

щью наборов фирмы «Вектор-Бест». Результаты выражали в пг/мл. Кроме того, в гомогенате определяли биуретовым методом количество белка и удельное содержание цитокинов в расчете на один грамм белка.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием параметрических методов (t-критерия Стьюдента).

Результаты и обсуждение.

Было выяснено, что уровни большинства цитокинов в опухоли статистически достоверно выше, чем в образцах немалигнизированных тканей кишечника. Так, содержание IL-1RA, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8 в ткани опухоли в 2 – 4 раза было выше, чем в перитуморальной зоне. При этом в области линии резекции содержание цитокинов не отличается от регистрируемого в перитуморальной области, кроме IL-8, уровень которого статистически достоверно ниже не только по сравнению с тканью опухоли, но и с тканью перитуморальной зоны. Уровень IL-10 также в 1,8 раза был выше в ткани опухоли, по сравнению с его содержанием в перитуморальной зоне, но из-за значительных колебаний индивидуальных показателей, различия оказались статистически недостоверными.

Для более детального анализа различий уровней цитокинов было определено содержание общего белка в исследуемых тканях, а также рассчитано удельное содержание цитокинов в перерасчете на грамм белка (пг/мл на 1 г белка). Изучение содержания общего белка в исследуемых тканях показало, что оно было максимальным в перитуморальной зоне. Вариабельность данных по этому показателю незначительна, поэтому проведенный расчет удельного содержания цитокинов обнаружил тенденции аналогичные описанным выше.

Выводы.

Результаты изучения содержания провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-1RA) и противовоспалительных цитокинов (IL-2) в ткани опухоли и немалигнизированных участках кишки при раке толстого кишечника III стадии показали, что наибольший уровень их был в ткани аденокарциномы по сравнению с другими исследуемыми участками. Высокий уровень противовоспалительного цитокина IL-2 (в 2-4 раза выше, чем в визуально немалигнизированных тканях) можно связать с повышенным количеством в ткани опухоли Т-хелперно-индукторных лимфоцитов (как было показано нами ранее), являющимися основными продуцентами IL-2, который в свою очередь не только участвует в противоопухолевом иммунитете, но и может поддерживать рост клеток опухоли, учитывая III стадию процесса. Вместе с тем известно, что провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$ , IL-6,

IL-8, IL-10, IL-1RA способны продуцироваться собственно опухолевыми клетками и проявляют себя как факторы усиления опухолевой прогрессии, активирующие ангиогенез и миграцию опухолевых клеток, что подтверждается нашими результатами - их высоким содержанием в ткани опухоли по сравнению с немалигнизированными участками кишки.

В ткани аденокарциномы толстой кишки уровень большинства провоспалительных цитокинов превышает их содержание в прилежащих к ней тканях, скорее всего, за счет аутокринной продукции опухолью на фоне воспалительного процесса. Найденные изменения свидетельствуют о важной роли тканевых иммунно - воспалительных реакций в патогенезе рака толстой кишки.

### ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

*О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Ю.А. Геворкян, М.А. Аверкин, А.В. Дашков, Н.В. Солдаткина, Д.А. Харгазев, П.Б. Шуликов*

РНИОИ, г. Ростов-на-Дону, Россия

Значение проблемы рака толстой кишки не снижается на протяжении многих лет и становится более острой в связи с ростом заболеваемости, которая составляет в структуре онкозаболеваемости 9-14%. При этом отмечается увеличение частоты встречаемости первично-множественного рака толстой кишки, который составляет 17% от всех наблюдений полинеоплазий и считается одной из наиболее частых локализаций синхронных и метахронных опухолей, уступая лишь первично-множественному раку кожи (50% всех наблюдений), (Чиссов и соавт., 2010; Вашакмадзе Л.А. и соавт., 2002).

Причина развития первично-множественных опухолей толстой кишки до конца не изучена, однако большинство исследователей считают механизм развития полинеоплазий полиэтиологичным. Исследования показали, что первично-множественные опухоли толстой кишки возникают у больных на фоне значительных изменений защитных механизмов организма. Это происходит при хронических воспалительных процессах в кишечнике (от 3,7% до 20%); воздействии ионизирующего излучения; при полипозе толстой кишки (при полинеоплазиях толстой кишки частота выявления полипозов в 2 раза выше, чем при солитарных опухолях и достигает 60-75%); при наследственных нарушениях, таких как синдромы Линча, Фромери, Гарднера (Вашакмадзе Л.А. и соавт., 2002). Кроме того, провоцирующими фак-

