

## ОСОБЕННОСТИ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ В ДИНАМИКЕ

Смирнова О.В.<sup>1</sup>, Каспаров Э.В.<sup>1</sup>, Перепечай Я.И.<sup>1</sup>, Несытых А.А.<sup>2</sup>,  
Беляев В.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“, г. Красноярск, Россия

<sup>2</sup> КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия

**Резюме.** Рак прямой кишки — одно из самых распространенных злокачественных заболеваний не только в России, но и во всем мире, составляет 5–6% всех злокачественных опухолей человека. Нейтрофильные гранулоциты активно вовлекаются в реализацию противоопухолевого ответа. Ключевую роль в регрессии опухоли отводят активным формам кислорода, продуцируемым нейтрофилами.

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение особенностей спонтанной и индуцированной хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных раком прямой кишки до начала патогенетической терапии и в динамике.

В работе приведены результаты лабораторного исследования показателей функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов 36 больных раком прямой кишки, больные находились на разных стадиях онкологического процесса. Контрольная группа состояла из 112 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с группой обследованных больных. Объектом исследования служила венозная кровь, которую брали у пациентов из локтевой вены в вакуумные пробирки с литий-гепарином утром натощак до проведения оперативного лечения и на 7 сутки после операции. Оценку спонтанной и индуцированной хемилюминесценции осуществляли в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «CL 3606» (Россия). Определялись следующие характеристики: время выхода кривой на максимум интенсивности хемилюминесценции (Tmax), максимальное значение интенсивности хемилюминесценции (Imax), площадь под кривой хемилюминесценции (S). В качестве усилителя хемилюминесценции использовали люминол. Индуктором респираторного взрыва служил опсонизированный зимозан. Усиление хемилюминесценции, индуцированной опсонизированным зимозаном, оценивали по соотношению площади индуцированной (S<sub>инд.</sub>) к площади спонтанной (S<sub>спонт.</sub>) хемилюминесценции и обозначали индексом активации.

Анализ хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов показал достоверное увеличение активности спонтанной хемилюминесценции на III и IV стадиях заболевания. Индуцированная опсонизированным зимозаном продукция активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами повышается во всех исследуемых группах относительно контрольных параметров.

### Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна  
Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера  
660022, Россия, г. Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, 3г.  
Тел.: 8 (913) 567-97-19.  
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

### Address for correspondence:

Smirnova Olga V.  
Research Institute of Medical Problems of the North  
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,  
Partizan Zheleznyak str., 3g.  
Phone: 7 (913) 567-97-19.  
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

### Образец цитирования:

О.В. Смирнова, Э.В. Каспаров, Я.И. Перепечай, А.А. Несытых, В.С. Беляев «Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных раком прямой кишки в динамике» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 157–164. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-157-164  
© Смирнова О.В. и соавт., 2019

### For citation:

O.V. Smirnova, E.V. Kasparov, Ya.I. Perepechay, A.A. Nesytykh, V. Belyaev. "Features of neutrophil chemiluminescence in the patients with advanced rectal cancer", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 157–164. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-157-164  
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-157-164

Площадь под кривыми спонтанной и индуцированной хемилюминесценции у больных раком прямой кишки на всех стадиях онкологического процесса меньше по отношению к контрольной группе, что, несмотря на высокие показатели максимальной активности хемилюминесценции, может свидетельствовать о недостаточной суммарной продукции активных форм кислорода. Показатели времени выхода на максимум кривых хемилюминесценции у больных раком прямой кишки на всех стадиях заболевания не имели статистически значимых различий от группы контроля.

*Ключевые слова:* спонтанная хемилюминесцентная активность, индуцированная хемилюминесцентная активность, нейтрофильные гранулоциты, рак прямой кишки

