К-клітини належать до великих гранулярних лімфоцитів. Вони розвиваються з клітин-попередників, що перебувають у червоному кістковому мозку і активізуються антигенами великого комплексу гістологічної сумісності (major histocompatibility complex – MHC) I класу. Вони розмножуються і дозрівають під впливом інтерлейкіну-2 (IL-2) та інших гуморальних факторів диференціювання, що продукують Т-лімфоцити-хелпери. На цитоплазматичній мембрані цих клітин розташовано рецептори – CD8+ (90% клітин), іноді – CD4+ (10%). Їхня функція полягає у розпізнаванні та руйнуванні клітин, що заражено вірусами, внутрішньоклітинними збудниками інфекцій, неопластичних клітин.

Розпізнавання чужорідних клітин К-клітинами відбувається після презентації їм відповідного антигену в асоціації з молекулами MHC I класу (для CD8+) чи MHC II класу (для CD4+) на поверхні іншими імунокомпетентними клітинами. Після розпізнавання чужорідного антигену К-клітини зв'язуються з мембраною клітини-мішені (наприклад, неопластичної клітини) і виділяють у міжклітинний простір вміст цитоплазматичних гранул (лімфотоксинів), що викликають пошкодження мембрани. Клітина-мішень набрякає і гине внаслідок колоїдно-осмотичного лізису. Процес клітинного розпізнавання є Mg^{2+}-залежним, а лізис клітин-мішеней – Ca^{2+}-залежним. Після ушкодження клітини-мішені К-клітина залишається морфологічно цілісною та функціонально активною і зберігає здатність до розпізнання та знешкодження інших клітин.

Вплив на інші імунокомпетентні клітини Т-лімфоцити-кілери реалізують як дистанційно за допомогою цитокінів, так і шляхом прямого міжклітинного контакту. Вони здатні формувати набутий (специфічний) імунітет і сприяють його збереженню клітинами пам'яті, а також здатні продукувати гамма-інтерферон (IFγ) [2, 4, 11, 14, 18].

Особливості функціонування натуральних кілерів (NK-клітин). NK-клітини також належать до великих зернистих лімфоцитів. В їхній цитоплазмі перебувають пов'язані з мембраною гранули, що містять специфічний білок – перфорин (цитолізин).

Походження NK-клітини на сьогоднішній час невідоме. Вважають, що NK-клітини належать до самостійної лінії диференціювання з єдиної клітини – попередниці лімфоцитів. Їхні гістогенетичні зв'язки з Т- та В-лімфоцитами не встановлено.

NK-клітинам притаманно:
1) рецепторний фенотип CD2+, CD3+, CD39+, CD69+, CD94+, CD158a+, а 90% клітин мають також рецептори CD16+, CD56+;
2) гаметний (неперебудований) генотип.

На відміну від інших Т-лімфоцитів-кілерів вони не збільшують своєї абсолютної кількості у відповідь на чужорідний антиген, не сприяють формуванню імунологічної пам'яті. Активність NK-клітин збільшується під впливом цитокінів Т-лімфоцитів-хелперів та IFγ [4, 11, 14, 18, 19].

Основною функцією NK-клітин є виявлення та знищення власних клітин організму (цитотоксична дія). Клітинами-мішенями для них можуть бути: клітини, вражені вірусами, пухлинні клітини, клітини з цитофільними антигенами на мембрані, ембріональні клітини. NK-клітини також відіграють вирішальну роль у відторгненні трансплантата [4, 11, 14, 17, 18].

Цитотоксична дія NK-клітини виявляється шляхом специфічного розпізнавання поверхневого антигену, зв'язаного з молекулами MHC класу I (розпізнають певні структури високомолекулярних глікопротеїдів, що експресуються на мембрані «зміненої» клітини). Розпізнавання клітин-мішеней та зближення з ними чиниться за рахунок рецепторів NK-клітин. Після цього відбувається активація NK-клітин, і вміст їхніх цитоплазматичних гранул виділяється у міжклітинний простір. Головна роль у цитотоксичному ефекті NK-клітин належить моно-

