

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Матвеева Л.В.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Россия

Резюме. Проведено комплексное обследование 20 больных раком желудка на II стадии опухолевого процесса до и после хирургического лечения и 30 клинически здоровых добровольцев при получении информированного согласия. У больных раком желудка в сыворотке крови были выявлены изменения иммунорегуляторных пептидов, взаимосвязанные с гистологическим вариантом опухоли. Наибольшие предоперационные количества интерлейкина (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-10 определялись при высокодифференцированной аденокарциноме, IL-17, интерферона (IFN)- γ – при низкодифференцированной; уровень туморнекротизирующего фактора (TNF)- α не зависел от гистологического типа опухоли. После хирургического лечения сывороточные концентрации IL-1 β , IL-2, IL-10 увеличивались при снижении количества IL-4, IL-17, IFN γ , TNF α . После лечения рака желудка развития гнойно-септических осложнений у пациентов в период наблюдения не отмечалось. Полученные результаты указывают на целесообразность определения цитокинового профиля у больных раком желудка на фоне лечения с проекцией на гистологический вариант опухоли для прогнозирования течения послеоперационного периода.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкины, интерферон- γ , рак желудка

Адрес для переписки:

Матвеева Любовь Васильевна
к.м.н., доцент кафедры иммунологии,
микробиологии и вирусологии медицинского
института ФГБОУ ВПО «Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва»
430032, Россия, г. Саранск, ул. Ульянова, 26а.
Тел.: 8 (8342) 35-25-16.
Факс: 8 (8342) 32-19-83.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Адрес для переписки:

Матвеева Л.В. – к.м.н., доцент кафедры
иммунологии, микробиологии и вирусологии
медицинского института ФГБОУ ВПО
«Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Россия

Поступила 12.08.2013

Отправлена на доработку 10.09.2013

Принята к печати 18.09.2013

CHANGES OF IMMUNOREGULATORY PEPTIDES DURING SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC CANCER

Matveeva L.V.

N.P. Ogarev Mordovsky State University, Saransk, Russian Federation

Abstract. A complex clinical study included twenty patients with gastric cancer (tumor stage II) before and after surgical treatment, and 30 healthy volunteers, under appropriate informed consent. In patients with gastric cancer, we have revealed some changes of immunoregulatory peptides in blood serum that showed correlations with histological types of the tumors. Maximal baseline (pre-surgery) levels of interleukins (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10) were found in highly differentiated adenocarcinoma, whereas IL-17, interferon (IFN γ) were more expressed in low differentiated carcinoma. TNF α levels were independent on histological type of the tumor. Following surgical treatment, serum concentrations of IL-1 β , IL-2, IL-10 were found to be increased, along with decrease in IL-4, IL-17, IFN γ , TNF α . Following surgical treatment of gastric cancer, no septic complications were observed in the patients during the follow-up period. Our results indicate to usefulness of cytokine profile data in patients with gastric cancer during their treatment, taking into account a histological type of the tumor, in order to predict clinical course following surgical treatment. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 3, pp 289-294)

Keywords: cytokines, interleukin, interferon- γ , gastric cancer

Address for correspondence:

Matveeva Lyubov' V.
PhD, Associate Professor, Department
of Immunology and Virology, Medical Institute,
N.P. Ogarev Mordovsky State University
430032, Russian Federation, Saransk, Ulyanova str.,
26a.
Phone: 7 (8342) 35-25-16.
Fax: 7 (8342) 32-19-83.
E-mail: MatveevaLyubovI@mail.ru

Authors:

Matveeva L.V., PhD (Medicine), Associate Professor,
Department of Immunology and Virology, Medical
Institute, N.P. Ogarev Mordovsky State University,
Saransk, Russian Federation

Received 12.08.2013
Revision received 10.09.2013
Accepted 18.09.2013

Введение

Изменения слизистой оболочки желудка (воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия) в условиях иммунного дисбаланса могут приводить к онкотрансформации желудочного эпителия. В последние годы наметилась тенденция к снижению заболеваемости раком желудка, но более 70% случаев заболевания диагностируется на III-IV стадии [7], что обуславливает высокую летальность и подчеркивает актуальность проблемы. Хирургическое лечение онкологических больных сопровождается риском развития гнойно-септических осложнений, в генезе которых ведущую роль играет иммунореактивность пациента. На современном этапе активно продолжается изучение иммунопатологических процессов канцерогенеза и поиск прогностических факторов выживаемости и осложнений лечения онкологических больных.

