

УДК 616.24

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

© 2007 Н.Е. Торопова<sup>1</sup>, И.Т. Сидоров<sup>2</sup>

Представлены механизмы формирования противоопухолевого иммунитета при раке предстательной железы с участием Т-лимфоцитов и естественных киллеров, а так же механизмы ускользания опухолей из под иммунно-гнетического надзора. Функциональное состояние цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров изменяется в зависимости от тяжести заболевания. Носительство HLA-антигенов, в частности Bw4, B13, DRB1, DRw53, связано с риском развития рака предстательной железы.

Иммунологические механизмы играют важную роль в патогенезе рака предстательной железы (РПЖ) [1-7]. Хорошо изучена природа опухолевого простатспецифического антигена (ПСА), а также других антигенов (TPS, TPA, PAP, EMA), которые в настоящее время рассматриваются как маркеры выявления метастазов и рецидива этого заболевания на субклинической стадии [14,15].

Индукция иммунологического ответа на антигены различной природы, включая опухолевые, начинается с процесса их распознавания, которое подчиняется общим закономерностям. При благоприятных условиях опухолевые антигены становятся мишенью для распознавания, что приводит к последующей индукции иммунологической противоопухолевой защиты [54]. К сожалению, достаточно часто возникают дополнительные и подчас непреодолимые трудности, которые препятствуют формированию противоопухолевого иммунитета [52,54]. К последним, в частности, может быть отнесена неодинаковость частоты и уровня экспрессии отдельных антигенов опухолей, зависящая от фенотипических особенностей опухолевых клеток, гистогенеза и локализации опухоли, а также от цитокиновой регуляции. Более того, в динамике опухолевого процесса антигенная структура подлежит выраженной изменчивости и может различаться в клетках первичных опухолей и метастазов [52, 53].

С характеристикой опухолевых антигенов тесно связан вопрос о развитии иммунодоминантности, которое приводит к преобладанию иммунологического

<sup>1</sup> Торопова Надежда Ефимовна, МСЧ № 1 г. Самара

<sup>2</sup> Сидоров Игорь Томович, Самарский государственный медицинский университет.

ответа на определенный антиген и препятствует ответу на новые антигены, неизбежно появляющиеся в процессе опухолевой прогрессии. Поэтому иммунодоминантность может быть серьезной причиной ускользания опухоли из-под иммунологического контроля [54].

Механизмы формирования противоопухолевого иммунитета и механизмы «ускользания» опухоли из-под иммунологического надзора для злокачественных новообразований различных локализаций универсальны. Вместе с тем установлено, что характер иммунологических реакций у больных РПЖ отличается от иммунологического реагирования организма при солидных опухолях других локализаций. Этот феномен зачастую объясняют иммуносупрессивным влиянием гормональных факторов (глюкокортикоидов, эстрогенов), играющих роль в патогенезе РПЖ.

Кроме того, особое значение в развитии РПЖ придается повреждению Т-клеточного звена иммунитета [8, 9] и изменению активности клеток с естественной цитотоксичностью, главным образом, естественных киллеров [10-14].

Имунологический контроль роста РПЖ на клеточном уровне осуществляется лимфоидной реакцией в ткани опухоли. Но уже сегодня известно, что инфильтрация опухоли клетками системы иммунитета не является гарантией эффективного иммунологического противоопухолевого ответа [57, 58]. Установлено, что лимфоидная инфильтрация при одном и том же гистологическом типе рака значительно более выражена на ранних этапах развития опухоли по сравнению с поздними [16,17]. Многие рассматривают лимфоидную инфильтрацию как благоприятный прогностический признак при РПЖ [19], другие считают, что лимфоидная инфильтрация не является признаком благоприятного прогноза [20]. ЛИО простаты представлены преимущественно Т-лимфоцитами и в значительно меньшей степени естественными киллерными клетками. В популяции Т-клеток преобладают CD3<sup>+</sup>; CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клетки (70%); менее 3% составляют CD16<sup>+</sup> клетки [20, 21].

Фенотип лимфоцитов, инфильтрирующих доброкачественную гиперплазию простаты (ДГПЖ), представлен в основном CD3<sup>+</sup> (70-80%), CD4<sup>+</sup> (60%), CD8<sup>+</sup> (около 30%) Т-лимфоцитами, CD20<sup>+</sup> В-лимфоцитами, а также CD11С<sup>+</sup> макрофагами [22], при этом CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты были способны экспрессировать HLADR и рецептор ИЛ-2. С другой стороны, известно, что во многих злокачественных опухолях человека функция ЛИО с фенотипом CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> может быть резко подавлена [21]. Вероятно, потенциал активации лимфоцитов не реализуется в связи с тем, что проявляется ингибирующее влияние продуктов жизнедеятельности опухолевых клеток на функции клеток иммунной системы: и на ЛИО, и на клетки, рециркулирующие в кровяном русле [22, 23].