мерному білку – перфорину (молекулярна маса – 70 кДа), який має молекулярну схожість з комплементом С9. Перфорин з міжклітинного простору інтегрується в мембрану клітини-мішені і веде до утворення у ній трансмембранної пори з подальшою загибеллю клітини внаслідок витікання цитоплазми (цитоліз). Молекулярний механізм цитолітичної дії порфірину полягає у тому, що NK-клітини виділяють його у міжклітинний простір у вигляді мономерних молекул, що за наявності іонів кальцію полімеризуються, утворюючи кільцеподібні структури діаметром 5–20 нм в мембрані клітини-мішені. Крізь ці пори і відбувається витікання цитоплазми. В гранулах NK-клітин перебувають ще й дві серинові протеїнкінази, що також беруть участь у реалізації цитолізу, але їхня участь у цьому процесі ще малодосліджена. Цитолітична активність NK-клітин не залежить від попередньої сенсибілізації і не обмежена антигенами головного комплексу гістосумісності (HLA). NK-клітини також містять протеоглікан – хондроїтинсульфат А, який робить їх стійкими до протеїнкіназ, захищаючи від автолізу [4, 7, 11, 14, 18].

NK-клітинам притаманно як «негативне», так і «позитивне» розпізнавання клітин-мішеней:

- NK-клітини несуть рецептори блокування цитотоксичності – KIR (killer inhibitory receptor), що при взаємодії з молекулами MHC класу I на клітинах-мішенях, гальмують їхню цитотоксичність. Це – «негативне» розпізнавання;
- за відсутності на клітинах-мішенях експресії молекул MHC взаємодія NK-клітин з ними відбувається за участі їхніх власних спеціальних рецепторів – CD2+, CD69+ або шляхом їхнього зв'язування з антитілом через рецептор Fc (CD16+). Це – «позитивне» розпізнавання [4, 11, 14, 18].

У нормі кількість NK-клітин в периферичній крові становить 5–15% від всіх лімфоцитів [6]. Підвищення в периферичній крові відносної кількості та активності NK-клітин спостерігається при автоімунних захворюваннях (ревматоїдний артрит та ін.), а зниження – при онкологічних захворюваннях (особливо у стадії метастазування) [1, 4, 8, 11, 13, 18].

Доведено опосередковану участь макрофагів у протипухлинному захисті, яку пов'язують з активацією ними NK-клітин через секрецію IFγ [26]. Також відомо, що активність NK-клітин підвищується під впливом цитокінів: IL-2 (Т-лімфоцитів I класу) та IL-12 (макрофагів), IFγ, фактора некрозу пухлин альфа (TNF-α), фактора активації тромбоцитів (FAT). Вона пригнічується під впливом кортикостероїдів [1–4, 11, 17].

Імунний захист організму від неопластичних клітин та участь у цьому процесі клітин-кілерів. Неконтрольований поділ неопластичних клітин пов'язують з порушенням експресії нормальних генів диференціювання. При неопластичній трансформації клітин значно знижується або повністю призупиняється експресія на них молекул MHC I класу [4, 8, 14].

Залежно від секреції онкоантигенів та відповіді на них імунної системи існують декілька типів пухлин:

- I група – індуковані факторами фізичної та хімічної природи пухлини, для яких характерна наявність різних специфічних ідіопатичних антигенів при впливі одного і того самого канцерогенного агента. Ці антигени процесуються в пухлинних клітинах з утворенням пептиду, що потім формує комплекс з молекулами MHC I класу і транспортується на поверхню мембрани. Для цих пухлин характерне обмеження специфічного імунного захисту, що реалізується за рахунок активності NK-клітин;
- II група – індуковані вірусами пухлини, що мають ідентичний антигенний склад – V-антиген (virus antigen), Т-антиген (tumor antigen). Ці антигени є характерними для великої кількості пухлин різних гістологічних типів. Вони мають вірусне походження і виявляються на клітинах, інфікованих ДНК- (вірус поліоми, вірус SV40, вірус папіломи, асоційований з раком шийки матки) та РНК-онковірусами (вірус Т-клітинного лейкозу). Зазначені антигени також є потужними трансплантаційними антигенами, що викликають значну гуморальну і клітинну імунну відповідь за рахунок утворення рестриктурованих за гаплотипом MHC цитотоксичних Т-клітин (К-клітин);
- III група – пухлини, що не продукують онкоантигени і не розпізнаються імунною системою.