Известно, что цитокины способны регулировать процессы пролиферации, дифференцировки, функционирования, апоптоза клеток и в зависимости от ряда факторов могут оказывать про- или противоонкогенное действие [2, 5, 6]. В свою очередь, малигнизированные клетки обладают набором систем (глутатион, тиоредоксин, протеосома, каспазы, белки теплового шока), препятствующих апоптотическому и антипролиферативному эффектам иммунорегуляторных пептидов [1]. Имеющиеся данные по изучению уровня цитокинов у больных раком желудка [2-4, 6, 8] отличаются по спектру медиаторов и оценке их прогностической ценности.

Цель работы — изучить изменения иммунорегуляторных пептидов у больных раком желудка на фоне хирургического лечения.

Материалы и методы

Проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 20 больных раком желудка, проходивших лечение в Мордовском республиканском онкологическом диспансере в 2013 г. Среди них мужчин было 45%, женщин — 55%. Возраст больных в среднем составил $55,05 \pm 5,2$ года. У всех пациентов была определена II стадия опухолевого процесса. При гистологическом исследовании в 80% случаев обнаруживалась аденокарцинома разной степени дифференцировки (высокодифференцированная — у 40% больных, умеренно дифференцированная — у 5%, низкодифференцированная — у 35%), в 20% — перстневидноклеточный рак. В контрольную группу вошли 30 клинически здоровых лиц (53,3% мужчин, 46,7% женщин), подобранных по принципу случайной выборки,

не имеющих на момент обследования клиничко-лабораторных и инструментальных (ЭГДС) признаков обострения гастропатологии. Средний возраст обследуемых контрольной группы составил $36,2 \pm 10,3$ года.

Кровь в объеме 5 мл забиралась в утренние часы натощак из локтевой вены в пробирку без консервантов при получении информированного согласия обследуемых до и после оперативного вмешательства (на 3-й день после гастрэктомии по Гиляровичу с лимфодиссекцией D1). Время коагуляции в пробирке не превышало 30 минут при комнатной температуре. Сыворотка выделялась центрифугированием в течение 10 минут и помещалась в отдельные стерильные пробирки. Образцы хранились при температуре не выше -20°C до процедуры анализа.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови обследуемых определяли уровни интерлейкина (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, IL-17, интерферона (IFN)- γ , туморнекротизирующего фактора (TNF)- α с применением наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия), следуя приложенным инструкциям. Фирмой-производителем диагностических тест-систем рекомендовано считать нормальным уровень IL-1 β , находящийся в диапазоне 0-11 пг/мл, IL-2 — 0-10 пг/мл, IL-4 — 0-4 пг/мл, IL-10 — 0-31 пг/мл, IL-17 — 0-5 пг/мл, IFN γ — 0-10 пг/мл, TNF α — 0-6 пг/мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с использованием пакета специальных прикладных программ Microsoft Excel 7.0 с вычислением значений средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m). О значимости различий в группах судили по вычислению критерия Стьюдента — t и степени вероятности — p. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У обследованных больных раком желудка были выявлены изменения сывороточных концентраций иммунорегуляторных пептидов (табл. 1), не зависящие от пола и возраста пациентов. После хирургического лечения развития гнойно-септических осложнений у пациентов в период наблюдения не отмечалось.

Уровень IL-1 β у больных до оперативного вмешательства превышал средние значения контрольной группы на 89,5% ($p < 0,05$), наибольшее его увеличение (на 136,4%) выявлялось при высокодифференцированной, наименьшее (на 40,7%) — при низкодифференцированной аденокарциноме. После гастрэктомии

количество IL-1 β увеличилось на 286% относительно средних значений контрольной группы ($p < 0,001$) и на 103,7% относительно предоперационных цифр ($p < 0,05$). При этом наибольший рост показателя, отражающего развитие системного воспалительного процесса [3], определился при низкодифференцированной (на 400,9 и 256% соответственно), а наименьший (на 167,7 и 13,3% соответственно) — при высокодифференцированной аденокарциноме.