В последние годы получены доказательства роли ЛИО (в том числе В-лимфоцитов, плазматических клеток) в стимуляции роста опухоли [26, 27]. Поэтому данные о том, что выраженная лимфоцитарная инфильтрация в ткани, окружающей первичный очаг РПЖ, отражает более слабый биологический потен-

циал опухоли и лучший прогноз заболевания, как и о том, что лимфоцитарная инфильтрация сочетается с плохим прогнозом, следует рассматривать как свидетельство различной биологической роли ЛИО на разных этапах опухолевого роста [31].

Системный клеточный иммунитет у больных РПЖ по данным проточной цитофлюориметрии, реакции ГЗТ и других специфических реакций характеризуется сдвигами, проявляющимися состоянием иммунодепрессии [2, 28]. Но совершенно очевидно, что развитие опухоли может происходить и в условиях нормального функционирования системы иммунитета [33, 52].

В норме естественный противоопухолевый надзор осуществляется двумя группами иммунных факторов естественной резистентности организма: цитотоксическими макрофагами, дендритными клетками, естественными киллерами, а также тучными клетками и перекрестнореагирующими цитотоксическими лимфоцитами.

Особое качество противоопухолевого иммунного ответа создается классическим опухолеспецифическим Т-цитотоксическим ответом, которое требует взаимодействия разных категорий клеток, а также двойного процесса переработки, презентации опухолевых антигенов и их распознавания [29, 30].

Первый тип антигена экспрессируется на поверхности самой опухолевой клетки в ассоциации с молекулами HLA I класса и функционирует как трансплантационный антиген. Он распознается CD8<sup>+</sup> цитотоксическими лимфоцитами, которые после распознавания убивают клетку-мишень, индуцируя в ней процессы апоптоза. Другой тип антигена (чаще всего свободноциркулирующий опухолевый антиген) подвергается эндоцитозу антигенпрезентирующими клетками (МФ, ДК), перерабатывается и презентруется на их поверхности в ассоциации с молекулами HLA II класса. В таком виде антиген опухоли распознается CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, которые в свою очередь, активируют CD8<sup>+</sup> ЦТЛ-ответ [30, 35, 63]. К сожалению, процессы специфического распознавания опухолевых антигенов и киллинга ОК не столь однозначны. Установлено, что степень сенсбилизации иммунологической реактивности к антигенам РПЖ значительно более высокая у больных с внутрикапсульной локализацией опухоли низкой гистологической градации и торпидным течением заболевания по сравнению с диссеминированной формой РПЖ высокой гистологической градации [2]. Группа авторов [7], работавшая с периферической кровью пациентов, обнаружила, что у больных аденокарциномой простаты относительное содержание CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в крови имело тенденцию к падению в соответствии со степенью распространения опухоли. По мере прогрессирования заболевания уменьшалась и секреция ИЛ-2 мононуклеарами ПК, а содержание цитотоксических CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов оставалось почти неизменным. У пациентов с прогрессирующей аденокарциномой простаты стадий T3 и T4 до лечения были обнаружены низкие величины иммунорегуляторного индекса (T4/T8) [8, 9], низкая активность Кон-А-индуцированных Т лимфоцитов [8, 9], а также низкие значения теста трансфор-

мации лимфоцитов [10, 37, 72]. В противоположность этому при небольших внутрикапсульных очагах первичного РПЖ реакция бласттрансформации активизируется [2]. Авторы считают, что нарушения иммунных функций на ранних стадиях карциномы простаты усиливаются по мере прогрессирования заболевания и сглаживаются после проведенного лечения [10, 8, 9].

Что касается абсолютного и относительного содержания CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и их функциональной активности, то у больных РПЖ эти показатели снижены по сравнению с контрольными и не отличаются от соответствующих показателей больных доброкачественной гиперплазией простаты [10,28]. Вместе с тем известно, что активированные ЦТЛ крови, которые генерируются в селезенке хозяина, могут даже стимулировать рост опухоли [31]. Очевидно, речь может идти о CD8+ Т-лимфоцитах с супрессорной активностью. Таким образом, в определенных условиях специфические иммунные реакции не только не тормозят, но и способствуют становлению опухоли. В этом принимают участие и сенсibilизированные лимфоциты и антитела, появляющиеся в ответ на антигенную перестройку в тканях [32,33].

С дальнейшим распространением рака отмечается обратная связь между выраженностью клеточного и гуморального иммунитета. Снижение способности к иммунным реакциям клеточного типа в ответ на опухолевые антигены сопровождается повышением напряженности противоопухолевого гуморального иммунитета. Гуморальные реакции системы иммунной защиты осуществляются с участием антител (иммуноглобулины классов G, M, A) и системы комплемента.

