

УДК 616.348-006.66-031.72:616.5-073.33

О ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ВОЗРАСТАНИЯ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НЕОПЛАЗИИ У БОЛЬНЫХ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

¹Чеснокова Н.П., ^{1,2}Барсуков В.Ю., ¹Понукалина Е.В., ¹Агабеков А.И.

¹ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов, e-mail: Dr.albert.agabekov@yandex.ru;

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД»

Проведено клинико-лабораторное обследование 45 больных с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки на различных стадиях распространения опухолевого процесса. Пациенты находились в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст.Саратов II» ОАО «РЖД» и ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова) за период с 2009 по 2013 гг. В задачи исследования входило изучение цитокинового профиля крови на ранних стадиях (T1–2N0M0) и более поздних стадиях (T3–4(a,b) N0M0, T3–4(a,b)N1–2M0) неоплазии. В крови пациентов исследовано содержание провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α, GCSF) в момент поступления в стационар, до лечения. На начальных стадиях аденокарциномы ободочной кишки отмечалось повышение уровня IL-1, TNF α, GCSF в крови. По мере распространения опухолевого процесса (T3–4(a,b) N0M0, T3–4(a,b)N1–2M0) – возрастал уровень IL-1, TNF α, GCSF, одновременно впервые было выявлено увеличение в крови IL-6. Мониторинг показателей содержания в крови указанных цитокинов может быть использован в качестве дополнительных прогностических и диагностических критериев распространения неоплазии ободочной кишки, особенно в случаях клинически – не манифестирующих метастазов.

Ключевые слова: Провоспалительные цитокины, аденокарцинома ободочной кишки.

ON INTERRELATIONSHIP BETWEEN PROGRESSING INCREASE OF PROINFLAMMATORY BLOOD CYTOKINES AT DIFFERENT STAGES OF NEOPLASIA DISTRIBUTION IN PATIENTS WITH COLON ASCENDENS ADENOCARCINOMA

¹Chesnokova N.P., ^{1,2}Barsukov V.Y., ¹Ponukalina E.V., ¹Agabekov A.I.

¹“Saratov State Medical University. V.I. Razumovsky Ministry of Russia», Saratov,
e-mail: Dr.albert.agabekov@yandex.ru;

²Railway Clinical Hospital at the Saratov-II Station of the RZhD, Saratov

45 patients suffering from colon ascendens adenocarcinoma were examined at different stages of neoplastic process distribution. The patients stayed in the Oncology and Departmental Surgery Clinic of the Saratov GMU (State Medical University) n.a. V.I. Razumovsky at the Russian Minzdravotsrazvitiya (Ministry of Healthcare and Social Development) GOU VPO (State Educational Institution of Higher Professional Education) (housed by the Railway Clinical Hospital at the Saratov II Station NUZ (Non-Governmental Healthcare Institution) and the Regional Clinical Hospital in the city of Saratov State Healthcare Institution) during the period from 2009 to 2013. The purpose of the research was to study the blood cytokine profile at earlier stages of neoplasia (T1–2N0M0) and later (T3–4(a,b) N0M0, T3–4(a,b) N1–2M0). Proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF α, GCSF) content in the patients' blood upon the admission to the hospital, before treatment, was studied. Early in the colon ascendens adenocarcinoma, increase of IL-1, TNF α, GCSF level was observed in the blood. With the neoplastic process distribution (T3–4(a,b) N0M0, T3–4(a,b) N1–2M0), IL-1, TNF α, GCSF level was increasing in blood, as well as IL-6 level, for the first time.

Keywords: proinflammatory cytokines, colon ascendens adenocarcinoma.

Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки является одним из распространенных онкологических заболеваний толстого кишечника. Несмотря на достижения в диагностике и методах комплексной терапии, заболеваемость онкопатологией толстого кишечника с каждым годом неуклонно растет [1].

В настоящее время достаточно четко определены иницирующие механизмы малигнизации клеток под влиянием канцеро-

генов экзогенной или эндогенной природы. В соответствии с исследованиями онкогенов, в основе малигнизации клеток различной морфо-функциональной организации лежат хромосомные и генные мутации, приводящие к активизации протоонкогенов и экспрессии ряда факторов роста, а также к подавлению активности супрессирующих генов и генов апоптоза [3,7].

