

Агабеков А.И., Рзаева Т.Ш.

Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Резюме**

Комплексное клинико-лабораторное обследование 60 пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки, находившихся на стационарном лечении в клинике хирургии и онкологии ФПК и ППС ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД») в период с 2013 по 2015 гг., позволило установить выраженные изменения содержания в крови молекул адгезии, коррелирующие с недостаточностью антиоксидантной системы крови. Как оказалось, развитие локальной стадии неоплазии (T1-2N0M0) характеризовалось возрастанием уровня в крови Е-селектинов, Р-селектинов, SICAM, в сочетании со снижением активности СОД и дефицитом витамина Е. На местно-распространенных стадиях (T3-4(a,v) N0M0, T3-4(a,v)N1-2M0) развития обнаруживались аналогичные признаки эндотелиальной дисфункции на фоне прогрессирующей недостаточности ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, аденокарцинома**Введение**

Онкология остается одним из ведущих направлений теоретической и клинической медицины. Несмотря на многообразие различных форм онкозаболеваний, становится все более очевидной общность молекулярно-клеточных механизмов малигнизации клеток и опухолевой прогрессии.

Как известно, в основе атипизма опухолевых клеток лежат активация протоонкогенов - естественных компонентов генома человека, подавление активности супрессирующих генов и генов апоптоза. Однако малигнизация клетки не означает обязательного последующего развития онкологического заболевания. Организм человека обладает достаточно мощными механизмами элиминации атипичных клеток за счет комплекса факторов резистентности (Тотолян А.А., Фрейдлин И.С., 2000; Бережная Н.М., 2009). Как известно, при проникновении в кровотоки атипичные клетки подвергаются фагоцитозу при участии мононуклеарно-фагоцитирующей системы, а затем разрушаются при участии таких клеточных и гуморальных механизмов иммунной системы, как CD16+ NK-клетки, CD8+ - Т-лимфоциты киллеры, иммуноглобулины. Однако в случаях приобретения клеткой инвазивных и локомоторных свойств формируется процесс метастазирования опухолевых клеток (Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков, В. М. Попков, 2011).

Достаточно важная роль в процессах метастазирования может быть отведена степени проницаемости сосудистой стенки и усилению экспрессии адгезивных молекул эндотелиальными клетками: Р-селектинов, Е-селектинов, молекул семейства иммуноглобулинов и интегринов (Алиев В. А. Барсуков Ю.А., Черкес В.Л., 2008).

Цель: установление характера нарушения адгезивно-агрегационных свойств эндотелия при локальных и местно распространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки (АКВООК) в соответствии с мониторингом показателей содержания в крови Р-селектинов, Е-селектинов, SICAM и выявление их взаимосвязи с уровнем активности ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови, обеспечивающей антирадикальную защиту клеток различной морфофункциональной организации.

Материал и методы

Для решения поставленной задачи проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 60 онкологических больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки. Пациенты находились на стационарном лечении в клинике хирургии и онкологии ФПК и ППС ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД») в период с 2013 по 2015 гг.

Степень распространенности неоплазии оценивали в соответствии с последней классификацией TNM (Собин Л. Х., Господарович М. К., Виттекинд К., 2011.).

Первая группа наблюдения включала 30 пациентов с локальными (T1-2N0M0) стадиями аденокарциномы ободочной кишки, вторая группа - 30 пациентов с местно-распространенными (T3-4(a,v) N0M0, T3-4(a,v) N1-2M0) стадиями указанной патологии.

У наблюдаемого контингента больных на различных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки исследовали содержание в крови Р-селектинов, Е-селектинов, молекул клеточной адгезии (SICAM) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе МД-6000.

Состояние антиоксидантной системы крови оценивали по уровню активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и содержанию витамина Е в крови с использованием общепринятых колориметрических и спектрофотометрических методов исследования.

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

В соответствии с результатами исследований установлено: уже на начальных (локальных T1-2N0M0) стадиях АКВООК отмечалось резкое повышение содержания в крови Р-селектинов ($P > 0,05$), Е-селектинов ($P < 0,001$), и молекул клеточной адгезии

SICAM ($P < 0,001$). У пациентов этой же группы исследования (T1-2N0M0) усиление адгезивной активности эндотелиальных клеток обнаруживало параллелизм с недостаточностью антиоксидантной системы крови. Так, при локальной стадии развития неоплазии имело место снижение активности СОД в крови ($P < 0,05$) и витамина Е ($P < 0,05$).

Местно-распространенные стадии (T3-4(a,b) N0M0, T3-4(a,b)N1-2M0) патологии характеризовались усугублением нарушения структуры эндотелия, о чем свидетельствовало еще большее увеличение содержания в крови адгезивных молекул - Р-селектинов ($P < 0,001$, $P1 < 0,001$), Е-селектинов ($P < 0,001$, $P1 < 0,001$), а также SICAM ($P < 0,001$, $P1 < 0,001$). По мере распространения опухолевого процесса усугублялась недостаточность ферментного звена АОС крови, проявляющаяся прогрессирующим снижением активности СОД ($P < 0,001$, $P1 < 0,001$) и уровня витамина Е ($P < 0,001$, $P1 < 0,001$). Активность каталазы практически не изменялась.

Обсуждение

Касаясь значения обнаруженных изменений адгезивно-агрегационной способности эндотелия следует отметить, что Е-селектин является индуцируемым соединением, которое присутствует на стимулированных клетках эндотелия, обеспечивая перекачивание и адгезию полиморфноядерных нейтрофилов в поздней фазе воспаления, тем самым обеспечивая развитие тканевого фагоцитоза в отношении клеток, несущих генетически чужеродную информацию.