В організмі між неопластичними клітинами та імунною системою відбуваються такі види взаємодій:

1) розпізнавання та елімінація імунною системою неопластичних клітин;
2) захист неопластичних клітин від їхнього знищення імунною системою;
3) стимулюючий вплив імунної системи на прогресію пухлинного процесу.

Встановлено, що у захисті організму від неопластичних клітин відіграють важливу роль як механізми вродженого (неспецифічного), так і набутого (специфічного) імунітету. Існує також думка, що протипухлинний імунітет є більш ефективним у захисті організму від вірус-індукованих пухлин і менш ефективним – при виникненні пухлин, що індуковано канцерогенними факторами (хімічними та фізичними).

Неспецифічний імунний захист від неопластичних клітин відбувається завдяки кооперації дендритних клітин, макрофагів, NK-клітин, активованих Т-лімфоцитів при участі цитокінів та IFγ. Ця кооперація є ефективною на ранніх стадіях канцерогенезу і спрямована на виявлення та знешкодження неопластичних клітин. Це відбувається шляхом активації у них механізмів апоптозу, викликаних ріст-інгібуючими сигналами імунокомпетентних клітин.

Ефективність неспецифічного протипухлинного захисту організму є високою лише в клінічно латентному періоді канцерогенезу, коли кількість неопластичних клітин є незначною, а їхні генетичні зміни – мінімальними. Лише у випадку вродженого чи набутого дефіциту системи неспецифічного імунного захисту відбувається ухилення неопластичних клітин від їхнього розпізнавання та елімінації, що створює умови до пухлинної прогресії.

Специфічний протипухлинний імунний захист реалізується завдяки розпізнаванню імунною системою специфічних пухлинних антигенів. Основна роль у його реалізації належить цитотоксичним лімфоцитам – NK-клітинам.

Роль В-лімфоцитів та макрофагів у цьому процесі досліджена ще недостатньо. Але встановлено, що В-лімфоцити мають важливе значення у реалізації «позитивного» розпізнавання натуральними кілерами неопластичних клітин. Макрофаги відіграють важливу роль в фагоцитозі пухлинних клітин чи їхніх фрагментів. А також завдяки виділенню TNF-α – стимулюють функцію NK-клітин.

У деяких випадках неопластичні клітини набувають здатності ухилятись від імунного захисту організму, що і лежить в основі прогресії пухлинного процесу. У основі цього явища є декілька гіпотез:

1) відсутність у неопластичних клітин імуногенності внаслідок їхніх фундаментальних генетичних змін, що супроводжується недостатньою презентацією чи втратою специфічних пухлинно-асоційованих антигенів;
2) активний захист неопластичної клітини від імунної атаки шляхом секреції трансформуючого фактору росту-бета (TGF-β), що гальмує активність Т-лімфоцитів-хелперів та активізує Т-лімфоцити-супресори.
3) вроджене, набуте, вікове зниження імунологічної реактивності організму, внаслідок чого відбувається порушення клітинної кооперації і гуморальних ланцюгів імунної відповіді на онкоантигени.

Пухлина виникає і розвивається лише в умовах порушення функції імунної системи до розпізнавання та елімінації антигенів неопластичних клітин. При цьому існують обставини, за яких спостерігається стимуляція росту пухлин:

1) на рівні пухлинної клітини – втрата клітинами специфічних антигенів, формування імунологічно резистентної пухлини, активація антигенної модуляції;
2) на рівні організму – розвиток імуносупресії, імунологічної толерантності до онкоантигенів;
3) на рівні взаємодії «неопластична клітина – організм» – ріст пухлини в імунологічно привілейованих органах, що знаходяться за гематогістологічними бар'єрами (червоний кістковий мозок, головний мозок, око, яєчка тощо); недостатня антигенна стимуляція імунної системи, наявність блокувальних факторів, що пригнічують активність цитотоксичних сенсибілізованих лімфоцитів; наявність клітин-супресорів, що блокують гіперімунні реакції тощо.

Основними причинами первинних порушень у протипухлинному імунному захисті організму можуть бути як вроджені (відсутність тимусу), так і набуті вади імунної системи (старіння, вторинні імунодефіцити внаслідок ведення нездорового способу життя, впливу виробничих факторів, прийому ліків з імунодепресивними властивостями; вірусне враження імунної системи тощо). Доведено, що у цих випадках частота спонтанної та канцероген-індукованої неопластичної трансформації клітин значно збільшується [4, 8, 11, 14, 18].