## FEATURES OF NEUTROPHIL CHEMILUMINESCENCE IN THE PATIENTS WITH ADVANCED RECTAL CANCER

Smirnova O.V.<sup>a</sup>, Kasparov E.V.<sup>a</sup>, Perepechay Ya.I.<sup>a</sup>, Nesytykh A.A.<sup>b</sup>, Belyaev V.S.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Krasnoyarsk Regional A.I. Kryzhanovsky Clinical Cancer Center, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Abstract.** Colorectal cancer is one of the most common malignant diseases in Russia worldwide making up 5-6% of all human malignant tumors. Neutrophilic granulocytes are actively involved in development of antitumor response. A key role in tumor regression is assigned to active forms of oxygen produced by neutrophils. In connection with these pre-requisites, our goal was to study functional characteristics of spontaneous and induced chemiluminescent activity of neutrophil granulocytes in patients with rectal cancer before starting pathogenetic therapy and in subsequent dynamics. The paper presents some laboratory results, i.e., functional indices of neutrophilic granulocytes' activity in 36 patients with rectal cancer being at different stages of oncological process. The control group consisted of 112 practically healthy volunteers, comparable in sex and age to the group of patients under study. To perform the study venous blood was taken from patients to vacuum test tubes with lithium heparin in the morning time before surgical treatment, and on day 7 after the surgical intervention. Evaluation of spontaneous and induced chemiluminescence was performed for 90 minutes in a 36-channel "CL 3606" chemiluminescence analyzer (Russia). The following characteristics were determined: time of the curve transition to maximal chemiluminescence intensity (Tmax), maximal value of chemiluminescence intensity (Imax), integral area under the chemiluminescence curve (S). Luminol was used as the chemiluminescence enhancer. Opsonized zymosan was used to induce the respiratory explosion. Chemiluminescence amplification induced by opsonized zymosan was evaluated by the ratio of induced-to-spontaneous chemiluminescence ( $S_{ind/spont}$ ) designated as an activation index.

Analysis of chemiluminescence activity in neutrophilic granulocytes showed a significant increase in spontaneous chemiluminescence activity at the stages III and IV of the disease. The production of active oxygen forms induced in neutrophilic granulocytes by opsonized zymosan increased in all the study groups, relative to control parameters. The area under the curves of spontaneous and induced chemiluminescence in patients with colorectal cancer at all stages of the oncological process is less, as compared to the control group, which, despite high indices of maximal chemiluminescence activity, may indicate insufficient total production of reactive oxygen species. The time-to-peak values of the chemiluminescence curves in patients with rectal cancer at all stages of the disease did not show statistically significant differences from the control group.

*Keywords:* spontaneous chemiluminescent activity, induced chemiluminescent activity, neutrophil granulocytes, rectal cancer

## Введение

Рак прямой кишки (РПК) — сегодня одно из самых распространенных злокачественных заболеваний не только в России, но и во всем мире, рост заболеваемости раком прямой кишки наиболее выражен в экономически развитых странах. В структуре онкологической заболеваемости рак

прямой кишки занимает от 4 до 6% всех злокачественных опухолей человека [5]. В России среди онкологических больных рак прямой кишки составляет 8,7%. Подавляющее число заболевших находится в возрасте старше 50 лет [1].

Раковые опухоли прямой кишки характеризуются медленным ростом и постепенным появлением клинических симптомов. Выраженные про-

явления болезни возникают тогда, когда опухоль достигает больших размеров. Одним из первых, но вместе с тем достаточно поздним проявлением заболевания являются выделения из прямой кишки слизи, а затем крови и гноя [8]. До 80% больных поступают в клинику с III и IV стадиями заболевания, а у каждого третьего больного из числа оперированных диагностируют отдаленные метастазы, преимущественно в печень (до 70%) [3].

Важнейшим звеном патогенеза рака прямой кишки, как и новообразований иной локализации, является процесс взаимодействия генетически измененной опухолевой ткани с иммунной системой организма человека. Нейтрофильные гранулоциты активно вовлекаются в реализацию противоопухолевого ответа — участвуют в уничтожении мутировавших клеток и первыми из клеток иммунной системы мигрируют к опухоли на ранних стадиях ее формирования [7]. Нейтрофильные гранулоциты способны осуществлять как непосредственную цитотоксичность, которая проявляется при активации секретной дегрануляции, респираторного взрыва, антителозависимой клеточной цитотоксичности, так и опосредованную с помощью привлечения других клеток иммунной системы [7].

Одним из первых этапов взаимодействия организма с чужеродным объектом являются реакции неспецифического иммунитета, в частности респираторный взрыв. При этом потребление кислорода фагоцитом может увеличиться в течение нескольких секунд во много раз. В результате дыхательного взрыва образуются цитотоксичные метаболиты кислорода, свободные радикалы и перекисные продукты органических и неорганических соединений [2]. Образование АФК происходит в мембране фаголизосом за счет инициации фермента NADPH-оксидазы [6].

