

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПРЕМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ

Канд. биол. наук С. Б. Павлов, Н. М. Бабенко, М. В. Кумечко, Л. В. Матюша*

Харківська медична академія післядипломного образування,

*** Інститут експериментальної та клінічної ветеринарної медицини, г. Харків**

Предложен метод оценки популяционного здоровья. Описана возможность использования раково-эмбрионального антигена для диагностики преморбидных состояний.

ВИКОРИСТАННЯ ОНКОМАРКЕРІВ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ПРЕМОРБІДНИХ СТАНІВ У ПОПУЛЯЦІЇ

Канд. біол. наук С. Б. Павлов, Н. М. Бабенко,
М. В. Кумечко, Л. В. Матюша*

Запропоновано метод оцінки популяційного здоров'я. Описано можливість використання раково-ембріонального антигену для діагностики преморбідних станів.

Важнейшей задачей профилактической медицины является сохранение и укрепление состояния здоровья населения. При этом решение данной задачи необходимо рассматривать не только на индивидуальном, но и на популяционном уровнях.

Существующие представления о здоровье крайне разнообразны. По определению ВОЗ, здоровье — это «состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов» (Устав ВОЗ). Несмотря на комплексный подход к определению здоровья, как правило, оно оценивается при помощи Международной классификации болезней (нозологический принцип). При этом фиксируется наличие заболеваний, однако не учитываются начальные стадии патологических процессов.

Существует мнение, что здоровье — это процесс непрерывного приспособления организма к условиям окружающей среды, а мерой здоровья в таком случае являются адаптационные возможности организма, которые определяются его функциональным состоянием и резервными возможностями основных физиологических систем [1, 4]. Тогда переход от здоровья к болезни связан с превышением порога воздействия неблагоприятного фактора, что может привести к снижению адаптационных возможностей организма. Переходные состояния на границе между здоровьем и болезнью получили название *донозологических и преморбидных*.

USAGE FOR DIAGNOSIS ONCOMARKERS IN THE PREMORBID STATE POPULATION

S. B. Pavlov, N. M. Babenko, M. V. Kumechko,
L. V. Matyusha *

A method for estimating population health has been proposed. The opportunity to use carcinoembryonic antigen for the premorbid states diagnosis has been described.

Донозологические состояния характеризуются значительным напряжением регуляторных систем при сохранении устойчивости основных жизненно важных систем организма. Преморбидные состояния характеризуются напряжением регуляторных систем и снижением функциональных возможностей организма, которые, однако, еще носят компенсаторный характер.

Первичное звено, запускающее механизмы патологических процессов, — это нарушения защитно-компенсаторных процессов на молекулярном уровне. Такие нарушения обнаруживаются задолго до тех или иных клинических проявлений. Показатели, которые изменяются до развития болезни и могут быть зафиксированы на популяционном уровне с достаточной статистической достоверностью, могут быть использованы в качестве индикаторов адаптационных реакций, а в дальнейшем — в качестве критериев для оценки популяционного здоровья. Этим требованиям в значительной степени отвечают маркеры атипичных клеток.

Одним из основных механизмов продукции маркеров атипичных клеток, в том числе опухолевых маркеров, считается аномальная экспрессия генома, связанная с нарушением онтогенеза, аномальным ростом клеток, извращенным клеточным циклом, гибелю клеток, а также развитие таких патологических процессов, как неопластическая трансформация, рост опухоли, ее метастазирование [3].

В настоящее время опухолевые маркеры используются только для мониторинга онкозаболеваний. Так, раково-эмбриональный антиген (РЭА) позволяет проводить диагностику и мониторинг течения, определять эффективность лечения заболеваний толстого кишечника, молочной железы, легких. Уровень РЭА может повышаться у некоторых больных с заболеваниями щитовидной железы, печени, поджелудочной железы и даже у здоровых курильщиков. Данный онкомаркер не является абсолютным тестом на наличие или отсутствие злокачественной опухоли. Раково-эмбриональный антиген представляет собой гликопротеин с высоким содержанием углеводов, который вырабатывается в тканях эмбриона и плода. К моменту рождения ребенка он практически не выявляется ни в крови, ни в других биологических жидкостях, как и у здорового взрослого человека. В небольших количествах раково-эмбриональный антиген обнаруживается в тканях кишечника, поджелудочной железы и печени здоровых взрослых людей. Очень низкие уровни РЭА обнаружены в сыворотке здоровых индивидуумов. Верхняя граница референтного ряда для некурящих составляет 2,5–5 нг/мл и зависит от метода определения данного онкомаркера, 97% практически здоровых некурящих имеют значения раково-эмбрионального антигена ниже 2,5 нг/мл. Референтные уровни РЭА при воздействии неблагоприятного фактора — курения — в сыворотке крови здоровых лиц составляют 7–10 нг/мл, для онкологических больных характерны высокие уровни этого онкомаркера [6].