Стан кілерної активності імунної системи у працівників канцерогенно-небезпечних виробництв. Встановлено, що ідентифіковані хімічні виробничі канцерогенні фактори (бензпірен, берилій, хром, кадмій, нікель, етилен оксид, формальдегід, полігалогеновані ароматичні вуглеводні, діоксини тощо) викликають у людей не лише генетичну трансформацію в клітинах, а й дефіцит вро-

жених механізмів імунного захисту внаслідок прямої імунотоксичної дії. Останнє є основою для збереження і прогресування неопластичної трансформації клітин і виникнення з часом онкологічної патології [10, 28]. Це підтверджується даними про зростання частоти неспецифічних інфекційних та автоімунних захворювань серед робітників, які знаходяться під впливом цих факторів. Останнє є відображенням порушення універсальних неклональних механізмів функціонування імунної системи, що спрямовані на захист організму не тільки від канцерогенезу, а й від захворювань інфекційної та автоімунної природи.

Визначено, що значна кількість виробничих факторів хімічної та фізичної природи викликає зміни в кількості та активності кілерних клітин імунної системи (таблиця). Також доведено, що пригнічувальний вплив канцерогенних виробничих факторів на кілерну активність імунної системи підсилюється у осіб похилого віку внаслідок первинного пошкодження NK-клітин холестерином, аполіпопротеїнами А-1, А-2 [27]. Це на фоні вікового накопичення негативних змін у геномі значно підвищує ризик виникнення та прогресування онкологічної патології.

На підставі проведеного дослідження патогенетична схема формування ризику розвитку онкологічної патології у людини може бути представлена наступним чином (рисунок): у людини, яка працює в умовах канцерогенно-небезпечного виробництва або зазнає впливу канцерогенів з навколишнього середовища, відбуваються наступні порушення в організмі – мутації в геномі клітин: прямі – внаслідок прямого пошкодження ДНК фізичними чи хімічними агентами та опосередковані – завдяки пошкодженню ДНК вільними радикалами, внаслідок ініціювання канцерогенними факторами оксидативного стресу в клітині. Це створює ризик трансформації нормальної клітини у неопластичну. Передумовами до накопичення мутацій в клітині є наявність у людини вродженої схильності до нестабільності геному, зниження апоптозу та кілерної активності імунокомпетентних клітин, антиоксидантна недостатність організму.

Захист організму від накопичення неопластичних клітин відбувається на двох рівнях:

1) недопущення існування клітин зі зміненим геномом за рахунок реалізації механізму апоптозу;
2) руйнація неопластичних клітин, в яких не відбувся апоптоз, завдяки цитотоксичній активності кілерних клітин імунної системи.

Таблиця

Вплив виробничих факторів на кілерну активність імунної системи

Шкідливі виробничі фактори	Встановлено клас канцерогенної небезпеки за IARC [31]	Доведено недостатність кілерної активності імунної системи
Азбест (всі види)	I	[24, 34]
Бензол (3'-метил-4-диметил-аміно-азобензол)	I	[11, 25]
Ароматичні фарбники (бензидин та бета-нафталамін)	I	[22]
Берилій	I	[10]
Етилен оксид	I	[10]
Інсектициди (дихлордифенілтрихлоретан (ДДТ), дихлордифенілдихлоретилен, дихлордифенілдихлоретан, 2,3,4,5,6-пентахлорфенол, поліхлоровані біфеніли, гексахлорбензол, гамма-гексахлорциклогексан)	2Б	[22, 25]
Кадмій	I	[10, 37]
Магнітні поля (ядерно-магнітні томографи, промислові індукційні нагрівальні установки)	-	[32]
Нафтові масла	I	[35]
Нікель	I	[10]
Полігалогеновані ароматичні вуглеводні (діоксини)	2Б	[10]
Тетрахлоретилен	2А	[30, 36]
Формальдегід	2А	[10]
Хлорфенокси-гербіциди (2,4-дихлорфеноксіацетова кислота, 4-хлоро-2-метилфеноотовоацетатна кислота)	2Б	[10, 29, 30]
Хром (солі шестивалентного хрому)	I	[10]

