

УДК 616.351-006-089

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИСТОГОРМОНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОНКОЛОГИИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

С.В. Перепада, А.С. Моисеенко, В.И. Жуков, О.В. Зайцева, О.В. Перепада
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Работа является фрагментом приоритетной научно-технической темы МОЗ Украины «Розробка технології хрономодульованої радіохемотерапії іноперабельних хворих на рак шийки матки і прямої кишки» (№ держреєстрації 0104U000166 від 2008 р.).

Вступление. Одной из актуальных проблем практической медицины является изучение эндогенных биологически-активных веществ липидной природы – простагландинов. Они включают большую группу метаболитов арахидоновой кислоты: классические простагландины, простациклины, лейкотриены и тромбоксаны. Изучение простагландинов началось более 50 лет тому назад, когда У. Эйлер описал необычные свойства семенной жидкости животных и людей, из которой впоследствии С. Бергстрем выделил в кристаллическом виде активные факторы, назвав их простагландинами группы F (ПГF) (растворимые в фосфатном буфере) и простагландинами группы E (ПГЕ) (растворимые в эфире) [2].

В дальнейшем были открыты и синтезированы в чистом виде другие группы простагландинов серии A, B, C, D, E, F, G, H, I, которые отличаются заместителем в своей структуре. Все простагландины синтезируются из ненасыщенных жирных кислот (линоленовая, арахидоновая, экзопентаеновая). При этом независимо от места локализации всегда в результате первой ферментативной реакции образуется ПГH. Другие

катализаторы впоследствии проявляют строгую специфичность в зависимости от органа или тканей, что обеспечивает синтез определенного простагландина в отдельных клетках, органах или тканях. Классические ПГЕ и ПГФ, например, синтезируются в репродуктивной системе, ПГД – в нервной ткани, простаглицлин и тромбоксан – в системе крови и т.д. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований установлено, что простагландины обладают высокой биологической активностью по отношению к различным органам, системам и функциям организма: кроветворению, репродуктивной функции, развитию воспалительных процессов, иммунному ответу, функционированию пищеварительной, дыхательной, выделительной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Простагландины изменяют уровень артериального давления, влияют на микроциркуляцию сосудистого русла, деятельность сердца. Они принимают участие в патогенезе артериальной гипертензии, атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемических поражений головного мозга [1,4,5]. Убедительно показана роль простагландинов в механизмах развития острой почечной недостаточности и патологии органов дыхания, нарушении углеводного обмена при сахарном диабете и других дисфункциях эндокринной системы [1,4]. Простагландины, выполняя функцию тканевых гормонов, участвуют в развитии и формировании клеточных и гуморальных иммунологических реакций, влияют на генеративную функцию, обеспечивают регуляторное и метаболическое воздействие на все виды обмена – белковый, углеводный, жировой, нуклеиновый, водно-солевой [5,6].

Метаболизм различных групп простагландинов значительно изменяется при острых отравлениях и хронических интоксикациях, особенно в органах и

тканях, которые обеспечивают ведущую роль в детоксикации ксенобиотиков [3].

Целью работы явилось исследование в сыворотке крови больных колоректальным раком отдельных представителей простагландинов, простацклинов и лейкотриенов и обоснование их прогностической роли при выборе оптимальной патогенетической терапии.

Объект и методы исследования. Обследовано $n=87$ пациентов в возрасте от 40 до 73 лет с онкопатологией толстого кишечника. Группа сравнения была представлена условно здоровыми пациентами аналогичного возраста и пола, не предъявляющих жалобы на состояние здоровья ($n=21$). Клиническими и лабораторно-диагностическими методами у больных был подтвержден диагноз рак толстого кишечника. Рак прямой кишки (РПК) выявлен у 43 человек (24 мужчин и 19 женщин), рак поперечно-ободочной кишки (РПОК) установлен у 14 пациентов (8 мужчин, 6 женщин), рак слепой кишки (РСлК) обнаружен у 16 больных (9 мужчин, 7 женщин), рак сигмовидной кишки (РСигК) установлен у 14 пациентов (8 мужчин, 6 женщин) В зависимости от стадии заболевания: первая (I) стадия опухолевого процесса диагностирована у 6 человек (4 мужчин, 2 женщины) по наличию полипоза прямой кишки (РПК). Вторая (II), третья (III) и четвертая (IV) стадии при РПК выявлены у 8; 21; 8 пациентов; у 6 больных определена III стадия и у 8 – IV стадия РПОК; рак слепой кишки установлен у 9 и 7 пациентов соответственно с III и IV стадиями опухолевого процесса; РСигК выявлен у 8 (III стадия) и у 6 (IV стадия) пациентов. Больных со II стадией канцерогенеза не обнаружено при РПОК, РСлК и РСигК. Программа исследования предусматривала определение в сыворотке крови больных КРР и условно здоровой группы наблюдения уровней тканевых гистогормонов – простагландинов,