Циркулирующие антитела обладают реактивностью к цитоплазматической мембране или секреторным эпителиальным клеткам ткани предстательной железы [2]. Они являются специфичными для РПЖ, и могут играть двоякую роль. Антитела с лимфоцитотоксическими свойствами могут оказывать тормозящее влияние на злокачественную биотрансформацию ткани предстательной железы. С другой стороны, присоединение специфических антител к мембранам опухолевых клеток защищает последние от атаки со стороны цитотоксических лимфоцитов. Специфические антитела могут непосредственно блокировать сенсibilизированные ЦТЛ, связываясь с их рецепторами [24, 32]. Иммунные комплексы опухолевых антигенов и специфических антител действуют по этим принципам. Достоверно значимое увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов было описано у больных раком простаты [36].

Система комплемента – это система сывороточных ферментных протеаз (компонентов комплемента), которая играет не последнюю роль в противоопухолевом иммунитете. С4в и С3в компоненты комплемента связываются с комплексами антиген-антитело, «привязывают» их к эритроцитам, которые уносят их к макрофагам селезенки и печени, обеспечивая, тем самым клиренс крови от иммунных комплексов. Связывание С3в макрофагами и нейтрофилами стимулирует фагоцитоз. Связывание С3в компонента с рецептором В-лимфоцитов существенно увеличивает восприимчивость В-лимфоцитов к своему антигену [39]. У

больных раком предстательной железы наблюдаются отклонения значений активности комплемента и белков острой фазы, особенно у больных с плохим прогнозом [37].

Патогенез снижения функциональной активности компонентов иммунной системы у больных РПЖ сложен. Метаболическая иммунодепрессия может быть связана не только с гормональным дисбалансом, но и с повышенной концентрацией  $\beta$ -липопротеидов в крови больных РПЖ [2]. Иммунодепрессия является важным условием, благоприятствующим развитию новообразования [39, 33]. Но как выше было отмечено, вопреки всем иммунологическим постулатам, прогрессирование злокачественных опухолей не только не требует сниженного иммунологического фона, но и оказывается возможным лишь при достаточном уровне иммунных реакций [33, 52].

Особая роль в иммунологическом контроле при РПЖ отводится ЕКТ – естественным киллерным Т-лимфоцитам. Эти лимфоциты гетерогенны по своему составу и наряду с экспрессией рецептора естественных киллеров имеют фрагмент Т-клеточного рецептора [64]. Предполагают, что им принадлежит интегральная регуляторная роль в функционировании иммунной системы, так как они совмещают функции клеток, участвующих в адаптивном и врожденном иммунитете [65]. Эти лимфоциты проявляют цитотоксическую активность в отношении злокачественно трансформированных клеток, распознавая антиген с участием неклассических молекул, например CD1d, хотя во многих случаях функция ЕКТ у больных раком ослаблена [52].

Лизис опухолевых клеток, который осуществляется естественными киллерами (ЕК), не рестриктирован и не нуждается в предварительной сенсibilизации клеток, чем принципиально отличается от лизиса цитотоксическими Т-лимфоцитами. ЕК способны распознавать опухолевые антигены, взаимодействуя с молекулами HLA, в первую очередь с неклассическими молекулами локусов E, G и F, а также CD1d, реализуя свой потенциал при отсутствии продуктов HLA I класса [66].

Анализ литературы показал заметный интерес исследователей к изучению ЕК-клеточной активности у больных РПЖ. Цитотоксичность естественных киллеров больных раком предстательной железы, исследованная *in vitro* против клеточ-мишеней опухолевой линии, уменьшалась в зависимости от степени распространения заболевания [7]. Последующей серией работ [10-14] было показано, что сниженная ЕК-активность достоверно коррелировала со стадиями заболевания. Прогрессирование опухоли и стабилизация метастатической болезни снижали ЕК-активность, а начальный период ремиссии заболевания сопровождался нормализацией активности ЕК [11]. Данные относительно ЕК-активности для диагностики метастазов оказались такими же достоверными, как и показатели уровней ПСА [13]. Иммунохимическая активность естественных киллеров, локализованных в опухоли, с антисывороткой к ЕК, которой обрабатывали гистологические препараты, оказалась полезной для определения интегрального индекса

злокачественности опухолей простаты у больных раком и доброкачественной гиперплазией, в том числе и атипичной гиперплазией простаты [15].

Несмотря на то, что изменение цитотоксичности естественных киллеров является весьма показательным критерием, количество и процентное содержание ЕК CD16+лимфоцитов не является дифференциально-диагностическим признаком [10, 15], так как не удается найти четкую зависимость изменения количественных показателей ЕК от тяжести заболевания.