В то же время злокачественная опухоль неоднозначно влияет на функцию НГ, уменьшает их хемотаксическую активность, подавляя адаптивный иммунитет [10, 11, 12]. Несомненно, что от состояния противоопухолевого иммунитета будут зависеть как распространенность, так и скорость прогрессирования онкологического заболевания [4]. Продукция активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами направлена на уничтожение чужеродных объектов, при этом низкая продукция АФК может указывать на недостаточность защитного потенциала организма [5, 8]. Следовательно, способность нейтрофильных гранулоцитов продуцировать достаточное количество АФК может служить прогностическим признаком для оценки защитных сил организма [13]. Существуют различные способы оценки образования АФК, одним из наиболее чувстви-

тельных является хемилюминесцентный метод. В качестве активаторов хемилюминесценции (ХЛ) наиболее широко используются люминол и люцигенин. Известно, что существует химическая специфичность активаторов: люминол вступает в реакцию с АФК образуемыми различными ферментами, а люцигенин — только с супероксидным анион-радикалом. В качестве неспецифического индуктора дыхательного взрыва в хемилюминесцентной реакции применяют зимозан, который представляет собой полисахарид, получаемый из культуры *Saccharomyces cerevisiae* [14]. **Целью нашего исследования** явилось изучение особенностей спонтанной и индуцированной хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных раком прямой кишки до начала патогенетической терапии и в динамике.

## Материалы и методы

В исследование включены 36 больных раком прямой кишки в возрасте от 26 до 78 лет. Средний возраст обследованных больных составил  $61 \pm 11,5$  лет. Среди пациентов с РПК мужчин было 43%, а женщин 57%. На I и II стадии заболевания находились 50% исследуемых больных (5 человек на I стадии и 13 человек на II стадии), на III стадии — 25% (9 пациентов) и на IV стадии — 25% (9 пациентов). Всем пациентам выполнена морфологическая верификация опухоли: высокодифференцированная аденокарцинома выявлена у 6 больных, умеренно дифференцированная — у 24, низкодифференцированная — у 4, перстневидноклеточный рак — у 1 больного, плоскоклеточный рак — у 1 больного. Всем больным выполнено хирургическое вмешательство в различных объемах. Контрольная группа состояла из 112 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с группой обследованных больных. Группа контроля была отобрана при профилактических осмотрах в ЛПУ города Красноярска. Исследование проводилось с разрешения этического комитета КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» и ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН «НИИ медицинских проблем Севера», каждый участник исследования подписал форму добровольного информированного согласия. Объектом исследования служила венозная кровь, которую брали у пациентов из локтевой вены в вакуумные пробирки с литий-гепарином утром натощак до проведения оперативного лечения и на 7 сутки после операции.

В качестве метода изучения противоопухолевой активности нейтрофильных гранулоцитов использовался хемилюминесцентный анализ спонтанной и индуцированной продукции АФК

НГ больных РПК. Оценку спонтанной и индуцированной хемилюминесценции осуществляли в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе "CL 3607" (Россия). Регистрация результатов и управление анализатором осуществлялись через персональный компьютер. Определялись следующие характеристики: время выхода кривой на максимум интенсивности хемилюминесценции ( $T_{max}$ ), максимальное значение интенсивности хемилюминесценции ( $I_{max}$ ), площадь под кривой хемилюминесценции ( $S$ ). В качестве усилителя хемилюминесценции использовали люминол. Индуктором респираторного взрыва служил опсонизированный зимозан. Усиление хемилюминесценции, индуцированной опсонизированным зимозаном, оценивали по соотношению площади индуцированной ( $S_{инд.}$ ) к площади спонтанной ( $S_{спонт.}$ ) хемилюминесценции и обозначали индексом активации [9].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008). Для всех данных определяли медиану ( $Me$ ) и персентили ( $Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$ ), статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни.

