

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АНТИГЕНОВ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ HLA I КЛАССА ПРИ СОЛИДНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ У ДЕТЕЙ

Арсамакова Х.Х., Козель Ю.Ю., Фадеева Т.В., Кудинова Э.Е., Златник Е.Ю., Кузнецов С.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, т.(863)300-30-05, e-mail onko-sekretar@mail.ru.

У 74 пациентов отделения детской онкологии РНИОИ с солидными злокачественными опухолями (саркома Юинга, остеогенная саркома, нейробластома, нефробластома, герминогенные опухоли – дисгерминома, тератома, тератобластома, эмбриональный рак яичка, семинома, герминогенная опухоль головного мозга) изучено распределение антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA I класса (локусов A и B). Исследование антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA I класса проводилось на базе ГУЗ СПК РО в иммунологическом отделении методом серологического типирования. Для данной выборки были характерны достоверное увеличение частоты антигенов A26 ($\chi^2 - 6,85, p < 0,05$) у больных с нефробластомой, HLA B13 ($\chi^2 - 6,02, p < 0,05$) у пациентов с нейробластомой и HLA A26 ($\chi^2 - 3,98, p < 0,05$) при герминогенных опухолях.

Ключевые слова: дети, солидные злокачественные новообразования, главный комплекс гистосовместимости.

FREQUENCY OF OCCURRENCE OF ANTIGENES OF THE MAIN COMPLEX HISTOCOMPATIBILITY OF HLA I CLASS AT SOLID MALIGNANT TUMORS AT CHILDREN

Arsamakova H.H., Kozel Yu.Yu., Fadeeva T.V., Kudinova E.E., Zlatnik E.Yu., Kuznetsov S.A.

Federal State Budgetary Institution «Rostov Cancer Research Institute» Ministry of Public Health, 344037, Rostov-on-Don, 14 line, 63, (863)300-30-05, e-mail onko-sekretar@mail.ru.

In 74 patients of pediatric oncology RNI OI with solid malignant tumors (Ewing's sarcoma, osteosarcoma, neuroblastoma, nephroblastoma, germ cell tumors - dysgerminoma, teratoma, teratoblastoma, fetal testicular cancer, seminoma, germinogennaya brain tumor), studied the distribution of major histocompatibility antigens HLA class I (loci A and B). Study of major histocompatibility antigens HLA I class was conducted on the basis of SEC GOOSE RO unit by immunological serotyping. For this sample was characterized by a significant increase in the frequency of antigens A26 ($\chi^2 - 6,85, p < 0.05$) in patients with nephroblastoma, HLA B13 ($\chi^2 - 6,02, p < 0.05$) in patients with neuroblastoma and HLA A26 ($\chi^2 - 3,98, p < 0.05$) in germ cell tumors.

Key words: children, solid malignant neoplasms, main complex of histocompatibility.

Полиморфизм системы HLA позволяет использовать ее для уникальных популяционных исследований, проводимых с целью изучения частоты встречаемости генов, антигенов, гаплотипов, выявления генетических различий между популяциями, а также является основой для изучения таких проблем, как «HLA и заболевания», «HLA и качество иммунного ответа», «HLA и репродукция», и для решения практических вопросов в трансплантологии [4; 6; 7].

Следует отметить, что внедрение в исследования системы HLA молекулярно-генетических методов не только позволило конкретизировать представления о системе HLA, но и значительно расширило представления о ее полиморфизме, при этом были открыты многие новые аллели классов I, II и III, и общее количество только известных специфичностей HLA классов I и II увеличилось более чем в 6 раз. Аллельные варианты HLA классов I и II входят в несколько генетических локусов. Так, в классе I имеется 3 локуса HLA: A, B и C, также к

антигенам HLA класса I относятся гены локуса MIC – MHC class I chain – related gens (MIC – A и MIC – B) [9].

Эти гены локализируются на хромосоме 6 в непосредственной близости от HLA – B [10].

К настоящему моменту установлено 17 аллельных вариантов генов MIC – A и MIC – B [6; 9]. В настоящее время обнаружено, что антигены MIC – A участвуют в активации взаимодействия TCR – молекулы MHC в развитии Т-клеточно-опосредованной цитотоксичности и активности НК-клеток, тем самым, в частности, играя роль в обеспечении противоракового иммунитета [7].

Успехи молекулярной биологии, в частности иммуногенетические методы изучения главного комплекса гистосовместимости человека (MHC), способствовали не только новому взгляду на этиологию и патогенез многих заболеваний, но и прогнозам ряда заболеваний в клинике. Исследование MHC стало одним из приоритетных направлений в иммуногенетике [6]. Изучение характера ассоциированности антигенных вариантов генов HLA со злокачественными солидными опухолями у детей в изученной нами литературе ранее не проводилось.