Регуляцию всех форм иммунного ответа, начиная от распознавания антигена и заканчивая общим контролем иммунологического гомеостаза, обеспечивает система главного комплекса гистосовместимости МНС (HLA – у человека) [52, 56]. Такой практически универсальный контроль состояния системы иммунитета обусловлен особенностями структурной организации системы МНС.

На коротком плече 6 хромосомы находятся локусы МНС человека – А, В, С генов I класса. Продукты этих генов экспрессированы на всех ядродержащих клетках тела, кроме сперматозоидов, но в разных количествах. Больше всего этих молекул на лимфоцитах и лейкоцитах [52,56]. Рядом с генами I класса расположены гены локусов DR, DP и DQ – гены II класса. Продукты генов II класса экспрессированы не на всех клетках, а только на профессиональных антигенпрезентирующих клетках (дендритных, В-лимфоцитах и макрофагах/моноцитах), а также на клетках эндотелия сосудов, на тимоцитах и Т-лимфоцитах периферической крови [56]. Между локусами генов I и II классов расположены гены III класса, кодирующие факторы комплемента С2, С4, В-фактор пропердина, белки теплового шока, гены энзимов и цитокинов [52, 56].

Исследование большого числа опухолей, показало, что типичным свойством опухолевых клеток является уменьшение экспрессии на их поверхности продуктов HLA I класса, которые в норме являются элементами, участвующими в распознавании опухолевого антигена цитотоксическими Т-лимфоцитами. Следствием ослабления экспрессии молекул HLA I класса или их изменения в результате точечных мутаций в генах, кодирующих антигены I класса HLA, является нарушений распознавания опухолевых антигенов со стороны ЦТЛ [52]. Степень аномалии экспрессии HLA-антигенов I класса на поверхности ОК ассоциируется с ускользанием опухоли из-под иммунологического контроля, ранним метастазированием, диссеминацией процесса. Изменение экспрессии HLA-антигенов I класса опухолевыми клетками отмечено у больных раком почки, мочевого пузыря, предстательной железы. [59, 61] В 1996 году было обнаружено, что у больных РПЖ степень уменьшения экспрессии HLA I класса в образцах опухоли соответствовала агрессивности опухоли и степени распространенности процесса [59]. Анализ операционных биопсий позволил обнаружить механизм избирательных изменений HLA-антигенов I класса на ОК у больных раком предстательной железы: снижение экспрессии на опухолевых клетках HLA A2 (который в норме обеспечивает взаимодействие ОК с Т-клеточным рецептором ЦТЛ) при нормальной экспрессии всех остальных антигенов HLA локусов А, В, С. Избирательный

«сброс» HLA A2-эпитопа опухолевыми клетками позволяет последним «ускользнуть» и от Т-клеточного распознавания и от надзора ЕК-клеток, поскольку естественные киллеры активируются именно при отсутствии на клетках-мишенях HLA I класса [60].

Blades R. A. с соавторами [61], используя иммуногистохимические методы, выяснили, что у больных с доброкачественными заболеваниями предстательной железы экспрессия HLA I класса не изменялась, тогда как у больных раком простаты была обнаружена полная утрата экспрессии молекул HLA I класса в 34% случаев первичного рака и в 80 % случаев метастазирования в лимфоузлы. Значительное снижение экспрессии HLA I класса аденокарциномой простаты до полного исчезновения у больных РПЖ с метастазами в лимфоузлы наблюдали и другие авторы [62], отмечая при этом нормальную экспрессию молекул HLA I класса в биоптатах больных ДГПЖ.

Молекулы антигенов гистосовместимости II класса не экспрессируются большинством нормальных эпителиальных клеток и появляются только при определенных патологических состояниях, включая воспаление, аутоиммунную патологию и злокачественную трансформацию [52]. Снижение уровня экспрессии антигенов II класса – одна из серьезных причин отсутствия противоопухолевой активности CD4+Т-лимфоцитов. Экспрессия HLA-антигенов II класса обязательна не только для осуществления процесса распознавания опухолевого антигена CD4+Т-лимфоцитами, но и для приобретения опухолевыми клетками таких свойств как туморогенность и иммуногенность [52].

Считается, что HLA-гены II класса классически наследуются в сцеплении с генами, непосредственно участвующими в патогенезе заболеваний [56], и, следовательно, носительство определенных HLA-антигенов II класса связано с риском развития некоторых заболеваний у их носителей [43,44].