## Результаты и обсуждение

Люминол-зависимая хемилюминесценция формируется в системе миелопероксидазы и отражает суммарную активность кислородных и других радикалов. Анализ хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов показал достоверное увеличение активности спонтанной хемилюминесценции на III и IV стадиях заболевания. На I и II стадии РПК спонтанная хемилюминесцентная активность НГ не имела достоверных отличий от контрольной группы, на III стадии спонтанная хемилюминесцентная активность НГ превышала показатели контрольной группы в 2,49 раза ( $p < 0,05$ ), а на IV стадии в 2,83 раза ( $p < 0,05$ ). Площадь под кривой спонтанной хемилюминесцентной активности НГ у больных РПК на всех стадиях была меньше относительно группы здоровых людей, на I-II стадии в 5,25 раза ( $p < 0,001$ ), на III стадии в 4,56 раза, а на IV стадии в 4,79 раза ( $p < 0,001$ ). Время выхода кривой спонтанной хемилюминесценции НГ на максимум не имело статистически достоверных различий между группами.

После индукции хемилюминесцентного ответа опсонизированным зимозаном у больных РПК отмечалось статистически значимое увеличение интенсивности индуцированной хемилюминесцентной активности НГ на всех стадиях заболевания. На I-II стадии заболевания в 2,84 раза

( $p < 0,05$ ) относительно контроля, у пациентов на III стадии РПК активность индуцированной хемилюминесценции превышала таковую у здоровых людей в 3,36 раза ( $p < 0,05$ ), а на IV стадии в 4,36 раза.

Таким образом, на фоне повышенной спонтанной активности дополнительная стимуляция «респираторного взрыва» нейтрофильных гранулоцитов опсонизированным зимозаном приводит к соответствующему увеличению продукции АФК нейтрофилами крови, что свидетельствует о наличии резервных метаболических возможностей данной клеточной популяции больных РПК.

Площадь под кривой индуцированной хемилюминесценции у пациентов с раком прямой кишки была статистически значимо меньше относительно контрольной группы на I-II стадии в 3,86 раза ( $p < 0,001$ ), на III стадии в 2,75 раза ( $p < 0,05$ ). На IV стадии РПК площадь под кривой индуцированной хемилюминесценции достоверных отличий от контрольной группы не имела.

Анализ функциональной активности НГ не показал достоверного изменения времени выхода на максимум кривой индуцированной хемилюминесценции нейтрофилов пациентов с раком прямой кишки относительно контроля. Индекс активации НГ у больных раком прямой кишки на I-II и на IV был выше, чем в группе здоровых людей в 1,55 ( $p < 0,05$ ) и 1,60 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно (табл. 1).

На 7 сутки после операции активность спонтанной хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов остается повышенной относительно группы здоровых людей. На III стадии РПК активность спонтанной хемилюминесцентной активности НГ в 2,49 раза ( $p < 0,05$ ) выше активности в контрольной группе, а на IV стадии в 2,83 раза выше ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Площадь под кривой спонтанной хемилюминесценции у больных на всех стадиях онкологического процесса меньше по сравнению с группой контроля, на I-II стадиях в 5,25 ( $p < 0,001$ ), на III стадии в 4,55 ( $p < 0,05$ ) и на IV стадии в 4,79 раза ( $p < 0,05$ ).

Изучение параметров зимозан-индуцированной хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов больных РПК после оперативного лечения показало достоверное усиление свечения на всех стадиях онкологического процесса по сравнению с аналогичным параметром в контрольной группе, у больных на I-II стадиях в 2,15 ( $p < 0,05$ ), на III стадии в 4,01 ( $p < 0,05$ ) и на IV стадии в 5,71 раза ( $p < 0,05$ ).

Площадь под кривой индуцированной хемилюминесценции на всех стадиях болезни была меньше относительно показателя в контрольной группе, на I-II стадиях в 5,51 ( $p < 0,001$ ), на III

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ СПОНТАННОЙ И ИНДУЦИРОВАННОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