Канцерогенез – это многошаговый процесс, характеризующийся последователь-

ной сменой стадии онкогенной трансформации клеток стадиями промоции и опухолевой прогрессии. Последние формируются лишь при недостаточности антимутогенных и антицеллюлярных механизмов защиты макроорганизма. В процессе опухолевой прогрессии и формирования новых признаков атипизма, малигнизированные клетки приобретают инвазивные свойства, способность к метастазированию, формированию регионарных и отдаленных очагов неоплазии [5].

Как известно, одним из проявлений атипизма малигнизации клеток является усиление экспрессии на цитоплазматической мембране онкобелков, которые несут признаки генетически-чужеродной информации для организма, становятся антигенами-аллергенами, вызывают активацию моноцитарно-макрофагальной, лимфоидной систем и усиление индуцированного синтеза цитокинов [2,8]. Последнее определяет целесообразность исследования цитокинового профиля в крови у больных с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки в динамике распространения опухолевого процесса.

Как известно, усиление синтеза цитокинов не отражает специфичности антигенов, стимулирующих их синтез, но в то же время позволяет судить о степени выраженности патологии, развития ремиссии или обострения заболевания и эффективности комплексной терапии. [4,6]. Между тем, до настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения о характере цитокинового профиля крови в динамике распространения рака ободочной кишки.

Цель исследования: установить патогенетическую значимость изменений уровня провоспалительных цитокинов в крови пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки в механизмах прогрессирования течения заболевания.

Материал и методы исследования

Все пациенты групп наблюдения находились на обследовании и лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского Минздравсоцразвития России (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст.Саратов II» ОАО «РЖД» и ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова) за период с 2009 по 2014 гг.

Сравнительная оценка содержания провоспалительных цитокинов в крови (IL 1, IL6, TNF альфа, GCSF) проведена в двух группах пациентов с различными стадиями распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки.

Первая группа наблюдения включала 22 пациента с I-II стадиями опухолевого процесса (T1–2N0M0), вторая группа – 23 пациента с III-IV стадиями заболевания (T3–4(a,v) N0M0, T3–4(a,v)N1–2M0). Средний

возраст пациентов в I группе наблюдения составил 55,3 лет, во II группе наблюдения – 61,2 лет.

Группу сравнения составили 23 здоровых человека (средний возраст – 56,4 лет) без клинически выраженных проявлений какой-либо патологии.

Группы исключения составили пациенты с предшествующими или сопутствующими онкологическими и аллергическими заболеваниями, эндокринопатиями, декомпенсированными формами висцеральной патологии.

Верификация диагноза аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки произведена на основе традиционного клинико-лабораторного обследования больных с использованием следующих методов обследования: колоноскопии, рентгенологического исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, цитологического и гистологического методов исследований.

Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов определяли однократно в момент поступления в стационар на иммуноферментном анализаторе «СтатФакс» (Москва), с использованием иммуноферментных тест систем, основанных на «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Новосибирск) в соответствии с инструкцией фирмы производителя ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica for Windows (версия 6.0) с помощью общепринятых методов статистического анализа, позволивших определить критерии достоверности Стьюдента, расчет средней арифметической. Достоверными считали различия при $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как указывалось выше, в задачи данного исследования входило определение содержания в крови провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF альфа), так называемых цитокинов «I поколения».

Как оказалось, уже на начальных стадиях опухолевого процесса обнаруживались выраженные изменения баланса цитокинов. Последние характеризовались повышением уровня в крови таких цитокинов, как IL-1, TNF α , GCSF (таблица).

Касаясь биологической значимости обнаруженного нами возрастания уровня IL-1 в крови, следует отметить, что указанный цитокин обладает способностью активизировать Т-клеточный ответ на антигены, усиливает пролиферацию CD4 лимфоцитов, рост и дифференцировку В-клеток, индуцирует продукцию IL-2 и колониестимулирующих факторов, активирует процессы гемопоэза на уровне стволовых клеток [4]. Таким образом, IL-1 обеспечивает мобилизацию специфических иммунных механизмов защиты и механизмов неспецифической резистентности организма против малигнизированных клеток.