Анализ литературы показал, что с риском развития РПЖ чаще всего ассоциировано носительство HLA-генов I класса, относящиеся к локусу В, и носительство антигенов II класса, относящиеся к локусу DR [67-71]. Среди больных РПЖ мужчин венгерской национальности достоверно чаще встречались носители HLA-антигенов локуса В: В13, В14; В40; Вw4 [67]. С риском заболевания раком простаты у представителей Поволжского региона России было ассоциировано достоверно более частая встречаемость антигенов Вw4 и В13. Среди японских мужчин, заболевших раком предстательной железы, в том числе и среди близких родственников, высокие величины относительного риска с заболеванием были характерны для HLA DRB1 [69-71]. Иммуногенетическими факторами риска рака простаты в Турецкой популяции можно считать носительство HLA DRw52, DRw53, Вw73, DR2 и В5 [68].

Что касается перспектив развития иммунохимии для диагностики РПЖ, то в настоящее время продолжают оценивать вероятности различных изоформ ПСА, в частности, ПСА, связанный с  $\alpha_2$ -макроглобулином.

У больных раком простаты найдена низкая, но значимая обратная корреляция между уровнями ПСА и свободного тестостерона, участвующего в регуляции роста и функции эпителиальных клеток простаты [45, 46]. У пациентов, страдающих РПЖ, комбинации повышенного ПСА с низкой концентрацией свободного тестостерона представляются неблагоприятными с прогностической точки зрения [46]. По данным обследования 2948 пациентов было доказано, что высокий уровень тестостерона не стимулирует рост и развития рака простаты [51,52], и, напротив, показано, что низкий уровень тестостерона связан с высокими показателями Глисона и высоким потенциалом злокачественности [51,52].

Обращают на себя внимание работы, посвященные диагностической и прогностической роли нейроэндокринного маркера хромогранина А, с которым связывают вероятность развития рака предстательной железы до клинических проявлений и до подъема уровня ПСА [47, 48]. Более того, концентрация хромогранина А в сыворотке чаще всего повышается у больных андрогено-резистентным раком и коррелирует с неблагоприятным прогнозом [49, 50].

Современные представления о биохимии, иммунохимии, физиологии предстательной железы свидетельствуют о ее сложной нейроэндокринной регуляции. Эти сведения имеют не только большое значение для понимания патогенеза дисгормональных опухолей предстательной железы, но и являются предпосылкой к развитию фундаментальных клинических исследований, используемых для диагностики и контроля лечения этих заболеваний.

## Литература

- [1] Ablin, R.J. Immunomodulatory effects of estrogen in prostatic cancer: update and further consideration / R.J. Ablin. – *Allergol. Immunopath.*, 1981, V.9. – P. 63-70.
- [2] Портной, А.С. Рак и аденома предстательной железы / А.С. Портной, Ф.Л. Гроздовская – Л.: Медицина, 1984 – 272 с.
- [3] Catalona, W.J. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of multicenter clinical trial of 6630 men / W.J. Catalona, J.P. Riche, F.R. Ahmann [et. al.] // *J. Urol.* – 1994. – V. 151. – P. 1283-1291.
- [4] Catalona, W.J. Use of the percentage of free prostate – specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer – from benign prostatic disease / W.J. Catalona, A.W. Partin, K.M. Slawin [et. al.] // *JAMA.* – 1998. – V. 279. – P. 1542-1547.
- [5] Partin, A.W. Combination of prostate – specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi – institutional update / A.W. Partin, M.W. Kattan, E. Subong // *JAMA.* – 1997. – V. 277. – P. 1445-1451.
- [6] Торопова, Н.Е. Значение выбора метода обработки данных иммунологических исследований в дифференциальной диагностике рака простаты /