TABLE 1. INDICES OF SPONTANEOUS AND INDUCED CHEMILUMINESCENT ACTIVITY OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group n = 112 (1)		Больные с РПК (I и II стадия) Patients with RC (I and II stages) n = 18 (2)		Больные с РПК (III стадия) Patients with RC (III stage) n = 9 (3)		Больные с РПК (IV стадия) Patients with RC (IV stage) n = 18 (4)	
<b>Tmax спонтанная (сек.)</b> Tmax spontaneous (sec.)	981	604-1522	1348	975-1798	1227	886-1416	1198	1055-1444
<b>Imax спонтанная (y. e.)</b> Imax spontaneous (c. u.)	7978	3148-19815	17358	5213-24177	19852	16262-40324	22612	9432-149772
<b>Squr спонтанная (<math>\times 10^8</math>)</b> Square spontaneous ( $\times 10^8$ )	2,78	1,42-7,27	0,53	0,21-0,69	0,61	0,34-1,50	0,58	0,33-2,03
			$p_{1,2} < 0,001$		$p_{1,3} < 0,05$		$p_{1,4} < 0,05$	
<b>Tmax индуцированная (сек.)</b> Tmax induced (sec.)	1117	766-1495	1084	853-1379	953	809-1396	944	861-1372
<b>Imax индуцированная (y. e.)</b> Imax induced (c. u.)	16864	6940,0-32096,5	47939	24201-80078	56783	25503-91785	73466	34305-229974
<b>Squr индуцированная (<math>\times 10^8</math>)</b> Square induced ( $\times 10^8$ )	6,06	2,21-12,70	1,57	0,68-1,91	2,20	1,20-2,93	3,20	1,58-3,84
			$p_{1,2} < 0,001$		$p_{1,3} < 0,05$		$p_{1,4} < 0,05$	
<b>Индекс активации</b> Activation index	1,71	1,31-2,45	2,65	1,36-3,88	2,52	1,88-5,47	2,40	2,31-2,78
			$p_{1,2} < 0,05$		$p_{1,3} < 0,05$		$p_{1,4} < 0,05$	

Примечание.  $p_{1,2}$  – статистически значимые различия между группой больных с РПК (I-II стадия) и контрольной группой;  $p_{1,3}$  – статистически значимые различия между группой больных с РПК (III стадия) и контрольной группой;  $p_{1,4}$  – статистически значимые различия между группой больных с РПК (IV стадия) и контрольной группой.

Note.  $p_{1,2}$  is a statistical significant difference between the group of patients with RC (I-II stages) and control group;  $p_{1,3}$ , statistically significant differences between the group of patients with RC (III stage) and control group;  $p_{1,4}$ , statistically significant differences between the group of patients with RC (IV stage) and a control group.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СПОНТАННОЙ И ИНДУЦИРОВАННОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ НА 7 СУТКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

TABLE 2. INDICES OF SPONTANEOUS AND INDUCED CHEMILUMINESCENT ACTIVITY OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER ON THE 7 DAY AFTER OPERATION, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group n = 112 (1)		Больные с РПК (I и II стадия) Patients with RC (I and II stages) n = 18 (2)		Больные с РПК (III стадия) Patients with RC (III stage) n = 9 (3)		Больные с РПК (IV стадия) Patients with RC (IV stage) n = 18 (4)	
Тmax спонтанная (сек.) Tmax spontaneous (sec.)	981	604-1522	1087	676-1505	1632	1024-1911	1025	861-1377
	981	604-1522	1087	676-1505	1632	1024-1911	1025	861-1377
Imax спонтанная (у. е.) Imax spontaneous (c. u.)	7978	3148-19815	20142	5588-33015	21277	5606-25979	27213	22740-50208
	2,78	1,42-7,27	0,39	0,13-0,69	0,56	0,17-0,64	0,78	0,59-1,22
Squr спонтанная ( $\times 10^8$ ) Square spontaneous ( $\times 10^8$ )	1117	766-1495	1285	1120-1499	1632	1024-1911	1286	1001-1509
	16864	6940,0-32096,5	36311	26528-88430	69122	46090-78479	96281	48289-115587
Тmax индуцированная (сек.) Tmax induced (sec.)	6,06	2,21-12,70	1,11	0,48-1,22	1,91	0,93-2,42	3,20	1,58-3,84
	1,71	1,31-2,45	2,19	1,58-3,98	3,83	3,46-4,49	2,40	2,31-2,78
Imax индуцированная (у. е.) Imax induced (c. u.)	1117	766-1495	1285	1120-1499	1632	1024-1911	1286	1001-1509
	16864	6940,0-32096,5	36311	26528-88430	69122	46090-78479	96281	48289-115587
Squr индуцированная ( $\times 10^8$ ) Square induced ( $\times 10^8$ )	6,06	2,21-12,70	1,11	0,48-1,22	1,91	0,93-2,42	3,20	1,58-3,84
	1,71	1,31-2,45	2,19	1,58-3,98	3,83	3,46-4,49	2,40	2,31-2,78
Индекс активации Activation index	1,71	1,31-2,45	2,19	1,58-3,98	3,83	3,46-4,49	2,40	2,31-2,78
	1,71	1,31-2,45	2,19	1,58-3,98	3,83	3,46-4,49	2,40	2,31-2,78