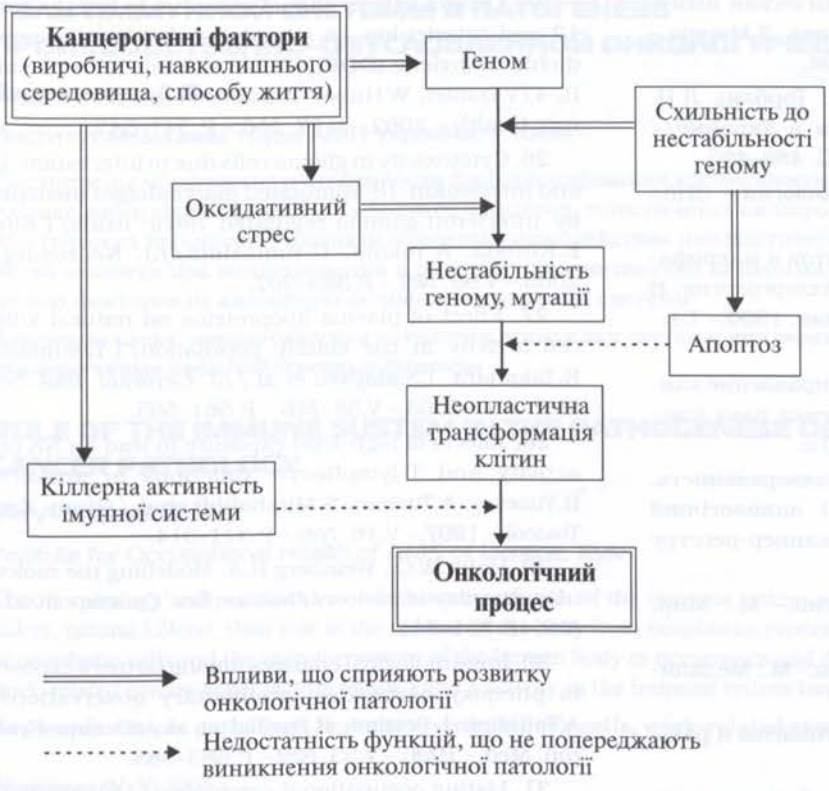

Рисунок. *Схема патогенетичного механізму розвитку онкологічної патології під впливом виробничих канцерогенних факторів.*

Основним механізмом контролю за стабільністю геному клітин є реалізація процесу апоптозу. Але у разі вроджених чи набутих змін в геномі клітин (вплив генотоксичних факторів) може відбуватися зниження інтенсивності апоптозу, що є основою для накопичення клітин з мутаціями та наступної їхньої трансформації у неопластичні.

У цьому випадку включається другий рівень захисту організму від накопичення неопластичних клітин — збільшення цитотоксичної активності імунної системи, що реалізується К-клітинами та NK-клітинами.

Під впливом значної кількості виробничих факторів формується недостатність функції кілерного ланцюга імунної системи, що створює умови для розвитку онкологічної патології у працюючих. Причому, встановлено наявність прямого пригнічувального впливу виробничих канцерогенних факторів на кілерні клітини імунної системи, що унеможливлює повноцінну реалізацію імунного нагляду і призводить до збереження неопластичних клітин на ранніх стадіях онкогенезу.

Висновки

Пряме або опосередковане пошкодження геному клітин, пригнічення механізмів апоптозу, прямий імунотоксичний вплив на кілерний ланцюг імунного захисту організму є основними причинами виникнення і прогресії неопластичних клітин та наступного розвитку онкологічної патології у робітників канцерогенно-небезпечних виробництв.

Для оцінки ризику розвитку онкологічної патології та його моніторингу серед працюючих у канцерогенно-небезпечних виробничих умовах перспективним є впровадження системи імунологічного скринінгу, започаткованого на визначенні кількості К-клітин і NK-клітин та їхньої функціональної здатності. Потребують подальшого дослідження зв'язки між кілерною активністю імунної системи та інтенсивністю апоптозу і стабільністю геному у працюючих у канцерогенно-небезпечних виробництвах.