- Н.Е. Торопова, И.П. Балмасова, С.Е. Кисляев и др. // *Int. J. on Immunorehabilitation* – 2000. – V. 2. – № 1. – P. 87-94.
- [7] Lahat, N. The relation-ship between chonical stage, natural killer activity and related immunological parameters in adenocarcinoma of the prostate / N. Lahat, B. Alexander, D.R. Levin [et. al.] // *cancer Immunol. Immunother.* – 1989. – Vol.28, № 3. – P. 208 – 212.
- [8] Stawarz, B. Transrectal Hyperthermia as palliative treatment for advanced as palliative treatment for advanced adenocarsinoma of prostate and studies of cell – mediated imminity / B. Stawarz, H. Zielinski, S. Szmigielski [et. al.] // *Urology.* – 1993. – V. 41. – №6. – P. 548-553.
- [9] Szmigieski, S. Effects of local prostatic hyperthermia on human NK and Tall function / S. Szmigieski, J. Sobczynski, G. Sokolska [et. al.] // *Int. J. Hyperthermia.* – 1991. – V. 7. – №6. – P. 869-880.
- [10] Kastelan, M. Analysis of NK cell activity, lymphocyte reactivity to mitogens and disseminated and TPS values in patient with primary and disseminated prostate cancer, PIN and BPH / M. Kastelan, K. Kovacic, R. Tarle [et. Al.] // *Anticanser Res.* – 1997. – V. 17 (3B). – P. 1671-1675.
- [11] Kastelan, M. NK activity in treated prostate cancer patients as a probe for circulating tumor cells: hormone regularory effects in vivo / M. Kastelan, I. Kraljic, M. Tarle // *Prostate.* – 1992. – V. 21. – №2. – P. 111-120.
- [12] Tarle, M. Correlation of cell proliferation marker (TPS), natural killer (NK) activity and tumor load serotest (PSA) in untreated and treated and treated prostatic tumors / M. Tarle, K. Kovacic, M. Kastelan // *Anticancer Res.* – 1993. – V. 13. – №1. – P. 215-218.
- [13] Tarle, M. Comparison between NK activity and prostate cancer stage and grade in untreated patients: correlation with tumor markers and hormonal serotest data / M. Tarle, I. Kraljic, M. Kastelan // *Urol. Res.* 1993. – V. 21. – №1. – P. 17-21.
- [14] Natural killers cells in patient with carcinoma of the prostate / K. Marumo [et. al.]// *Keio J. Med.* – 1989. – V. 38. – № 1. – P. 27-35.
- [15] Application of immunohictologic staining to develop a malignant prostatic tissue / M. Rubenstein [et. al.]// *Prostate.* – begin from malignant prostatic tissue // *Prostate.* – 1989. – V. 14. – № 4. – P. 383-388.
- [16] Nouri, A. Immunological paradox on testicular tumors: the presence of a large number of activated T-cell despite the complete absence of MHC antigens / A. Nouri, R. Hussain, R. Oliver // *Euz. J. Cancer.* – 1993. – V. 29A (13). – P. 1895-1899.
- [17] Tanaka, T. Limpocyte infiltration in bladder carcinoma / T. Tanaka, E. Cooper, C. Andersson // *Rev. Eur. Etude. Clin. Biol. Res.*, 1970. – V. 15. – P.1084-1089.
- [18] Dixon, F. Testicular tumors: aclinico-pathological study / F. Dixon, R. More // *Cancer.* – 1953. – V. 6 – P. 427-453.
- [19] Whiteside, T. Tumor – infiltrating lymphocytes as antitumor effect cells / T. Whiteside // *Biother.* – 1992. – V. 5. – P. 47-61.
- [20] Balch, C. Patterns of human tumor – infiltrating lymphocyter in 120 human cancer / C. Balch, L. Riley, Y. Bae // *Arch. Surg.* – 1990. – V.12. – P. 2000-2005.

- [21] Haas, G. Tumor-infiltrating lymphocytes from nonreal urological malignancies / G. Haas, D. Solomon, S. Roseberg // *Cancer Immunol, Immunother.* – 1990. – V.30 – №6. – P. 342-350.
- [22] Phenotypic characterization of hyperplasia / G. Theyer // *Lab. Invest.* – 1992. – V. 66. – №1. – P. 96-107.
- [23] Фукс, Б.Б. Ключевые вопросы противоопухолево иммунитета и глюкоконъюганты / Б.Б. Фукс // *Арх. патологии.* – 1991. – Т. 53а – №11. – С. 17-22.
- [24] Кузнецов, В.П. Иммунокорригирующая терапия сопровождения при солидных опухолях: вопросы тактики / В.П. Кузнецов // *Int. J. on Immunorelab.* – 2000. – V. 2. – №1. – С. 37-47.
- [25] Фукс, Б.Б. Исследование возможности отмены супрессирующего влияния опухолевых клеток на клетки, обуславливающие естественную и приобретенную противоопухолевую резистентность / Б.Б. Фукс, А.Э. Медведев, А.Л. Рахмилевич // *Цитология.* – 1988. – № 30(9). – С. 1150-1154.
- [26] Бережная, Н.М. Интерлейкин-2 и злокачественные новообразования человека / Н.М. Бережная, Б.А. Горецкий. – Киев: Науку Думка. – 1992. – 202с.
- [27] Prechn, R. Stimulatory effects of immune reactions upon the growth of intratransplanted tumors / R. Prechn // *Cancer Res.* – 1994. – V. 54 (4). – P. 908.
- [28] Toropova, N. Immunological assessment of ovary and prostate cancer patients / N. Toropova, J. Vasneva, V. Sharapov // *The Immunologist.* – Supp. 1. – 1997. – P. 110.
- [29] Requirement for recognition of class II molecules and processed tumor Th antigen restricted CTL / D.E. Kern [et. al.] // *J. Immunol.* – 1986. – V. 136. – P. 4303-4310.
- [30] Tumor-specific CTL response requiring interactions of four different cell types and recognition of MHC class I and class II restriated tumor antigens / V. Schirmacher [et. al.] // *Immunology and Cell Biol.* – 1992. – V. 71. – P. 311-326.
- [31] Бережная, Н.М. Лимфоциты, инфильтрующие опухоль: фенотип, функциональная активность, биологическое значение, роль в терапии / Н.М. Бережная // *Эксперимент. Онкология.* – 1994. – Т. 16. – №4-4. – С. 253-269.
- [32] Райт, А. Иммунология / А. Райт, Д. Бростофф, Д. Мэйл. – М.: «Мир», 2000. – 581 с.
- [33] Терещенко, И.П. Патолофизиологические аспекты злокачественного роста / И.П. Терещенко, А.П. Кашулина. – М.: Медицина, 1983. – 256 с.
- [34] Хаитов, Р.М. Экологическая иммунология / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов. – Москва: ВНИРО. – 1995. – 219 с.
- [35] Kos, F.J. Requirement for natural killer cells in the induction of cytotoxic Talls / F.J. Kos, E.G. Engleman // *J. Immunol.* – 1995. – V. 155. – № 2. – P. 578-584.
- [36] Ferritin levels and circulating immune complexes in patients with solid tumors / A. Celeda [et. al.] // *Bull. Cancer.* – 1982. – V. 69. – № 1. – P. 22-27.
- [37] Romics, I. Immunological studies of patients with tumors of the prostate and bladder (a retrospective analysis) / I. Romics, J. Feher, J. Horvath // *Int. Urol. Nephrol.* – 1983. – V. 15. – № 4. – P. 339-345.