Показатели содержания интерлейкинов в крови
у больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки
при I-II и III-IV стадиях заболевания

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки					
			I-II стадии неоплазии			III-IV стадии неоплазии		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P
IL-1 (пг/мл)	23	17,2±0,73	22	20,1±0,89	P<0,05	23	22,7±1,02	P<0,001 P1>0,05
IL-6 (пг/мл)	23	5,1±0,14	22	5,8±0,18	P>0,05	23	6,4±0,22	P<0,01 P1>0,05
TNF-α (пг/мл)	23	10,6±0,41	22	14,5±0,59	P<0,001	23	16,8±0,71	P<0,001 P1<0,05
GCSF (пг/мл)	23	3,6±0,06	22	4,2±0,09	P<0,05	23	4,9±0,12	P<0,001 P1<0,05

Примечание:

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля; P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I-II стадиями этой же формы патологии.

Однако биологические эффекты IL-1 крайне противоречивы. Установлено, что указанный цитокин обладает протоонкогенным действием за счет подавления экспрессии на малигнизированных клетках - МНС II и тем самым препятствует развитию феномена «двойного» распознавания малигнизированных клеток CD₄ Т-хелперами.

Как указано выше, при развитии начальных стадий аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки возникало и усиление индуцибельного синтеза GCSF, TNF-α. В то же время уровень IL6 не отличался от показателей группы контроля, а содержание колониестимулирующего фактора (GCSF) значительно увеличивалось (таблица).

В соответствии с изученной нами литературой, возрастание уровня GCSF, безусловно, имеет защитно-приспособительный характер, обеспечивая усиление лейкопоэза и соответственно фагоцитарную активность лейкоцитов [10].

Относительно выявленного нами возрастания уровня TNF-α в крови следует отметить, что фактор некроза опухоли альфа – это группа цитокинов, объединённых в семейство фактора некроза опухоли, обладающих способностью усиливать продукцию IL-1, IL-6, а также аутокринно стимулировать продукцию TNF-α и активировать антителообразование В-лимфоцитами. В то же время TNF-α обладает высокой цитотоксичностью, вызывая геморрагический некроз опухоли. [9].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о развитии не только локального, но и системного, цитокинопосредованного действия аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки на организм уже на начальной стадии заболевания.

Последующие исследования цитокинового профиля периферической крови больных аденокарциномой ободочной кишки на III-IV стадиях заболевания (T3-4(a,v) N0M0, T3-4(a,v)N1-2M0) позволили обнаружить параллелизм между прогрессирующим увеличением содержания в крови провоспалительных цитокинов и развитием процессов метастазирования опухолевого процесса. Так, в этот период наблюдения впервые отмечалось возрастание в крови уровня IL6, а также дальнейшее увеличение уровня GCSF и TNF α. Содержание в крови IL-1 оставалось стабильно высоким (таблица).

Анализируя значение обнаруженного нами увеличения уровня IL 6 в крови больных на метастатических стадиях аденокарциномы ободочной кишки, следует отметить, что данный цитокин проявляет прото- и антионкогенные эффекты, обладает неоднозначным паракринным и системным действием. С одной стороны IL 6 стимулирует синтез антител В-лимфоцитами, обеспечивая возможность развития антитело – зависимого цитолиза опухолевых клеток, а с другой стороны – оказывает протоонкогенный эффект за счёт подавления апоптоза опухолевых клеток, стимуляции их пролиферации и неоангиогенеза [10].

Выводы

1) Закономерными проявлениями паранеопластических расстройств при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки являются изменения уровня провоспалительных цитокинов в крови, обладающих аутокринным, паракринным и системным действием на организм и соответственно регулирующих интенсивность пролиферации опухолевых клеток в зоне неопла-

зии, а также развитие системных, функциональных и метаболических расстройств.