Заболеваемость детей злокачественными опухолями в России за последние 10 лет увеличилась на 20% и достигла 4,25 тысяч [1]. В настоящее время в России насчитывается около 12 500 детей до 15 лет, находящихся под врачебным наблюдением по поводу злокачественных новообразований (ЗН) всех локализаций [2]. Россию можно отнести к странам с высоким уровнем заболеваемости детской онкологической патологией. В 2002 году она составила 13–15 на 100 тысяч детского населения [3]. Солидные злокачественные новообразования (ЗН), включая опухоли ЦНС, занимают второе место в структуре заболеваемости детей злокачественными опухолями. На их долю, по данным различных отечественных и зарубежных авторов, приходится от 48,5 до 54% от всей онкопатологии. Среди солидных опухолей наиболее часто диагностируются опухоли центральной нервной системы – около 20%. Реже встречаются опухоли почек – 8%, костей и мягких тканей – 12%, глаз – 3,5%, половых органов – 0,7% [5].

Целью настоящей работы явилось исследование распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса у детей с солидными злокачественными опухолями.

Материалы и методы. Информация об обследованной популяции. Определение антигенов HLA I класса было проведено у 74 пациентов отделения детской онкологии РНИОИ: 12 пациентов с саркомой Юинга, 11 пациентов с остеогенной саркомой, 14 пациентов с нейробластомой, 14 пациентов с нефробластомой, 23 пациента с герминогенными опухолями (дисгерминома, тератома, тератобластома, эмбриональный рак яичка, семинома, герминогенная опухоль головного мозга). Контрольную группу составили 1215 доноров ГУЗ СПК РО. Средний возраст больных составил: с саркомой Юинга – 11,8 года, остеогенная

саркома – 17,1 года, нейробластомой – 4,7 года, нефробластомой – 4,8 года, герминогенные опухоли – 14,2 года. Заболевание начиналось в среднем в возрасте: с саркомой Юинга – 11,6 года, остеогенная саркома – 16,4 года, нейробластомой – 4,4 года, нефробластомой – 4,2 года, герминогенные опухоли – 10,6 года. Из них при саркоме Юинга – 9 мальчиков, 3 девочки, при остеогенной саркоме – 7 мальчиков, 4 девочки, нейробластома – 8 мальчиков, 6 девочек, нефробластома – 9 мальчиков, 5 девочек, герминогенные опухоли – 10 мальчиков, 13 девочек.

Исследование HLA фенотипа I класса проводилось на базе ГУЗ СПК РО в иммунологическом отделении методом серологического типирования.

Серологическое типирование осуществляли в стандартном лимфоцитотоксическом тесте. Для определения HLA – антигенов I класса, локусов A и B, в качестве гистотипирующих стандартов использовали сыворотки Всероссийского банка гистотипирующих реагентов Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови.

Статистическая обработка результатов. Достоверность различий и достоверность наблюдаемой ассоциации определяли с помощью общепринятого в иммуногенетике вычисления χ^2 .

Результаты и обсуждение. Первым этапом работы выполнена оценка распределения антигенов HLA I класса у детей с солидными злокачественными опухолями. Результаты исследования распределения антигенов HLA I класса представлены в таблицах 1–5.

Все основные антигены присутствуют в популяции: HLA I класса (локус A и B).

Таблица 1 – Распределение антигенов HLA I класса у детей с нейробластомой

Антигены HLA I класса	Здоровые лица (n = 1215)	Больные (n = 14)	χ^2 .
A 1	25,19	21,42	0,09
A 2	48,06	50,0	00,2
A3	25,35	7,14	2,43
A23	4,36	7,14	0,25
A24	16,46	35,71	3,69
A25	4,52	7,14	0,22
A26	5,35	7,14	0,09
A11	12,59	14,28	0,04
A31	0,90	7,14	5,56
B 51	12,35	14,28	0,40
B7	19,67	1,14	1,38
B8	10,86	21,42	1,58
B44	14,07	14,28	0,001
B13	11,60	35,71	8,2
B62	6,99	7,14	0,001
B38	8,97	7,14	0,06
B39	1,73	7,14	2,31

B 18	13,50	7,14	0,48
B 49	5,10	7,14	0,12
B 55	0,82	7,14	0,01
B 27	10,70	28,57	4,55
B 35	14,90	14,28	0,004
B 60	6,34	14,28	2,32
B 61	2,47	7,14	1,27

Примечание. В таблице 1 – частота встречаемости антигена в (%).

Из представленных данных (табл. 1), при нейробластоме по сравнению с контролем повышена частота антигенов – A24 – 35,71%, A31 – 7,14%, B8 – 21,42%, B13 – 35,71%, B27 – 28,57, B60 – 14,28%. Достоверно повышена только частота антигена B13 (χ^2 – 6,02, $p < 0,05$). Снижена частота антигенов B7 – 7,14% и B18 – 7,14%. Число гомозигот при нейробластоме – 7 случаев.