- [38] Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина. – 2002. – 536 с.
- [39] Feldman, M. Immunosuppression and human malignancy / M. Feldman // Clifton, N.Y., USA, Humana Press, 1989. – P. 271.
- [40] Penn, I. Depressed immunity and the development of cancer / I. Penn // Clin. Exp. Immunol. – 1984. – V. 46. – № 3. – P. 459-474.
- [41] Говалло, В.И. Экспрессия антигенов гистосовместимости при опухолевом росте / В.И. Говалло // Вестн. АМН СССР. – 1998. – № 7. – С. 52-57.
- [42] Clinical Immunology / J. Brostoff [et. al.] // Gower medical Publishing. London, New York. – 1992. – 324 p.
- [43] Алексеев, Л.П. Ассоциированная с КИА предрасположенность к заболеваниям и некоторые механизмы ее реализации / Л.П. Алексеев, Н.М. Хаитова, В.В. Яздовский // Вестник АМН СССР. – 1988. – № 5. – С. 30-38.
- [44] Зарецкая, Ю.М. Клиническая иммуногенетика / Ю.М. Зарецкая. – М.: Медицина. – 1983. – 208 с.
- [45] Associations of serum testosterone with microvessel density, androgen reseptor gene polymorphism in prostate cancer / G. Schatzl [et. al.] // J. Urol. – 2003. – V. 169. – № 4. – P. 1312-1315.
- [46] Redused circulating androgen bioactivity in patients with prostate cancer / T. Raivio [et. al.] // Prostate. – 2003. – № 3. – P. 194-198.
- [47] Use of neuroendocrine serum markers in the followup of patients with cancer of the prostate / A. Angelsen // Prostate. – 1997. – V. 31. – № 2. – P. 110-117.
- [48] Serum chromogranin A: early detection of hormonal resistance in prostate cancer patients / J.T. Wu // J. Clin. Lab. Anal. – 1998. – V. 12. – P. 20-25.
- [49] Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostatic cancer patients with hormone-refractory disease / A. Berruti [et. al.] // Endocrine-related Cancer. – 2005. – V. 12. – P. 109-117.
- [50] Chromogranin a concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer / S. Isshiki [et. al.] // J. of Urol. – 2002. – V. 167. – P. 512-515.
- [51] PSA and free testosterone level in patients with prostatic cancer / J. Kulpa [et. al.] // The official publication of Medlab`97; 12<sup>th</sup> Congress. – 1997. – Basel. – С.62.
- [52] High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study / P. Stattin [et. al.] // Int.J.Cancer. – 2004. – V. 108. – № 3. – P. 418-424.
- [53] Бережная, Н.М. Иммунология злокачественного роста / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. – Киев: Накова думка, 2005. – 791 с.
- [54] Immunodominance and tumor escape / H. Schreiber // Semin. Cancer Bior. – 2002. – V. 12. – № 1. – P. 25-31.
- [55] Paradoll, D. Does the immune system see tumour as foreign or self? / D. Paradoll // Ann. Rev. Immunol. – 2003. – V. 21. – P. 807-839.
- [56] Наумов, Ю.Н. Структура генов и антигенов главного комплекса гистосовместимости человека I и II класса / Ю.Н. Наумов, В.И. Коненков, Л.П. Алексеев // Иммунология. – 1994. – № 2. – С. 4-8.