Цель исследования — изучение возможности использования раково-эмбрионального антигена в качестве маркера снижения резервов адаптации на молекулярном и клеточном уровнях и дальнейшее использование его для диагностики преморбидных состояний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено обследование двух групп практически здоровых людей, которые проживают в районах с различным уровнем воздействия неблагоприятного фактора. Выбор регионов был сделан на основе тщательного анализа данных о вредных воздействиях природной среды в различных регионах Украины (в основном в Харьковской области и прилегающих областях), проведенного совместно с Центром ландшафтно-экологических исследований. В этих регионах подбирались сходные группы для обследования по таким критериям: пол, возраст, социальное положение. Каждая группа состояла из 50-ти практически здоровых жителей районов. Отбор в группы проводился случайным образом из групп пациентов, прошедших медицинский осмотр и тщательное клиническое обследование, исключая такие факторы, как онкозаболевания, хронические заболевания, курение. Население района обследованной 1-й группы подвергалось длительному воздействию малых доз радиации, не превышающих ПДВ, вследствие

присутствия радионуклидов в добываемой нефти. Обследование жителей 2-й (контрольной) группы проводилось в районах с естественным радиационным фоном.

Уровень РЭА определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием оборудования и реактивов «Hoffmann-La Roche» (Швейцария). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в виде гистограммы распределения концентрации раково-эмбрионального антигена в сыворотке крови жителей районов с различным уровнем воздействия неблагоприятного фактора: населения 1-й группы, подвергавшихся длительному воздействию малых доз радиации, и жителей районов, выбранных в качестве контроля (2-й группы — рис. 1).

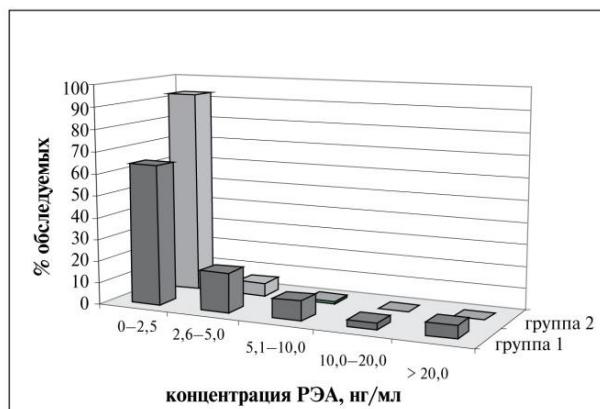


Рис. 1. Распределение концентрации РЭА в исследуемых группах

В 1-й группе 64% обследованных имеют значение РЭА ниже 2,5 нг/мл, 18% имеют значения в диапазоне 2,6–5 нг/мл, 9% — 5,1–10 нг/мл, 3% — 10–20 нг/мл, 6% — более 20 нг/мл. В контрольной группе (2-я группа) количество больных в подгруппах резко убывает с ростом уровня РЭА и становится очень малым для уровней 5,1–10 нг/мл и нулевым при больших значениях. Характерные различия для этих групп можно наблюдать для уровней 0–2,5 и более 20 нг/мл.

Среднее значение раково-эмбрионального антигена у жителей 1-й группы составило $3,8 \pm 0,9$ нг/мл. Среднее значение РЭА у обследованных лиц 2-й группы составило $1,7 \pm 0,6$ нг/мл. Полученные показатели маркера находятся в пределах нормальных значений, однако наблюдается статистически достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой повышение уровня РЭА в группе жителей, подвергавшихся длительному воздействию малых доз радиоактивного облучения. При воздействии малых доз радиационного излучения в течение длительного времени (5–10 лет) начинает сказываться их патогенное влияние, что ведет к повышению степени напряжения

регуляторных систем и снижению функциональных резервов. Под воздействием радиации в малых дозах могут возникать мутации, которые, возможно, в значительной степени связаны с феноменом радиационно-индуцированной нестабильности генома, возникающей у потомков облученных клеток в отдаленные сроки после воздействия [2].