простациклинов и лейкотриенов. Оценка состояния гистогормонов проводилась до проведения соответствующего лечения в первые – третьи сутки после госпитализации больных в стационар. Простагландины группы E (ПГЕ₁, ПГЕ₂) определяли радиоиммунным методом с помощью наборов реактивов фирмы Advanced magnetic inc. Изучение содержания в сыворотке крови лейкотриенов С₄ и В₄ осуществлялось с помощью радиоиммунологических наборов фирмы Amersham international ple. (Великобритания) по методу, описанному В. Samuelsson et all. [3,5,6]. При определении простагландинов группы F (ПГФ_{1α} и ПГФ_{2α} – простациклины) использовался диагностический набор изотопов АНВНР (ПГФ_{1α} и ПГФ_{2α} – ³Н- для радиоиммунологического анализа ПГФ_{1α} и ПГФ_{2α})

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по Стьюденту – Фишеру.

Результаты исследований и их обсуждение.

Результаты исследования содержания тканевых гистогормонов в сыворотке крови больных КРР в зависимости от локализации опухолевого процесса представлены в табл. 1.

Таблица 1

Содержание тканевых гистогормонов в сыворотке крови больных КРР в зависимости от локализации опухолевого процесса (M±m)

Локализация (группа наблюдения)	Показатели (пг/мл)					
	ПГЕ ₁	ПГЕ ₂	ПГФ _{2α}	6-кето- ПГФ _{1α}	Лейко- триен – С ₄	Лейко- триен – В ₄

РПК (n=43)	4824,3± 158,6*	3604,5± 138,7*	22,6±1,7*	7,3±0,8*	304,2±17,6*	13,7±1,6*
РПОК (n=14)	4720,8± 201,5*	5904,6± 218,7*	18,3±1,2*	9,1±0,7*	283,6±20,5*	12,5±0,9*
РСлК (n=16)	4692,7± 210,3*	3840,7± 205,4*	20,4±2,3*	6,8±1,4*	270,3±30,8*	11,4±1,3*
РСигК (n=14)	5263,4± 147,6*	3795,6± 213,2*	17,8±2,1*	7,9±1,2*	265,2±32,4*	15,8±1,6*
Условно здоровые (n=21)	2635,7± 258,2	1763,5± 120,7	38,4±2,1	15,7±0,6	529,7±26,3	29,8±2,5

Примечание: * – различия достоверные по сравнению с «условно здоровыми», $p < 0,05$.

Обнаружено увеличение у больных КРР содержания простагландинов группы E (ПГЕ₁ и ПГЕ₂) более чем в 1,7 раза во всех случаях по сравнению с группой условно здоровых людей. В зависимости от локализации опухолевого процесса различия были несущественные. Вместе с тем, наиболее высокие уровни ПГЕ₁ наблюдались при РСигК, а ПГЕ₂ – при РПОК. Самые низкие концентрации этих гистогормонов отмечались у больных при РСлК и РПК. Увеличение содержания в сыворотке крови ПГЕ₁ и ПГЕ₂ может свидетельствовать об активации фосфолипазы - А, которая катализирует реакцию расщепления эфирной связи фосфолипида во втором положении, что сопряжено с накоплением токсичных изоформ фосфолипидов и повреждением клеточных мембран [3,6]. С другой стороны, рост

концентрации данных простагландинов может быть связан с усилением активности фермента циклооксигеназы и накоплением перекисей, эндоперекисей и гидроперекисей, обладающих мембраноповреждающим действием. Известно, что наиболее интенсивно осуществляется обмен простагландинов группы E и F в репродуктивной, выделительной и пищеварительной системе [1]. Повышение в сыворотке крови уровней ПГЕ₁, ПГЕ₂ и снижение у ПГФ_{1α}, ПГФ_{2α}, может указывать на увеличение скорости катаболических процессов и снижение восстановительных синтезов в органах этих систем и систем крови. Такая динамика концентраций ПГЕ₁, ПГЕ₂, ПГФ_{1α} и ПГФ_{2α} отражает ингибирование секреции желудочно-кишечным трактом, формирование гастрита, увеличение продукции мукополисахаридов слизистой ЖКТ, бикарбонатов, гистамина секреторным аппаратом желудка. Со стороны сосудистого русла будет преобладать вазодилаторный эффект в связи со значительным ингибированием синтеза простаглицина – 6-кето-ПГФ_{1α} и ПГФ_{2α}. Образование простаглицина и ПГФ_{2α} является прерогативой клеток сосудистого эпителия и клеток соединительной ткани, обеспечивающих коммуникативные межклеточные взаимодействия [1,5,6]. Снижение уровней простагландинов в сыворотке крови больных КРР может указывать на метаболическую дисфункцию сосудистого русла, нарушение обмена соединительной ткани и, как следствие, нарушение трофических процессов во многих органах и системах (иммунной, нейроэндокринной, пищеварительной, дыхательной, кроветворной, выделительной систем и др.). Следует отметить, что при РПК и РСЛК концентрация простаглицина снижалась более чем в 2 раза по сравнению с группой условно здоровых пациентов, содержание лейкотриенов С₄ и В₄ падало в 2 раза. Это обстоятельство может быть связано с ослаблением активности