Примечание.  $p_{1,2}$  – статистически значимые различия между группой больных с РПК (I-II стадия) и контрольной группой;  $p_{1,3}$  – статистически значимые различия между группой больных с РПК (III стадия) и контрольной группой;  $p_{1,4}$  – статистически значимые различия между группой больных с РПК (IV стадия) и контрольной группой.  
Note.  $p_{1,2}$  is a statistical significant difference between the group of patients with RC (I-II stages) and control group;  $p_{1,3}$ , statistically significant differences between the group of patients with RC (III stage) and control group;  $p_{1,4}$ , statistically significant differences between the group of patients with RC (IV stage) and control group.

стадии в 3,17 ( $p < 0,001$ ) и на IV стадии в 1,89 раза ( $p < 0,05$ ). Индекс активации нейтрофильных гранулоцитов больных РПК на 7 сутки после операции выше относительно контрольной группы на I-II стадии в 1,2 раза, а на IV стадии в 1,4 раза.

Хемилюминесцентный анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, характеризующий уровень продукции первичных и вторичных АФК у больных РПК, не показал достоверного изменения времени выхода на максимум кривых спонтанной и индуцированной хемилюминесценции на всех стадиях заболевания относительно контроля.

## Заключение

Проведенные исследования показали, что развитие рака прямой кишки сопровождается изменением функциональных свойств периферических нейтрофильных гранулоцитов. По мере прогрессирования заболевания наблюдается уве-

личение спонтанной продукции АФК нейтрофилами. Так, показатели спонтанной продукции АФК у больных РПК на III и IV стадии достоверно выше показателей контрольной группы, что доказывает роль нейтрофильных гранулоцитов не только как клеток первой линии неспецифической противомикробной защиты, но и как цитотоксических эффекторов на опухолевые клетки. Индуцируемая продукция АФК нейтрофилами повышается во всех исследуемых группах относительно контрольных параметров.

Площадь под кривыми спонтанной и индуцированной хемилюминесценции у больных раком прямой кишки на всех стадиях онкологического процесса меньше по отношению к контрольной группе, что, несмотря на высокие показатели максимальной активности хемилюминесценции, может свидетельствовать о недостаточной суммарной продукции активных форм кислорода.

## Список литературы / References

1. Балканов А.С., Гуров А.Н., Катунцева Н.А., Белоусова Е.А. Заболеваемость раком прямой кишки населения Московской области в 2010–2014 гг. // Альманах клинической медицины, 2016. Т 44, № 5. С. 599–605. [Balkanov A.S., Gurov A.N., Katuntseva N.A., Belousova E.A. Incidence of rectal cancer in the population of the Moscow region in 2010–2014. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*, Vol. 44, no. 5, pp. 599–605. (In Russ.)]
2. Грачева Т.А. Совершенствование хемилюминесцентного метода исследования функциональной активности фагоцитирующих клеток // Клиническая лабораторная диагностика, 2008. № 2. С. 54–55. [Gracheva T.A. Improvement of the chemiluminescence technique for investigating the functional activity of phagocytes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2008, no. 2, pp. 54–55. (In Russ.)]
3. Давыдов М.И., Патютко Ю.И., Личиницер М.Р., Расулов А.О., Ткачев С.И., Подлужный Д.В., Алиев В.А., Татаев И.Ш., Овчинникова А.И. Современная лечебная тактика при раке прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами (клиническое наблюдение) // Онкологическая колопроктология, 2014. № 1. С. 33–39. [Davydov M.I., Patyutko Yu.I., Lichinitser M.R., Rasulov A.O., Tkachev S.I., Podluzhny D.V., Aliev V.A., Tataev I.Sh., Ovchinnikova A.I. Current treatment policy for rectal cancer with synchronous distant metastases (a clinical case). *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology*, 2014, no. 1, pp. 33–39. (In Russ.)]
4. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никпелова Е.А., Комарова Е.Ф. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани злокачественной опухоли толстой кишки // Сибирское медицинское обозрение, 2014. № 1. С. 30–34. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nikpelova E.A., Komarova E.F. Condition of free radical processes in the tissue of a malignant tumor of the colon. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*, no. 1, pp. 30–34. (In Russ.)]
5. Кохнюк В.Т. Рак прямой кишки в Республике Беларусь: распространенность, диагностика и результаты лечения // Онкологическая колопроктология, 2013. № 2. С. 31–34. [Kokhniuk V.T. Rectal cancer in the Republic of Belarus: prevalence, diagnosis and treatment outcomes. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology*, 2013, no. 2, pp. 31–34. (In Russ.)]
6. Мальцева В.Н., Сафронова В.Г. Неоднозначность роли нейтрофила в генезе опухоли // Цитология, 2009. Т. 51, № 6. С. 467–474. [Maltseva V.N., Safronova V.G. Ambiguity role of neutrophils in oncogenesis. *Tsitologiya = Cytology*, 2009, Vol. 51, no. 6, pp. 467–474. (In Russ.)]
7. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Евглевский А.А. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевой защиты // Иммунология, 2012. № 5. С. 281–285. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Yevglevsky A.A. The dual role of neutrophils in the antitumor protection. *Immunologiya = Immunology*, no. 5, pp. 281–285. (In Russ.)]
8. Райков Н.С., Чупин Р.Н., Попов И.Н., Сбродов О.В., Дорогина Л.В., Роговских А.Н. Рак прямой кишки // Тюменский медицинский журнал, 2010. № 3–4. С. 75–77. [Raykov N.S., Chupin R.N., Popov I.N.,