2) Формирование локально-регионарных стадий (T1–N0M0) закономерно сочетается с возрастанием содержания в крови IL-1, TNF- α , GCSF, при отсутствии изменений уровня IL-6.

3) На метастатических стадиях развития аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки возникают более выраженные изменения цитокинового профиля крови: впервые возрастает уровень IL-6 в крови, прогрессирующе увеличивается содержание TNF- α и GCSF в крови. Уровень IL-1 в крови остается стабильно высоким.

4) Мониторинг показателей содержания провоспалительных цитокинов в крови больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки может быть использован в качестве дополнительного способа оценки эффективности терапии заболевания, выявления клинически не манифестирующих метастазов. Последнее обусловлено тем фактом, что интенсификация синтеза провоспалительных цитокинов носит индуцибельный характер на фоне наличия в организме человека генетически-чужеродных антигенов-аллергенов, экспрессирующих, в частности, на мембранах малигнизированных клеток.

Список литературы

1. Александров В.Б. Рак прямой кишки. – М., 2006.
2. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. I. Клетки и цитокины – участники воспаления / Н.М. Бережная // Онкология. – 2009. – Т.11. – №1. – С.6-17.
3. Георгиев Г.П. Как нормальная клетка превращается в раковую? / Г.П. Георгиев // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – №4. – С.17-22.
4. Кадагидзе З.Г. Цитокины / З.Г. Кадагидзе // Практическая онкология. – 2003. Т.4. – №3. – С. 131-139.
5. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общей ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во: СГМУ, 2011. – 600 с.
6. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: ООО «Издательство Фомиат», 2008. – 552 с.
7. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста / Б.П. Копнин // Материалы X

Российского онкологического конгресса. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006. – С. 99-102.

8. Литенштейн А.В. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы / А.В. Литенштейн, В.С. Шапот // Патологическая физиология. – 1998. – №3. – С.25-44.

9. Маршутина Н.В., Сергеева Н.С., 2002.

10. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет / Г.М. Телетаева // Практическая онкология. – 2007. – Т.8. – №4. – С. 211-218.

References

1. Aleksandrov V.B. Rak prjamoj kishki. – M., 2006
2. Berezhnaja, N.M. Rol' kletok sistemy immuniteta v mikrookruzenii opuholi. I. Kletki i citokiny – uchastniki vospalenija / N.M. Berezhnaja // Onkologija. – 2009. – Т.11 – №1. – С.6-17
3. Georgiev, G.P. Kak normal'naja kletka prevrashhaetsja v rakovye? / G.P. Georgiev // Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal. – 1999. – №4. – С.17-22
4. Kadagidze, Z.G. Citokiny / Z.G. Kadagidze // Prakticheskaja onkologija. – 2003. Т.4. – №3. – С. 131-139.
5. Kancerogenez: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty / Pod obshhej red. V.M. Popkova, N.P. Chesnokovoj, V.Ju. Barsukova. – Saratov: Izd-vo: SGMU, 2011, 600 s
6. Ketlinskij, S.A. Citokiny / S.A. Ketlinskij, A.S. Simbircev – Spb.: ООО «Iz-datel'stvo Fomiat», 2008. – 552 s.
7. Kopnin, B.P. Sovremennye predstavlenija o mehanizmah zlokachestvennogo rosta / B.P. Kopnin // Materialy X Rossijskogo onkologicheskogo kongressa. – M.: Izda-tel'skaja gruppа RОНC im. N.N. Blohina RAMN, 2006-S. 99-102
8. Litenshtejn, A.V. Opuholevyj rost: tkani, kletki, molekuly / A.V. Litenshtejn, V.S. Shapot // Patologicheskaja fiziologija. – 1998. – №3. – С.25-44.
9. Marshutina N.V., Sergeevai N. S., 2002
10. Teletaeva, G.M. Citokiny i protivopuholevyj immunitet / G.M. Teletaeva // Prakticheskaja onkologija. – 2007. – Т.8. – №4. – С. 211-218

Рецензенты:

Моррисон В.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии им. А.А. Богомольца ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Попова Т.Н., д.м.н., профессор кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014.