торами развития первично-множественных злокачественных новообразований являются пища, богатая животными жирами и бедная клетчаткой, неблагоприятная экологическая обстановка (в городах с высокоразвитой промышленностью отмечается учащение полинеоплазий). Также к факторам, способствующим развитию полинеоплазий толстой кишки, относятся иммунодефицитные состояния, такие как ВИЧ-инфекция, Т-клеточный лейкоз, иммуносупрессия после трансплантации органов, иммунодепрессия развивающаяся в процессе роста первого новообразования (Вашакмадзе Л.А. и соавт., 2002). Отмечено, что лечение первой опухоли, включающее оперативное, химиотерапевтическое и лучевое лечение, повышает риск развития второй опухоли на 3-5% (Важенин Е.И., и соавт., 2000; Вашакмадзе Л.А. и соавт., 2002), а вероятность выявления вторых и последующих опухолей у пролеченных пациентов примерно в 1,3-5 раз выше, чем у лиц, у которых ранее не было новообразований, с пиком развития второй опухоли в возрасте от 55 до 70 лет. Из этого следует, что возникновение полинеоплазий является закономерным следствием предрасположенности определенной группы больных к их развитию (Чиссов В.И. и соавт., 2000).

Цель исследования: улучшение диагностики метакронного рака толстой кишки путем формирования группы риска по развитию метакронного рака толстой кишки.

Материалы и методы:

В исследование включено 82 больных (основная группа) первично-множественным раком толстой кишки T<sub>1-4</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> 1-3 ст в возрасте от 35 до 78 лет. Гистологически у всех больных была установлена аденокарцинома разной степени дифференцировки. У 66 (81%) больных был установлен метакронный рак толстой кишки, у 15 (19%) – синхронный. Контрольную группу составили 354 больных одиночным раком толстой кишки T<sub>1-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> 1-3 ст в возрасте от 36 до 75 лет. Гистологически у всех больных была установлена аденокарцинома разной степени дифференцировки. Информированное добровольное согласие больных в каждом конкретном случае было получено. В ткани опухоли толстой кишки и в перифокальной зоне определяли активность фермента каталазы (Корольюк М.А. и соавт., 1988) и рассчитывали соотношение активности фермента в ткани злокачественной опухоли к активности в перифокально расположенной ткани. При получении результата соотношения выше или равном 1,0±0,2 прогнозировали возможность развития метакронного рака ободочной кишки.

Также исследовали раково-эмбриональный антиген в ткани злокачественной опухоли толстой кишки, удаленной во время операции. Под нашим наблюдением находилось 18 пациентов, у которых при поступлении был диагностирован

метакронный рак толстой кишки с промежутком от 1,5 до 2,0 лет и 134 больных с одиночным раком толстой кишки. Диагноз был верифицирован во всех случаях. Информированное добровольное согласие больных в каждом конкретном случае было получено. Всем больным проводилось исследование уровня раково-эмбрионального антигена в ткани удаленной опухоли с использованием наборов для ИФА фирмы «Хема», инкубатор-мейкера «Biosun» на иммуноферментном планшетном анализаторе и промывочном устройстве «Тесан».

Результаты и обсуждение:

У больных метакронным раком толстой кишки уровень раково-эмбрионального антигена в ткани удаленной опухоли составил 1222,5±35,4 нг/г ткани. При изучении РЭА в ткани опухоли и получении результата 1186±50,2 нг/г ткани и выше прогнозировали возможность развития у больных раком толстой кишки метакронного процесса. Из 134 больных одиночным раком толстой кишки, у 119 больных – уровень РЭА составил 454,5±50,2 нг/г ткани, у 15 больных он не отличался от значений в группе больных метакронным раком толстой кишки. Указанные 15 больных были выделены нами в группу интенсивного наблюдения. Один раз в 3 месяца им проводили углубленное обследование. Динамическое наблюдение за этими больными выявило появление у них в сроки от 1,5 до 2 лет метакронного рака толстой кишки. На основе исследования показателей РЭА в ткани опухоли был разработан метод: «Способ прогнозирования развития метакронного рака толстой кишки», подана заявка на изобретение, получена приоритетная справка на изобретение.

Изучение соотношения активности каталазы в ткани злокачественной опухоли к активности в ткани перифокально расположенной ткани, показало, что у больных с метакронным раком ободочной кишки соотношение активности каталазы в ткани второй злокачественной опухоли к активности фермента в ткани перифокальной ее зоны составило 1,0±0,2. Из 354 больных одиночным раком толстой кишки, пролеченных в отделении общей онкологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института, у 342 уровень исследуемого показателя составил 0,5±0,04, у 12 пациентов он не отличался от значений в группе больных с метакронным первично-множественным раком толстой кишки. Уровень соотношения активности каталазы в ткани злокачественной опухоли к активности фермента перифокальной зоны больных не зависел от гистотипа опухоли, степени распространенности опухолевого процесса. Указанные 12 больных были выделены нами в группу интенсивного наблюдения. Один раз в 3 месяца им проводили углубленное обследование, включающее колоноскопию, УЗИ брюшной полости. Динамическое наблюдение за этими больными выявило появление

ние у 10 из них метакронно возникших опухолей толстой кишки, подтвержденных цитологическим и гистологическим исследованием в сроки от 2 до 4 лет.