Полученные результаты, с учетом действующих факторов и клинических исследований, позволяют предположить, что наблюдаемые нами изменения распределения раково-эмбрионального антигена могут быть обусловлены снижением физиологических резервов на молекулярном уровне под воздействием неблагоприятного фактора, что фактически отражает результат снижения адаптационных возможностей организма.

Изложенные результаты согласуются с литературными данными, полученными на другой популяции. Эти данные не являются особенностями исследуемого нами региона, а отражают адаптационные возможности на молекулярном уровне. Так, в Томской области у жителей района, подвергшихся длительному воздействию малых доз радиации, содержание раково-эмбрионального антигена составляет $3,5 \pm 0,8$ нг/мл, у обследованных группы контроля — $1,3 \pm 0,5$ нг/мл [9].

В Архангельской области исследование практически здоровых лиц с различными уровнями аутоантител показало, что значение РЭА находится в пределах физиологической нормы, однако значительно выше в группе обследованных с высокими уровнями аутоантител по сравнению с группой практически здоровых лиц с нормальными уровнями аутоантител ($3,75 \pm 0,5$ нг/мл против $1,7 \pm 0,14$ нг/мл).

В группе с повышенными значениями аутоантител зарегистрировано 14,81% повышенных концентраций измеряемого онкомаркера, в группе сравнения высокие концентрации уровня РЭА не выявлены [6]. Повышение концентрации аутоантител в неблагоприятных условиях относится к защитным физиологическим механизмам и, как полагают некоторые исследователи, продукция аутоантител отражает состояние, находящееся на грани между нормой и патологией, и является лабораторным прогностическим показателем возможности развития при определенных условиях аутоиммунного процесса [5, 8]. Изменения уровня раково-эмбрионального антигена коррелируют с изменениями иммунной системы, которая является индикатором неблагополучного состояния организма. Можно предположить, что исчерпание компенсаторных механизмов на клеточном уровне компенсируется напряжением физиологических резервов на уровне иммунной системы, что приводит к компенсации на более высоком уровне без развития заболеваний.

ВЫВОДЫ

Уровень раково-эмбрионального антигена может, по всей вероятности, отражать снижение адаптационных резервов. Получение средних значений данного онкомаркера 3,8 нг/мл и выше, а также регистрация в популяции высоких уровней концентраций раково-эмбрионального антигена (больше 20 нг/м) могут в перспективе быть использованы для диагностики преморбидных состояний в популяции.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М. Диагноз донозологический / Р. М. Баевский, В. П. Казначеев. — М.: БМЭ, 1978. — Т. 7. — С. 252–255.
2. Бычковская И. Б. Об особой форме радиоиндуцированной нестабильности генома / И. Б. Бычковская, Н. Я. Гильяно, Р. Ф. Федорцева, Ф. С. Бедчер // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2005. — Т. 45, № 6. — С. 688–694.
3. Гриневич Ю. А. Опухолевые маркеры, их значимость в диагностике и определении эффективности лечения онкологических больных / Ю. А. Гриневич, Л. Г. Югринова // Лаб. диагностика. — 2008. — № 1. — С. 3–13.
4. Дмитриева Н. В. Индивидуальное здоровье и полипараметрическая диагностика функционального состояния человека / Н. В. Дмитриева, О. С. Глазачев. — М.: Горизонт, 2000. — 214 с.
5. Добродеева Л. К. Состояние иммунной системы у лиц, проживающих на Севере в зонах различной степени экстремальности / Л. К. Добродеева, Л. В. Сенькова, Е. В. Типисова и др. // Иммунология. — 2004. — Т. 25, № 5. — С. 299–301.
6. Кушлинский Н. Е. Возможности, неудачи и перспективы исследования опухолевых маркеров в онкологической клинике: (Лекция) Часть 1. / Н. Е. Кушлинский. — 1999. — № 3. — С. 25–32.
7. Люталиева Г. Т. Содержание и физиологическая значимость аутоантител в регуляции иммунного гомеостаза у жителей Севера европейской территории РФ: автореф. дис... канд. бiol. наук: 03.00.13 / Г. Т. Люталиева; Поморский гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. — Архангельск, 2005. — 20 с.
8. Насонов Е. Л. Современные подходы к иммунологической диагностике аутоиммунных и иммунокомплексных болезней / Е. Л. Насонов, В. В. Сура // Терапевт. архив. — 2000. — № 4. — С. 144–150.
9. Соломатина Т. В. Онкомаркеры как фактор риска в районах экологического неблагополучия / Т. В. Соломатина, Л. В. Капилевич // Бюллетень сибирской медицины. — 2002. — № 1. — С. 114–117.