Література

1. Абелев Г.И. Иммунология опухолей человека//Природа.– 2000.– №2./На сайті: www.naturye.ru.

2. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкина и рак (новые аспекты взаимодействия опухолей организма).– К.: ДИА, 2000.– 224 с.

3. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства.– К.: Наук. думка, 1998.– 317 с.

4. Галактионов В.Г. Иммунология.– М.: МГУ, 1998.– 480 с.

5. Демецкая А.В., Новиченко Н.Л., Горбань Л.Н. Применение способа иммунодетекции рака как метода доклинической диагностики при выявлении групп профессионального риска//Гигиена труда.– 2001.– Вып.32.– С. 297–302.

6. Захаров С.В. Динамика содержания естественных киллеров у больных заразными формами сифилиса в процессе лечения//Актуальные пробл. мед. и биол.– 2001.– №2.– С. 389–393.

7. Иммунологическое действие комплекса цитокинов на пролиферацию лимфоцитов и активность естественных киллеров человека in vitro/К.С.Павлова, А.П.Шпакова, В.М.Дронова и др.//Иммунол.– 2000.– №2.– С. 32–35.

8. Иммунология опухолей//Клиническая иммунология и аллергология: В 3 т./Под ред. Л.Мегера.– М.: Медицина, 1990.– Т.2.– С. 475–506.

9. Кундиев Ю.И, Краснюк Е.П., Горбань Л.Н. Проблема профессионального рака в Украине// Журн. АМН Украины.– 1999.– №3.– С. 485–495.

10. Куценко С.А. Основы токсикологии.– СПб., 2002.– 720 с.

11. Маркеры и свойства лимфоцитов и макрофагов//Клиническая иммунология и аллергология: В 3 т./Под ред. Л.Мегера.– М.: Медицина, 1990.– Т.1.– С. 31–60.

12. Райхман Я.Г., Нидюлин В.А. Управление канцерогенной ситуацией и профилактика рака (системный подход).– Элиста, 1999.– 270 с.

13. Рак в Україні, 2001–2002. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби//Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – К., 2003.– №4.– 72 с.

14. Ройт И. Основы иммунологии.– М.: Мир, 1991.– 328 с.

15. Смулевич В.Б. Профессия и рак.– М.: Медицина, 2000.– 384 с.

16. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак.– К.: Морион, 1999.– 184 с.

17. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций//Иммунол.– 2000.– №1.– С. 61–64.

18. Хэнни К.С., Джиллис С. Клеточная цитотоксичность//Иммунология: В 3 т./Под ред У.Пола.– М: Мир, 1989.– Т.3.– С. 126–151.

19. Чекнев С.В. Фенотипическая и функциональная гетерогенность циркулирующего пула естественных киллеров//Иммунол.– 2000.– №4.– С. 24–32.

20. Шалимов С.А., Федоренко З.П., Гулак Л.О. Структура заболеваемости населения Украины злокачественными новообразованиями//Онкол.– 2001.– Т.3, №1.– С. 91–95.

21. A decrease in Leu-11a negative lymphocytes in relation to natural killer cell activity in chromate workers/T.Tanigawa, S.Araki, T.Araki, N.Minato//Br. J. Ind. Med.– 1991.– V.48, №3.– P. 211–213.

22. Associations of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) 4.4 and beta-naphthylamine/T.Tanigawa, S.Araki, S.Ishizu et al.//Br. J. Ind. Med.– 1990.– V.47, №5.– P. 338–341.

23. Cancer genetics//Human molecular genetics/Ed. by T.Strachan, A.P.Read.– BIOS Scientific Publishers, 1999.– P. 180–210.

24. Circulating natural killer cells in retired asbestos cement workers/P.Froom, N.Lahat, E.Kristal-Boneh et al.//J. Occup. Environ. Med.– 2000.– V.42, №1.– P. 19–24.

25. Cytotoxicity in glioma cells due to interleukin-12 and interleukin-18-stimulated dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) 4.4 blood levels with plasma IL-4/V.Daniel, W.Huber, K.Bauer et al.//Arch. Environ. Health.– 2002.– V.57, №6.– P. 541–547.