Sbrodov O.V., Dorogina L.V., Rogovskikh A.N. Rectal cancer. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal*, 2010, no. 3-4, pp. 75-77. (In Russ.)]

9. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н. Роль неспецифического иммунитета при прогрессировании миеломной болезни // Современные проблемы науки и образования, 2014. № 2. С. 515. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Agilova Yu.N. Role nonspecific immunity in the progression of myeloma diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2014, no. 2, p. 515. (In Russ.)]

10. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S. Polarization of tumor-associated neutrophil (TAN) phenotype by TGF- $\beta$ : "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*, 2009, Vol. 16, no. 3. pp. 183-194.

11. Galdiero M.R., Garlanda C., Jaillon S., Montovani A. Tumor associated macrophages neutrophils in tumor progression. *J. Cell. Physiol.*, 2013, Vol. 228, no. 7. pp. 1404-1412.

12. Mishalian I., Bayuh R., Levy L., Zolotarov L., Michaeli J., Fridlender Z.G. Tumor-associated neutrophils (TAN) develop pro-tumorigenic properties during tumor progression. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2013, Vol. 62, no. 11, pp. 1745-1756.

13. Prestwich R.J., Errington F., Hatfield P., Roodman D.G. The immune system – is it relevant to cancer development, progression and treatment? *Clin. Oncol.*, 2008, Vol. 20, pp. 101-112.

14. Schins R.P.F., Borm P.J.A., van Schooten F.J. Neutrophils and respiratory tract DNA damage and mutagenesis: a review. *Mutagenesis*, 2006, Vol. 21, pp. 225-236.

---

**Авторы:**

**Смирнова О.В.** — д.м.н., заведующая лабораторией клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

**Каспаров Э.В.** — д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера, заместитель директора ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

**Переpečай Я.И.** — аспирант, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук“», г. Красноярск, Россия

**Несытых А.А.** — заведующий отделением онкоколонпроктологической хирургии, врач-онколог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия

**Беляев В.С.** — врач-онколог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия

---

**Authors:**

**Smirnova O.V.**, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Kasparov E.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Research Institute of Medical Problems of the North, Deputy Director, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Perepechay Ya.I.**, Postgraduate Student, Junior Research Associate, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Nesytykh A.A.**, Head, Department of Oncoproctological Surgery, Clinical Oncologist, Krasnoyarsk Regional A. Kryzhanovsky Clinical Cancer Center, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Belyaev V.S.**, Clinical Oncologist, Krasnoyarsk Regional A. Kryzhanovsky Clinical Cancer Center, Krasnoyarsk, Russian Federation

---

Поступила 24.11.2017

Принята к печати 28.11.2017

---

Received 24.11.2017

Accepted 28.11.2017