- [57] T-cell activation marker expression on tumor – infiltrating lymphocytes as prognostic factor in cutaneous malignant melanoma / A. Ladanyi // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – V. 10. – № 2. – P. 521-530.
- [58] Ladanyi, A. Function and prognostic significance of immune cells infiltrating human tumors / A. Ladanyi // *Mag. Oncol.* – 2004. – V. 48. – № 1. – P. 49-56.
- [59] Klein, B HIA class I antigen expression in human solid tumors / B. Klein, I. Levin, T. Klein // *Isr. J. Med. Sci.* – 1996. – V. 32. – № 12. – P. 1238-1243.
- [60] Selective changes in expression of HIA class I polymorphic determinant in human solid tumors / P.G. Natali, M.R. Nicotra, A. Bigotti // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1989. – V. 86. – № 17. – P. 6719-6723.
- [61] Loss of HIA class I expression in prostate cancer: implications for immunotherapy / R.A. Blades // *Urology.* – 1995. – V. 46. – № 5. – P. 681-686.
- [62] Modulated expression of human leukocyte antigen class I and class II determinants in hyperplastic and malignant human prostatic epithelium / J.C. Sharpe [et. al.] // *Br. J. Urol.* – 1994. – V. 74. – № 5. – P. 609-616.
- [63] Generation of CD4 (+) and CD8 (+) T lymphocyte responses by dendritic cells armed with PSA/anti-PSA (antigen/antibody) complexes / K.A. Berlyn [et. al.] // *Clin. Immunol.* – 2001. – V. 101. – № 3. – P. 276-283.
- [64] Brutkiewicz, R.R. Natural killer T NKT cells and their role in antitumor immunity / R.R. Brutkiewicz, V. Sriram // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2002. – V. 41. – № 3. – P. 287-298.
- [65] Characterization of the phenotype and function of CD8+, alpha/beta+, NKT cells from tumor-bearing mice that show a natural killer cell activity and lyse multiple tumor targets / C. Stremmel [et. al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2001. – V. 31. – № 9. – P. 2818-2828.
- [66] Игнатов, П.Е. Иммуитет и инфекция. Возможности управления / П.Е. Игнатов. – Москва: Время, 2002. – С. 66-70.
- [67] Kirkali, Z. Carcinoma of the prostate and HIA antigens / Z. Kirkali, M. Eryigit // *Int. Urol. Nephrol.* – 1991. – V. 23. – № 6. – P. 573-576.
- [68] Human leukocyte antigen subtype analysis in patients with advanced adenocarcinoma of the prostate / A. Akdas [et. al.] // *Prostate.* – 1994. – V. 24. – № 3. – P. 11-113.
- [69] Relationship between HIA DR antigen and HIA DRB1 alleles and prostate cancer in Japanese men / H. Azuma [et. al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 1999. – V. 31, №3. – P. 343-349.
- [70] Familial prostate cancer in Japan / N. Ohtake [et. al.] // *Int. J. Urol.* – 1998. – V. 5. – № 2. – P. 138-145.
- [71] Familial prostate cancer in four brothers / N. Ohtake [et. al.] // *Int. J. Urol.* – Vol. 5, №4. – P. 386-390.
- [72] Activated suppressor cell activity in peripheral blood lymphocytes of urologic cancer patients / W.J. Catalona [et. al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1980. – V. 65. – P. 553-557.

Статья поступила в редакцию 26/XII/2006;  
в окончательном варианте – 26/XII/2006.

## **IMMUNOLOGICAL AND IMMUNOGENOTYPIC ASPECTS OF PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND PROSTATE CANCER PROGNOSIS**

© 2007 N.E. Toropova<sup>3</sup>, I.T. Sidorov<sup>4</sup>

In the paper the antitumor immunity mechanism at prostate cancer with T-lymphocytes and natural killers, and also tumour eluding mechanisms from immunogenetic inspection are presented. The functional state of cytotoxic T-lymphocyte and natural killers is changing versus sickness weight. The HLA-antigen carriage (Bw4, B13, DRB1, DRw53 in particular) involves difficulties in prostate cancer development.

Paper received 26/XII/2006.

Paper accepted 26/XII/2006.

---

<sup>3</sup> Toropova N.E. Samara Medical and Sanitary Unit 1, Samara.

<sup>4</sup> Sidirov Igor Tomovich, Samara State Medical University, Samara, Russia.