Экспрессия Е-селектина связана с синтезом de-ново, который положительно регулируется со стороны ИЛ-1, TNF-а, и ЛПС) (Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003).

Касаясь значения обнаруженного нами возрастания содержания в крови Р-селектина в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки следует отметить, что этот фактор адгезии представлен на тромбоцитах и клетках эндотелия в виде конституциональных и индуцированных молекул, обеспечивая мобилизацию и эмиграцию лейкоцитов в очаги воспаления, их адгезию к тромбину при участии L-селектина и TNF (Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2003).

SICAM-1 состоит из 5 Ig-подобных внеклеточных доменов, которые распознают разные адгезивные лиганды - интегрин CD11a/CD18, а также интактный и активированный рецептор Т-клеток CD43, обеспечивает адгезию лейкоцитов и их миграцию через эндотелий, особенно при наличии воспаления, когда синтез SICAM-1 становится индуцированным. Повышение содержания в крови растворимых молекул SICAM-1 ассоциируется с максимальной выраженностью адгезии лейкоцитов (Sun J. J. et al., 1999).

Таким образом, одним из патогенетических факторов прогрессирующего развития аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки является усиление адгезивно-агрегационной способности сосудистой стенки, обеспечивающей с одной стороны процессы эмиграции лейкоцитов за пределы сосудистого русла и активацию тканевого фагоцитоза, в то же время усиление экспрессии молекул адгезии может быть использовано в качестве дополнительных диагностических критериев системных паранеопластических расстройств при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки.

Одним из патогенетических факторов обнаруженной нами эндотелиальной дисфункции является недостаточность антирадикальной защиты клеток различной морфофункциональной организации и межклеточного вещества сосудистой стенки. Это заключение может быть аргументировано тем фактом, что усиление экспрессии адгезивных молекул эндотелия в динамике распространения неоплазии тесно коррелирует со снижением активности фермента СОД и дефицита витамина Е. В условиях нормы фермент СОД обеспечивает дисмутацию супероксидного анион-радикала и тем самым прерывает цепи образования активных форм кислорода, в то время как витамин Е является ловушкой свободных радикалов.

Заключение

1. Одной из закономерностей развития системных паранеопластических расстройств на локальной и местно-распространенной стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки является развитие эндотелиальной дисфункции в виде усиления экспрессии Р-селектинов, Е-селектинов, SICAM.
2. Одним из патогенетических факторов изменения функциональной активности эндотелиальных клеток является недостаточность ферментного звена антиоксидантной системы крови, обеспечивающего инактивацию супероксиданион радикала, а также дефицит витамина Е, приводящий к избыточному накоплению свободных радикалов.

Литература

1. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общ. редакцией В.М.Попкова, Чесноковой Н.П., Барсукова В.Ю.. - Саратов: Изд-во: СГМУ, 2011 - 600с
2. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // Онкология. - 2009. - Т. 11, №2. - С. 86-93.
3. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. - СПб.: Наука, 2000. - 231с.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). СПб: ЭЛБИ-СПб, 2008, № 4. – С. 656.
5. Барсуков В.Ю., Плохов В.Н., Чеснокова Н.П., Селезнева Т.Д. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2010. - №1. - С. 15-21.
6. Барсуков Ю.А., Черкес В.Л., Алиев В.А. Значение молекулярно-биологических маркеров рака толстой кишки для диагностики, выбора метода лечения и прогноза // Вестник Московского Онкологического Общества. – 2008.- №10.- С. 2-7.
7. TNM: Классификация злокачественных опухолей/ Под ред. Собина Л.Х. и др.; пер. с англ. и научн. Ред. Щёголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А., 7 - издание; – М.: Логосфера, 2011. -304 с.
8. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия/Дисфункция эндотелия. Под ред. Н.Н. Петрищева. СПбГМУ 2003: стр. 4—38.
9. Канцерогенез, цитокины и иммунитет: патогенетическая взаимосвязь в динамике развития неоплазий / под общей редакцией Попкова В.М., Чесноковой Н.П., Барсукова В.Ю., – Саратов: Изд-во СГМУ, 2014. – 328 с.
10. Барсуков В.Ю., Чеснокова Н.П., Агабеков А.И., Бизенкова М.Н. Показатели эндотелиальной дисфункции и состояния коагуляционного потенциала крови как объективные критерии инициации и малигнизации клеток при раке толстой кишки // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.;
11. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Понукалина Е.В., Агабеков А.И. Недостаточность иммунологических механизмов защиты как патогенетический фактор опухолевой прогрессии при аденокарциноме ободочной кишки // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-2. – С. 393-397;
12. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Показатели изменения функциональной активности сосудистой стенки как новые диагностические критерии развития начальных стадий хронического лимфолейкоза // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. №3.

13. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. Москва: Медицина, 2003, –С. 288.
14. Попков В.М., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю.. Современная онкология: проблемы и возможности их решения. -2012: стр212
15. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Еделев Д.А., Солпов А.В. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза in vitro // Иммунология. –2001, №1.– С.43–45.
16. Sun J. J. et al. Invasion and metastasis of liver cancer: expression of intercellular adhesion molecule 1 //Journal of cancer research and clinical oncology. – 1999. – Т. 125. – №. 1. – С. 28-34.
17. Marx J. L. Oncogenes amplified in cancer cells. — Science, 1984, vol. 223, N 4631, p. 40 — 41.
18. Moore K., de Waal Malefyt R., Coffman R.L. Interleukine-10 and interleukine-10 receptor // Ann. Rev. Immunol. 2001. Vol. 19. P. 683-765.
19. Yoshimura A. Signal transduction of inflammatory cytokines and tumor development // Cancer Sci. - 2006. - Vol. 97. - P. 439-447.