Выводы:

Итак, определение соотношения активности каталазы в ткани опухоли и перифокальной зоне, раково-эмбрионального антигена в ткани опухоли позволяют прогнозировать вероятность развития метакронных опухолей толстой кишки. Таким образом, данные методы позволяют формировать на доклиническом этапе группы риска по развитию метакронной опухоли, что значительно облегчит обнаружение метакронной опухоли на ранних стадиях ее развития, что позволит улучшить результаты лечения больных первично-множественным раком толстой кишки.

### **ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДНОГО ГОМЕОСТАЗА ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ РАКА ЖЕЛУДКА**

*О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Ю.А. Геворкян, Е.Ф. Комарова, М.А. Малейко, М.М. Сальникова*

РНИОИ, г. Ростов-на-Дону

Тенденцией последних десятилетий является изменение частоты встречаемости основных морфологических гистологических типов рака желудка, в пользу превалирования диффузных (перстневидноклеточный рак) и смешанных, достигающих по данным некоторых авторов до 88% от всех форм.

Участие гормонов в злокачественном росте гормонозависимых опухолей в настоящее время не оспаривается. Однако, значительные уровни стероидных рецепторов в опухолях, традиционно не считавшиеся гормонозависимыми (рак пищевода, толстой кишки, желудка, поджелудочной железы, остеогенные саркомы) говорят в пользу гормональной чувствительности злокачественных клеток. В опухолях желудка часто выявляют клетки с признаками эндокринной дифференцировки, на основании чего можно полагать важную роль гормонов в патогенезе развития рака желудка.

Цель исследования: изучение участия стероидов в развитии различных гистологических форм рака желудка, делая акцент на перстневидноклеточном его варианте.

Материалы и методы исследования.

В основу работы положен анализ результатов исследования послеоперационного материала, полученного от 48 пациентов в возрасте от 52 до 69 лет, которым было выполнено оперативное вмешательство в радикальном объеме. Все больные имели распространенный процесс.

Перстневидноклеточный рак был диагностирован в 13 (27,1%) случаях, аденокарцинома желудка – в 19 (39,6%): у 7 больных умеренно дифференцированная (G<sub>2</sub>) и у 12 больных – низкодифференцированная аденокарцинома (G<sub>3</sub>). У 16 (33,3%) пациентов имело место сочетание перстневидноклеточного рака и аденокарциномы различной степени дифференцировки: у 5 больных с умеренно дифференцированной и у 11 больных с аденокарциномой низкой степени дифференцировки.

В образцах ткани опухоли определяли уровень половых гормонов – прогестерона, тестостерона, эстрадиола, и содержание пролактина с помощью наборов для иммуноферментного анализа фирмы Хема. В качестве контроля использовали слизистую желудка, полученную по линии резекции при операциях по поводу острой язвы желудка. Морфологически слизистая не имела признаков воспаления.

Результаты и их обсуждение.

Установлено, что уровень изученных стероидных гормонов в ткани аденокарциномы желудка вне зависимости от гистологического типа был повышен по сравнению с показателями в интактной ткани, однако были выявлены половые различия.

Содержание прогестерона в ткани аденокарциномы желудка у мужчин и женщин было повышено в среднем в 5 раз. В опухолевой ткани при сочетании аденокарциномы с перстневидноклеточным раком активность прогестерона у мужчин достоверно не отличалась от таковой в ткани аденокарциномы и была повышена в 6 раз. При этом у женщин содержание гормона в ткани опухоли при сочетании аденокарциномы с перстневидноклеточным раком было повышено относительно условно-интактной ткани и ткани аденокарциномы соответственно в 9 и 2,2 раза. В ткани перстневидноклеточного рака желудка уровень прогестерона у мужчин был повышен в 3,5 раза по сравнению с условно-интактной слизистой, тогда как у женщин не было выявлено достоверных отличий.

Анализируя активность эстрадиола в ткани различных гистотипов рака желудка, следует отметить повышение его как у мужчин, так и у женщин. Содержание гормона в ткани аденокарциномы увеличивалось в среднем в 2,6 раза, а в ткани при сочетании аденокарциномы с перстневидноклеточным раком - в 2,5 раза относительно контроля.

В ткани условно-интактной слизистой желудка женщин был обнаружен исходно более высокий уровень эстрадиола. Несмотря на это, ткань перстневидноклеточного рака мужчин характеризовалась более значительным (в 3,8 раза) повышением активности этого стероида в сравнении с женщинами, у которых уровень его в опухолевой ткани повышался только в 1,6 раза.