Предоперационный уровень IL-2 у больных раком желудка превышал значения здоровых лиц в 4 раза ($p < 0,001$). После хирургического лечения количество цитокина у больных повысилось на 382,4% ($p < 0,01$) относительно контрольной группы и на 20% ($p > 0,05$) относительно предоперационных цифр. При этом у больных с высокодифференцированной аденокарциномой до и после операции определялось увеличение IL-2 относительно значений здоровых лиц на 480 и 548% соответственно. У больных низкодифференцированной аденокарциномой, перстневидноклеточным раком показатель находился в пределах нормальных колебаний, что с учетом тяжести онкопатологии может косвенно указывать на супрессию Т-лимфоцитов.

Количество противовоспалительного IL-4 у больных до и после операции статистически не отличалось, но превышало средние значения контрольной группы на 138,5% ($p < 0,05$) и 122,1% ($p < 0,05$) соответственно. Наибольший уровень показателя определялся при высокодифференцированной, а наименьший — при низкодифференцированной аденокарциноме, перстневидноклеточном раке, аналогично количеству IL-2.

Количество IL-10 у больных раком желудка до операции было выше средних значений контрольной группы на 243,5% ($p < 0,001$), больший

уровень показателя определялся при высокодифференцированной аденокарциноме (max — 48 пг/мл). Имеются данные о связи повышенных предоперационных концентраций IL-10 (> 10 пг/мл) с сокращением 5-летней выживаемости больных раком желудка [8]. После гастрэктомии уровень IL-10 в среднем у больных увеличился на 326% ($p < 0,001$) относительно значений контрольной группы и на 24% ($p > 0,05$) относительно предоперационного уровня. У пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой отмечался рост показателя в 1,5-1,8 раза, что может являться неблагоприятным прогностическим фактором в связи с мощным иммуносупрессивным действием данного цитокина.

Уровень IL-17 у обследованных больных превышал значения контрольной группы: до операции на 143,3% ($p < 0,001$), после операции на 92,2% ($p < 0,05$). Показатель на фоне хирургического лечения снижался, но достигал верхней границы нормы (5 пг/мл) лишь при высокодифференцированной аденокарциноме. Наибольшие до- и послеоперационные значения определялись при низкодифференцированной аденокарциноме.

Сывороточная концентрация IFN γ у больных до и после операции превышала значения контрольной группы на 439,5% ($p < 0,001$) и 309,2% ($p < 0,01$) соответственно, наибольшее ее увеличение (до 39 пг/мл) определялось у больных низкодифференцированной аденокарциномой. На фоне хирургического лечения показатель снижался независимо от гистологического варианта опухоли, но не достигал верхней границы нормы (10 пг/мл) ни в одном случае. Учитывая данные ряда авторов [4] о развитии гнойно-септических осложнений у больных раком желудка при предоперационном уровне IFN $\gamma < 9,1$ пг/мл и по-

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Больные раком желудка	
		До операции	После операции
IL-1 β , пг/мл	3,81 \pm 0,64	7,22 \pm 1,25*	14,71 \pm 3,16*
IL-2, пг/мл	2,56 \pm 0,71	10,29 \pm 2,64*	12,35 \pm 3,51*
IL-4, пг/мл	2,08 \pm 0,53	4,96 \pm 1,12*	4,62 \pm 1,08*
IL-10, пг/мл	11,53 \pm 1,69	39,61 \pm 6,74*	49,12 \pm 5,26*
IL-17, пг/мл	2,84 \pm 0,65	6,91 \pm 1,08*	5,46 \pm 0,85*
IFN γ , пг/мл	5,42 \pm 1,05	29,24 \pm 7,12*	22,18 \pm 6,24*
TNF α , пг/мл	2,68 \pm 0,82	19,32 \pm 1,26*	15,44 \pm 3,10*

Примечание. * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой.

слеоперационном увеличении его концентрации в 10-100 раз, уменьшение цитокина у обследованных больных можно рассматривать как прогностический признак благоприятного течения послеоперационного периода.

Количество TNF α у больных до операции превышало значения контрольной группы в 7,2 раза ($p < 0,001$) и не зависело от гистотипа опухоли, что согласуется с литературными данными [8]. После гастрэктомии уровень цитокина у большинства больных уменьшался, особенно при низкодифференцированной аденокарциноме (на 41%), но границ нормы не достигал и в среднем по группе был выше значений клинически здоровых лиц на 476% ($p < 0,001$).