липооксигеназного пути окисления арахидоновой кислоты и образованием лейкотриенов, что наиболее часто отмечается в лейкоцитах, тромбоцитах, ретикулоцитах, клетках селезенки и легочной ткани [4]. Ингибирование синтеза лейкотриенов в данных органах и тканях свидетельствует о нарушении функциональной активности клеток кроветворной, иммунной и дыхательной системы, что часто отмечается у больных КРР, особенно при неоперабельной форме рака толстого кишечника.

В табл. 2 приведены результаты исследования уровней гистогормонов у больных КРР в зависимости от стадии развития канцерогенеза.

Таблица 2

Содержание гистогормонов в сыворотке крови больных КРР в зависимости от стадии развития канцерогенеза.

Показатели (пг/мл)	Условно здоровые	Стадия болезни, (M±m)			
		I	II	III	IV
ПГЕ ₁	2635,6± 175,3	3982,1± 263,4*	4681,7± 294,2*	4942,6± 237,5*	5507,4± 280,7*
ПГЕ ₂	1763,5± 120,7	3607,4± 225,3*	3824,6± 135,4*	3982,3± 264,5*	4003,7± 205,6*
ПГФ _{2α}	38,4±2,1	23,4±2,7*	22,5±2,21*	19,2±1,7*	16,3±1,4*
б-кето- ПГФ _{1α}	15,7± 1,03	10,6±1,7*	7,8±1,6*	6,9±0,8*	5,7±1,3*
Лейко- триен – C ₄	529,7± 26,3	314,2± 26,3*	274,6± 15,8*	262,5± 21,8*	250,4±22,3*

Лейкотриен – В ₄	29,8± 2,5	27,2±1,8*	15,7±1,4*	13,8±1,2*	12,4±1,3*
--------------------------------	--------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Примечание: * – различия достоверные по сравнению с «условно здоровыми», $p < 0,05$.

Анализ динамики содержания гистогормонов в зависимости от степени тяжести заболевания не обнаружил существенных изменений при I стадии развития опухолевого процесса, хотя в сравнении с группой условно здоровых пациентов они достоверно отличались ($p < 0,05$). При II, III и IV стадиях канцерогенеза уровни ПГЕ₁, ПГЕ₂, ПГФ_{1α}, ПГФ_{2α}, лейкотриенов С₄ и В₄ значительно менялись и коррелировали с тяжестью патологического процесса.

Так, концентрации простагландинов ПГЕ₁ повышались в 1,77; 1,87 и 2,08 раза соответственно при II, III и IV стадиях заболевания. Сходная динамика увеличения в зависимости от стадии заболевания была выявлена также для ПГЕ₂, ПГФ_{2α}, 6-кето-ПГФ_{1α}. Содержание лейкотриенов -С₄ и -В₄ снижалось в сыворотке крови практически в 2 раза. При IV стадии уровни ПГФ_{2α}, ПГФ_{1α}, лейкотриенов -С₄ и -В₄ были снижены в 2,35; 2,75; 2,20; 2,40 раза по сравнению с условно здоровой группой наблюдения, что свидетельствует о глубоких метаболических нарушениях во многих периферических органах и тканях, в том числе, при формировании реакций клеточного и гуморального иммунитета [3,6].