26. Cytotoxicity in glioma cells due to interleukin-12 and interleukin-18-stimulated macrophages mediated by interferon-gamma-regulated nitric oxide/T.Kito, E.Kuroda, A.Yokota, U.Yamashita//J. Neurosurg.– 2003.– V.98, №2.– P. 385–392.

27. Effect of plasma lipoproteins on natural killer cell activity in the elderly population/T.Yasumasu, K.Takahara, T.Sadayasu et al.//J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.– 2003.– V.58, №6.– P. 561–565.

28. Effects of high-level exposure to lead on NK cell activity and T-lymphocyte functions in workers/ B.Yucesoy, A.Turhan, S.Mirshahidi et al.//Hum. Exp. Toxicol.– 1997.– V.16, №6.– P. 311–314.

29. Hahn W.C., Weinberg R.A. Modelling the molecular circuitry of cancer//Nature Rev. Cancer.– 2002.– №2.– P. 331–341.

30. Immunological changes among farmers exposed to phenoxy herbicides: preliminary observations/ A.Faustini, L.Settimi, R.Pacifici et al.//Occup. Environ. Med.– 1996.– V.53, №9.– P. 583–585.

31. Listing occupational carcinogen/J.Siemiatycki, L.Richardson, K.Straif et al.//Envir. Health Perspect.– 2004.– V.112, №15.– P. 1447–1459.

32. Natural killer cell activity in workers exposed to benzidine and occupational exposure to static, ELF, VF and VLF magnetic fields and immune parameters/ H.Tuschl, G.Neubauer, G.Schmid et al.// Int. J. Occup. Med. Environ. Health.– 2000.– V.13, №1.– P. 39–50.

33. Ponder B.A.J. Cancer genetics//Nature.– 2001.– №411.– P. 336–341.

34. Reduced killer cell activity of lymphocytes from patients with asbestosis/M.Kubota, S.Kagamimori, K.Yokoyama, A.Okada//Br. J. Ind. Med.– 1985.– V.42, №4.– P. 276–280.

35. Reduced T cell response in carcinogen-sensitive Donryu rats compared with carcinogen-resistant DRH rats/S.Mise-Omata, T.Sugiura, K.Higashi, U.Yamashita//Jpn. J. Cancer. Res.– 1999.– V.90, №12.– P. 1277–1284.

36. Schlichting L.M., Wright P.F., Stacey N.H. Effects of tetrachloroethylene on hepatic and splenic lymphocytotoxic activities in rodents//Toxicol. Ind. Health.– 1992.– V.8, №5.– P. 255–266.

37. Simultaneous effects of lead and cadmium on NK cell activity and some phenotypic parameters/ B.Yucesoy, A.Turhan, M.Ure et al.//Immunopharmacol. Immunotoxicol.– 1997.– V.19, №3.– P. 339–348.

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОИЗВОДСТВЕННО-ОБУСЛОВЛЕННОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Варивончик Д.В.

Институт медицины труда АМН Украины, г. Киев

Рассмотрены морфология и особенности функционирования клеток иммунной системы, которые обладают цитотоксическими свойствами (Т-лимфоцитов-киллеров, естественных киллеров), их роль в защите организма от неопластических процессов. Проанализированы взаимодействия неопластических клеток и иммунной системы организма человека при возникновении и развитии онкологической патологии, влияния производственных канцерогенных факторов на киллерную активность иммунной системы.

Ключевые слова: онкологическая патология, иммунная система, киллерные клетки, канцерогенные производственные факторы

ROLE OF THE IMMUNE SUSTEM IN THE PATHOGENESE OF WORK-RELATED CANCER PATHOLOGY

Varyvonchyk D. V.

Institute for Occupational Health of AMS of Ukraine, Kyiv

The morphology and peculiarities of functioning of cells of the immune system with cytotoxic properties (T-lymphocytes-killers, natural killers), their role in the defense of the body from neoplastics processes have been considered. The interaction of neoplastic cells and the immune system of the human body in occurrence and development of cancer pathology, effect of work-related carcinogenic factors on the killer's activity in the immune system have been analyzed.

Key words: cancer pathology, immune system, killer's cells, work-related carcinogenic factors

Надійшла 01.10.2005

Контактна особа: Варивончик Д.В., Інститут медицини праці АМН України, вул. Саксаганського, 75, Київ 01033, Україна, e-mail: erzas70@i.com.ua