Таблица 2 – Распределение антигенов HLA I класса у детей с нефробластомой

Антигены HLA I класса	Здоровые лица (n = 1215)	Больные (n = 14)	χ^2 .
A 1	25,19	14,28	0,86
A 2	48,06	50,0	0,02
A3	25,35	35,71	0,78
A24	16,46	14,28	0,05
A25	4,52	7,14	0,22
A26	5,35	21,42	6,85
A11	12,59	14,28	3,60
A28	5,10	14,28	2,36
A29	1,48	7,14	2,91
A31	0,90	7,14	5,56
B 51	12,35	28,57	3,32
B7	19,67	7,14	1,36
B8	10,86	14,28	0,17
B44	14,07	14,28	0,001
B13	11,60	7,14	2,69
B38	8,97	7,14	0,06
B 18	13,50	28,57	2,66
B 49	5,10	14,28	2,36
B 35	14,90	35,71	3,17
B 60	6,34	7,14	0,02
B 41	4,12	14,28	3,13

Примечание. В таблице 2 – частота встречаемости антигена в (%).

При нефробластоме (табл. 2) повышена частота антигенов: A26 – 21,42%, A31 – 7,14%, B51 – 28,57%, B18 – 28,57%, B35 – 35,71%, B41 – 14,28%. Достоверно повышена только частота антигена A26 (χ^2 - 6,85, $p < 0,05$). Снижена частота антигена B13 – 7,14%. Число гомозигот при

нефробластоме – 5 случаев. Повышение частоты HLA A31, вероятнее всего, обусловлено низкой частотой антигена в популяции и небольшим числом пациентов в обследуемой группе.

Таблица 3 – Распределение антигенов HLA I класса у детей с саркомой Юинга

Антигены HLA I класса	Здоровые лица (n = 1215)	Больные (n = 12)	χ^2 .
A 1	25,19	33,33	0,11
A 2	48,06	50,0	0,02
A3	25,35	33,33	0,89
A24	16,46	41,66	3,77
A25	4,52	8,33	0,004
A26	5,35	8,33	0,03
B 51	12,35	33,33	3,05
B7	19,67	25,0	0,01
B8	10,86	25,0	0,57
B44	14,07	8,33	0,02
B13	11,60	8,33	0,02
B62	6,99	8,33	0,15
B 18	13,50	8,33	0,01
B 27	10,70	8,33	0,04
B 35	14,90	16,67	0,06
B 60	6,34	8,33	0,09
B 61	2,47	8,33	0,13
B 41	4,12	8,33	0,001

Примечание. В таблице 3 – частота встречаемости антигена в (%).

При саркоме Юинга (табл. 3) значительно повышена частота антигенов A24 – 41,66%, B51 – 33,33%, B61 – 8,33%. Достоверных различий не выявлено.

Таблица 4 – Распределение антигенов HLA I класса у детей с остеогенной саркомой

Антигены HLA I класса	Здоровые лица (n = 1215)	Больные (n = 11)	χ^2 .
A 1	25,19	18,18	0,03
A 2	48,06	45,45	0,02
A3	25,35	36,36	0,22
A24	16,46	36,36	1,84
A26	5,35	9,00	0,01
A28	5,10	9,00	0,01
B 51	12,35	36,36	3,83
B7	19,67	9,0	0,25
B8	10,86	18,18	0,08
B44	14,07	18,18	0,01
B13	11,60	27,27	1,25
B14	5,60	9,0	0,02
B62	6,99	9,0	0,10
B38	8,97	9,0	0,27
B 56	1,97	9,0	0,28
B 35	14,90	27,27	0,52

В 60	6,34	9,0	0,07
В 61	2,47	9,0	0,18
В 41	4,12	9,0	0,004

Примечание. В таблице 4 – частота встречаемости антигена в (%).

У пациентов с остеогенной саркомой (табл. 4) повышена частота антигенов А24 – 36,36%, В51 – 36,36%, В61 – 9,0%, также отмечено повышение частоты антигенов В13, В56, В35 (27,27%, 9,0%, 27,27%) по сравнению с контрольной группой. Снижена частота антигенов В7 – 9,0%, однако эти различия недостоверны из-за небольшого числа наблюдений. Число гомозигот в группе с остеогенной саркомой составило 5 случаев, число гомозигот у пациентов с саркомой Юинга – 7.