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют, что одним из ведущих патогенетических факторов развития канцерогенеза толстого кишечника является мембранная патология, которая сопровождается

образованием токсичных продуктов обмена фосфолипидов (накоплением их лизоформ), нарушением тканевого дыхания, фосфорилирования и ядерно-цитоплазматических взаимодействий по обеспечению метаболического контроля. Анализ содержания гистогормонов в сыворотке крови и учет их органоспецифической и тканеспецифической тропности позволяют судить, что при КРР наблюдаются структурно-функциональные нарушения со стороны многих систем и органов: кроветворения, дыхания, неспецифической резистентности организма, пищеварения, кровообращения и др., что в терминальной фазе болезни приводит к развитию полиорганной и полисистемной недостаточности.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется изучить состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных КРР, а также содержание в сыворотке крови жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В. Простагландины и репродуктивная система женщины / В.В. Абрамченко, Н.Г. Богдашкин. – Л.: Здоровье. – 1988.- 168 с.
2. Варфаламеев С.Д. Простагландины – молекулярные биорегуляторы / С.Д. Варфаламеев, А.Т. Мевх. – М.: Изд-во МГУ, 1985. – 308 с.
3. Жуков В.И. Фториды: биологическая роль и механизм действия / В.И. Жуков, О.В. Зайцева, В.И. Пивень. – Белгород. – 2006. – 224 с.
4. Караулов А.В. Роль эйкозаноидов: простагландинов, простаглицина и лейкотриенов в патогенезе бронхиальной астмы и других заболеваний легких / А.В. Караулов, В.П. Сильвестров, В.Д. Помойнецкий [и др.] // Тер. Архив. – 1996. – Вып. 58, №3. – С.123-130.

5. Кудрявцева Г.В. Простагландины: экологический патенциал действия / Г.В. Кудрявцева // Успехи современной биологии. – 1991. – Т.III, №5. – С. 698-706.

6. Порантайнен Д. О роли катехоламинов в регуляции образования простагландинов и лейкотриенов / Д. Порантайнен. Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. – М.: АМН СССР. – 1990 – С. 245-259.

УДК 616.351-006-089

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИСТОГОРМОНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОНКОЛОГИИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Перепада С.В., Моисеенко А.С., Жуков В.И., Зайцева О.В., Перепада О.В.

Резюме. У больных (n=87) колоректальным раком в 1-3 сутки после госпитализации в стационар в сыворотке крови исследовалось содержание тканевых гистогормонов простагландинов группы E (ПГЕ₁; ПГЕ₂), группы F (ПГF_{1α}; ПГF_{2α}) и лейкотриенов C₄ и B₄ в зависимости от локализации и стадии (I-IV) опухолевого процесса. Референтная группа условно здоровых составила n=21 человек. Выявленная динамика уровней гистогормонов свидетельствует о глубоких метаболических нарушениях во многих периферических органах и тканях, в том числе, при формировании реакций клеточного и гуморального иммунитета, что в терминальной фазе болезни приводит к развитию полиорганной и полисистемной недостаточности.

Ключевые слова: колоректальный рак, тканевые гистогормоны.

УДК 616.351-006-089

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГІСТОГОРМОНІВ У ПАТОГЕНЕЗИ ОНКОЛОГІЇ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА

Перепада С.В., Моїсеєнко А.С., Жуков В.І., Зайцева О.В., Перепада О.В.

Резюме. У хворих (n=87) на колоректальний рак у 1-3 добу після госпіталізації до стаціонару у сироватці крові досліджено вміст тканинних гістогормонів простагландинів груп Е (ПГЕ₁; ПГЕ₂), групи F (ПГF_{1α}; ПГF_{2α}) та лейкотриєнів С₄ і В₄ в залежності від локалізації й стадії (I-IV) пухлинного процесу. Референтна група умовно здорових складала n=21 людина. Виявлена динаміка рівнів гістогормонів свідчить про глибокі метаболічні порушення в багатьох периферичних органах і тканинах, у тому числі, при формуванні реакцій клітинного і гуморального імунітету, що в термінальній фазі хвороби призводить до розвитку поліорганної й полісистемної недостатності.

Ключові слова: колоректальний рак, тканинні гістогормони.

UDC 616.351-006-089

PROGNOSTIC MEANING OF HISTOHORMONES IN PATHOGENESIS OF COLORECTAL CANCER

Perepadya S.V., Zhukov V.I., Moiseenko A.S., Zaytseva O.V., Perepadya O.V.

Summary. In patients (n=87) receiving colorectal cancer during 1-3 days after hospitalization it was investigated in blood serum content of tissue histohormones prostaglandins of group E (PGE₁; PGE₂), group F (PGF_{1α}; PGF_{2α}) and leukothrienes C₄; B₄ in dependence on localization and stage (I-IV) of illness. It is determined dynamics of levels of histohormones is evidence of deep metabolic

disturbances in many peripheral organs and tissues including in forming reactions of cellular and humoral immunity that in thermal phase of illness trends to development of polyorganic and polysystemic insufficiency.

Key words: colorectal cancer, tissue histohormones.