Заключение

У больных раком желудка уровень про- и противовоспалительных цитокинов до операции

превышал значения здоровых лиц. Наибольшие количества IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10 определялись при высокодифференцированной, IL-17, IFN γ — при низкодифференцированной аденокарциноме; уровень TNF α не зависел от гистологического типа опухоли. После хирургического лечения, не осложненного септическим процессом, сывороточные концентрации IL-1 β , IL-2, IL-10 увеличились при снижении количества IL-4, IL-17, IFN γ , TNF α . Данная динамика иммунорегуляторных пептидов свидетельствует о цитокиновом дисбалансе, необходимом для восстановления гомеостаза организма. Полученные результаты указывают на целесообразность определения цитокинового профиля у больных раком желудка на фоне лечения с проекцией на гистологический вариант опухоли для прогнозирования течения послеоперационного периода.

Список литературы

1. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний. Цитоплазматические и молекулярно-генетические механизмы иммунной резистентности малигнизированных клеток // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 23-33.
2. Аутеншлюс А.И., Соснина А.В., Михайлова Е.С., Морозов Д.В., Вараксин Н.А., Рукавишников М.Ю., Козлова Ю.Н., Каньшина А.В. Цитокины и патогистологическая картина злокачественных новообразований при раке желудочно-кишечного тракта // Медицинская иммунология. — 2009. — Т. 11, № 1. — С. 29-34.
3. Афанасьева А.Н. Роль синдрома системного воспалительного ответа в нарушении гомеостаза при хирургическом и комбинированном лечении рака желудка: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Томск, 2008. — 40 с.
4. Зеленский А.А., Ефименко Н.А., Казаков С.П. Особенности изменения уровня цитокинов и молекул адгезии при развитии ранних гнойно-воспалительных осложнений после операций по поводу рака желудка // Инфекции в хирургии. — 2008. — № 1. — С. 46-50.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
6. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе // Вестник РАМН. — 2012. — № 11. — С. 59-65.

Ссылки 7-8 см. в References (смр. 294). See References for numbers 7-8 at p. 294.

References

1. Antonov V.G., Kozlov V.K. Patogeneza onkologicheskikh zabolevaniy. Tsitoplazmaticheskie i molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy immunnoy rezistentnosti malignizirovannykh kletok [The pathogenesis of cancer diseases. Cytoplasmic and molecular genetic mechanisms of immune resistance of malignant cells]. *Tsitokiny i vospalenie — Cytokines and Inflammation*, 2004, vol. 3, no. 2, pp. 23-33.
2. Autenshlyus A.I., Sosnina A.V., Mikhaylova E.S., Morozov D.V., Varaksin N.A., Rukavishnikov M.Yu., Kozlova Yu.N., Kan'shina A.V. Tsitokiny i patogistologicheskaya kartina zlokachestvennykh novoobrazovaniy pri rake zhelu-dochno-kishechnogo trakta [Cytokines and histopathologic Pattern of malignant Neoplasms in gastrointestinal Cancer]. *Meditinskaya immunologiya — Medical Immunology*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 29-34.
3. Afanas'eva A.N. Rol' sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta v narushenii gomeostaza pri khirurgicheskom i kombinirovannom lechenii raka zheludka. Avtoref. dis. dokt. med. nauk [The role of systemic

inflammatory response syndrome in violation of homeostasis in the surgical and combined treatment of gastric cancer. Autoref. Dr. med. sci. diss.]. *Tomsk*, 2008. 40 p.

4. Zelenskiy A.A., Efimenko N.A., Kazakov S.P. Osobennosti izmeneniya urovnya tsitokinov i molekul adgezii pri razvitii rannikh gnoyno-vospalitel'nykh oslozhneniy posle operatsiy po povodu raka zheludka [Features of changes in the level of cytokines and adhesion molecules in the development of early inflammatory complications after surgery for gastric cancer]. *Infektsii v khirurgii – Infections in Surgery*. 2008, no. 1, pp. 46–50.

5. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny [Cytokines]. *St. Petersburg, Foliant*, 2008. 552 p.

6. Matveeva L.V., Mosina L.M. Rol' tsitokinov semeystva interleykina-1 v zheludochnom kantserogeneze [The role of interleukin-1 and associated cytokines in gastric carcinogenesis]. *Vestnik RAMN – Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, no. 11, pp. 59–65.

7. <http://www.mednet.ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html>

8. Szaflarska A., Szczepanik A., Siedlar M., Czupryna A., Sierzega M., Popiela T., Zembala M. Preoperative Plasma Level of IL-10 but not of Proinflammatory Cytokines Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Gastric Cancer. *Anticancer Research*, 2009, vol. 29, no. 12, pp. 5005–5012.