Таблица 5 – Распределение антигенов HLA I класса у детей с герминогенными опухолями

Антигены HLA I класса	Здоровые лица (n = 1215)	Больные (n = 23)	χ^2 .
А 1	25,19	17,39	1,20
А 2	48,06	56,52	0,65
А3	25,35	26,09	0,006
А24	16,46	26,09	1,51
А25	4,52	4,34	0,22
А26	5,35	17,39	3,98
А11	12,59	26,09	2,42
А30	2,39	4,34	0,75
А23	4,36	4,34	0,26
В 51	12,35	21,74	1,08
В7	19,67	17,39	0,001
В8	10,86	8,69	0,001
В44	14,07	21,74	0,56
В13	11,60	4,34	0,57
В14	5,60	8,69	0,03
В62	6,99	13,04	1,14
В39	1,73	4,34	0,02
В 18	13,50	21,74	0,71
В57	6,91	4,34	0,55
В49	5,10	4,34	0,10
В50	1,24	4,34	1,45
В55	0,82	4,34	0,45
В 27	10,70	4,34	1,78
В 35	14,90	26,09	2,24

Примечание. В таблице 5 – частота встречаемости антигена в (%).

При герминогенных опухолях (табл. 5) повышена частота антигенов А24 – 26,09%, А26 – 17,39%, А11 – 26,09%, В51 – 21,74%, В18 – 21,74%, В39 – 4,34%, В50 – 4,34%, В55 – 4,34%. Достоверные различия по сравнению с контрольной группой отмечены в частоте

встречаемости антигена А26 ($\chi^2 - 3,98, p < 0,05$). Повышение частоты антигенов В39, В50, В55, вероятнее всего, обусловлено небольшим числом обследованных пациентов данной патологии и низкой частотой этих антигенов среди здоровых лиц.

Проведение сравнительного анализа HLA I класса позволило выявить различия между антигенным составом у больных с саркомой Юинга и остеогенной саркомой, с нейробластомой, нефробластомой, герминогенными опухолями. Так, у больных с нейробластомой, нефробластомой, герминогенными опухолями встречается антиген А11, а у больных с саркомой Юинга и остеогенной саркомой не выявляются данные антигены. В то же время, у больных с саркомой Юинга и остеогенной саркомой чаще встречается антиген В51, нежели при нейробластоме, нефробластоме, герминогенных опухолях.

Выводы

1. В исследованных нами группах детей с солидными злокачественными опухолями: нефробластомой, нейробластомой, саркомой Юинга, остеогенной саркомой, герминогенными опухолями отмечено достоверное увеличение частоты встречаемости ряда антигенов HLA I класса. Так достоверно повышена частота антигена HLA В13 при нейробластоме ($p < 0,05$), HLA А26 при нефробластоме и герминогенных опухолях ($p < 0,05$).

Необходимо продолжить исследование пациентов с данными патологическими процессами для уточнения результатов.

2. Для дальнейшего изучения ассоциативных связей системы HLA со злокачественными опухолями у детей целесообразно провести HLA типирование по II классу (локус – DRB I).

Список литературы

1. Агафонов Б.В., Киреев Г.В., Римарчук Т.А. и др. Преподавание детской онкологии врачам неонкологических специальностей // III съезд детских онкологов и гематологов. – М., 2004. – С. 3–4.
2. Аксель Е.М. и соавт. Злокачественные новообразования у детей : мат. II съезда детских онкологов и гематологов России. 4–6 июля. Ростов-на-Дону // Детская онкология. – 2001. – С. 22.
3. Бондарь И.В., Дурнов Л.А. Современные пути организации детской онкологической службы России // Детская онкология. Рабочее совещание гл. дет. онкологов регионов России. – М., 2002. – С. 7–8.
4. Коненков В.И. Медицинская и экологическая иммуногенетика. – Новосибирск, 1999.
5. Моисеенко Е.И. Современная функциональная модель отделения амбул. // Детская онкология. – 1995. – № 2–3. – С. 5–11.

6. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. // Молекул. мед. – 2003. – № 1. – С. 17–31.
7. Bauer S., Groh V., Wu J. et al. T-activation of NK cells and T-cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. // Science. – 1999. – Vol. 285. – P. 727–729.
8. Janeway Ch. A. Function of MHC: presentation of Antigens to T cells. // Plenary report at ASHI 23rd Annual Meeting – October 14–19, 1997 – Atlanta, Georgia – p. 27–42.
9. Komatsu-Wakui M., Torunaga K., Ishikawa et al. MIC-A polymorphism in Japanese and a MIC-A-MIC-B null haplotype // Immunogenetics. – 1999. – Vol. 49. – P. 620–628.
10. Tokunaga K., Sideltseva E.W., Tanaka H. et al. // Tissue Antigens. – 1995. – Vol. 45. – P. 98–102.

Рецензенты:

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Нестерова Ю.А., к.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, врач-педиатр отделения детской хирургии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону.