

*Н.М. Агарков¹, К.Ф. Макконен², П.В. Ткаченко³, В.В. Аксёнов¹,
А.В. Иванов³, Т.И. Субботина⁴*

Информативность и корреляционные модели интерлейкинов, показателей оксидантной и антиоксидантной систем при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта

¹Юго-Западный государственный университет Курск,
²Белгородский государственный университет, Белгород,
³Курский государственный медицинский университет, Курск,
⁴Тульский государственный университет, Тула

По результатам обследования 76 больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта (ЗНО ЖКТ) и 30 практически здоровых лиц установлено, что наибольшей диагностической информативностью при данной патологии обладают ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-12, глутатион-S-трансфераза и глутатионпероксидаза крови. Эти показатели цитокинового профиля и антиоксидантной систем при ЗНО ЖКТ характеризуются наличием значительного числа достоверных внутрисистемных связей. Развитие ЗНО ЖКТ сопровождается усилением внутрисистемной сопряженности параметров различных интерлейкинов и антиоксидантной системы.

Ключевые слова: рак желудочно-кишечного тракта, интерлейкины, оксидантная, антиоксидантная системы

Введение

Устойчивая тенденция к неуклонному росту злокачественных новообразований (ЗНО) наблюдается в европейских странах, в США и в Российской Федерации [5, 6, 8, 10]. В нашей стране ежегодно регистрируется более 125 000 новых случаев ЗНО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), составляющих 27% от всех форм рака [6]. Ежегодно в Санкт-Петербурге выявляется более 4500 первичных случаев заболеваний населения ЗНО ЖКТ, которые составляют в структуре онкологической заболеваемости населения города 25,1% [6].

Развитие ЗНО ЖКТ сопровождается изменением параметров различных систем организма, в том числе оксидантной и антиоксидантной, цитокинового профиля [1, 2]. Вместе с тем, внутрисистемные корреляционные связи и информативность указанных выше показателей изучены недостаточно, что снижает в определенной степени качество диагностики данной патологии и наблюдение за больными.

В связи с этим целью настоящей работы является рационализация диагностического процесса у больных со ЗНО желудка на основе определения информативности различных интерлейкинов, показателей оксидантной и антиоксидантной систем в периферической крови и анализа корреляционных связей (моделей).

Материал и методы

Основную группу составили больные с ЗНО желудка II — III стадии, прошедшие диагностику и лечение в Белгородском онкологическом диспансере в 2012-2015 годах (76 человек). В контрольную группу вошли 30 практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 60 лет. Верификация опухолей проводилась на основе биопсии и у всех 76 больных с ЗНО желудка верифицированы цитологически. При диагностическом обследовании в момент обращения в онкодиспансер у пациентов со ЗНО желудка и лиц контрольной группы определялись содержание в сыворотке крови интерлейкинов, показателей оксидантной и антиоксидантной систем. Уровни интерлейкинов, показателей оксидантной и антиоксидантной систем, установленные при первичном обследовании, использовались в настоящей статье для сравнительного анализа пациентов основной и контрольной групп и оценки диагностической значимости.

Среди сывороточных цитокинов нами изучены: ИЛ — 2, ИЛ — 4, ИЛ — 6, ИЛ — 1β, ИЛ — 10, ИЛ — 12, ИЛ — 13, ФНО — α. Содержание интерлейкинов определялось методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем фирмы «Diaclone» (Франция) и наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Определение продуктов перекисного окисления липидов производили по методике В.Б. Гаврилова [4] и И.Д. Стальной [7]. Активность ферментов антиоксидантной системы анализировалась с помощью спектрофотометра [9].

Лечение больных раком желудка проводилось с учетом региональных медико-экономических стандартов, стадии опухолевого процесса, сопутствующей патологии и включало химиотерапию, лучевую терапию, оперативное лечение. Однако исследование интерлейкинов, оксидантной и антиоксидантной систем на фоне вышеуказанных методов лечения не осуществлялось и такие результаты в данной публикации не рассматриваются.

При анализе изменений параметров интерлейкинового, оксидантного и антиоксидантного статуса у больных ЗНО желудка до выполненного лечения определялась информативность признака по Кульбаку по формуле:

$J = 10 \lg \frac{P_1}{P_2} \cdot 0,5 \cdot (P_1 - P_2)$, где J -информативность исследуемого признака, P_1 -частота встречаемости градации признака в контрольной группе, P_2 -частота встречаемости градации этого же признака в основной группе.

Выявление изменений соотношения между интерлейкинами, параметрами оксидантной и антиоксидантной систем в основной и контрольной группах производилось посредством корреляционного анализа. Коэффициент корреляции рассчитывался с использованием программы «Statistica 6.0».

После определения величин коэффициентов корреляции строились корреляционные модели, показывающие структурные взаимосвязи интерлейкинов, оксидантного и антиоксидантного статуса практически здоровых лиц и больных ЗНО желудка.

Результаты и обсуждение

Анализ концентрации сывороточных цитокинов в крови больных ЗНО желудка при первичном обследовании (до лечения) свидетельствует о широкой вариабельности средних значений и разнонаправленности произошедших изменений (табл. 1). Так, уровень интерлейкинов колебался от 0,5 пг/мл для ИЛ-12 до 331,5 пг/мл — для ИЛ-2 в основной группе. В контрольной группе диапазон колебаний значительно ниже — от 8,4 пг/мл (ИЛ-10) до 264,7 пг/мл (ИЛ-2). У больных ЗНО желудка наблюдается статистически значимое повышение содержания в сыворотке крови ИЛ-2 и ИЛ-6. Одновременно в основной группе среди других исследованных цитокинов отмечено достоверное снижение уровня ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-13. Концентрации ИЛ-1β, ИЛ-10, ФНО-α не имели существенных различий в сравниваемых группах ($P > 0,05$).

Другие исследователи также обнаружили достоверные различия у больных с ЗНО желудка и здоровых лиц в отношении ИЛ — 6, 4, 2, 12 и 13 [3]. Однако онкологические больные отличаются отсутствием в крови ИЛ-12, достоверно низкими концентрациями ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-13, повышенным содержанием ИЛ-6, ИЛ-2. Считается, что прогностическим значением для диагностики ЗНО желудка среди интерлейкинов обладает также ФНО-α [2].

Таблица 1. Концентрация интерлейкинов в сыворотке крови больных ЗНО желудка и здоровых (M±m)

Интерлейкин	Больные ЗНО желудка	Практически здоровые	Информативность показателя
ИЛ-2, пг/мл	331,5±20,5*	264,7±22,8*	1013,67
ИЛ-4, пг/мл	25,2±6,1*	58,3±8,4*	499,50
ИЛ-6, пг/мл	17,4±5,8*	4,5±1,3*	0,30
ИЛ-1β, пг/мл	25,4±7,7	16,3±8,1	–
ИЛ-10, пг/мл	10,4±5,8	8,4±3,3	–
ИЛ-12, пг/мл	0,5±0,1*	22,4±2,1*	876,14
ИЛ-13, пг/мл	0,6±0,1*	10,5±2,8*	0,09
ФНО-α, пг/мл	27,2±7,6	16,3±8,1	–

*Различие достоверно по сравнению с контролем

Для достоверно различающихся показателей интерлейкинов рассчитана информативность Кульбака, которая оказалась наивысшей для ИЛ-2. Очень высокую информативность в группе интерлейкинов сыворотки крови имеют ИЛ-12 и ИЛ-4. Однако информативность двух цитокинов — ИЛ-6 и ИЛ-13 оказалась крайне низкой. Следовательно, определение уровня в сыворотке крови концентрации ИЛ-2, ИЛ-12 и ИЛ-4 можно использовать для диагностики, в том числе на ранней стадии ЗНО желудка.

Построение корреляционных моделей цитокинов и их анализ у больных ЗНО желудка и у практически здоровых лиц свидетельствует о большей внутрисистемной сопряженности интерлейкинов в основной группе. Так, в последней установлено 7 статистически значимых ($P < 0,01$) корреляционных связей (рис. 1), тогда как в контроле — 3 достоверные связи.

Достоверные различия у больных с ЗНО желудка установлены в содержании продуктов перекисного окисления липидов (табл. 2). В основной группе уровень всех параметров, относящихся к продуктам перекисного окисления липидов, существенно выше, чем в контроле ($P < 0,01$). При этом наиболее существенным у онкологических пациентов являлось содержание диеновых конъюгатов. Следовательно, развитие опухолевого процесса в желудке сопровождается односторонним повышением концентрации продуктов перекисного окисления липидов.

В ранее выполненном исследовании у пациентов с раком прямой кишки выявлено повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов [11]. В частности, уровень гидроперекисей и малонового диальдегида повысился до 300% в сравнении со здоровыми людьми. Это свидетельствует о повышении интенсивности процессов перекисного окисления липидов при раке прямой кишки. Интенсивность окислительных процессов достоверно увеличивается у больных раком органов ЖКТ.

Оценка информативности в настоящем исследовании продуктов перекисного окисления липидов свидетельствует о низком уровне информативности данных показателей, среди которых минимальное значение характерно для содержания малонового диальдегида. Более высокую степень информативности, равную 4,57, имеет уровень гидроперекисей липидов. Достоверных корреляционных связей между уровнем продуктов перекисного окисления липидов не установлено как в основной группе, так и в контрольной, и поэтому построение корреляционных моделей не производилось.

Результаты исследования ферментов антиоксидантной системы больных основной и кон-

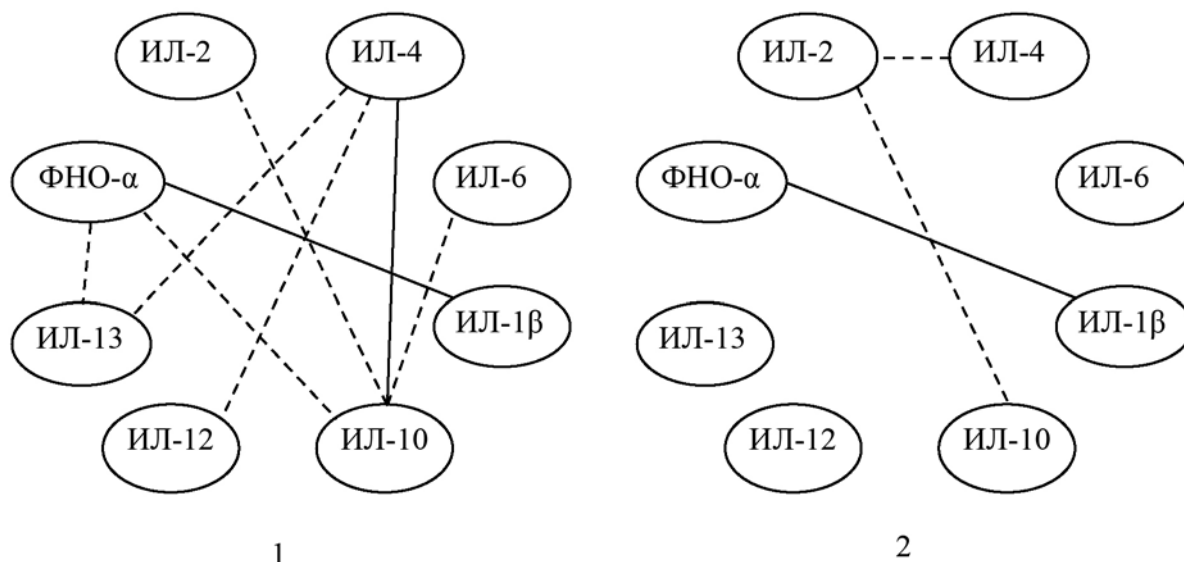


Рис. 1. Внутрисистемные связи между интерлейкинами периферической крови у больных ЗНО желудка (1) и здоровых (2). На рис. 1 представлены следующие обозначения: прямая достоверная корреляция, обратная достоверная корреляция

Таблица 2. Уровень продуктов перекисного окисления липидов у больных ЗНО желудка и практически здоровых лиц (M±m)

Продукты перекисного окисления липидов	Основная группа	Контроль	Информативность
Диеновые конъюгаты, отн. ед.	3,12±0,12*	1,98±0,11*	2,97
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	4,12±0,12*	2,87±0,15*	1,33
Гидроперекиси липидов, отн. ед.	7,45±0,27*	5,32±0,26*	4,57

* Различие достоверно по сравнению с контролем

Таблица 3. Активность ферментов антиоксидантной системы у больных ЗНО ЖКТ и здоровых людей (M±m)

Название фермента	Основная группа	Контрольная группа	Информативность фермента
Глутатионпероксидаза, мкмоль GSH/г Hb	58,27±2,18*	35,41±1,52*	24,06
Глутатионредуктаза, мкмоль/мл	3,68±0,11	4,48±0,57	—
Глутатион-S-трансфераза, ммоль/г Hb	3,52±0,14*	6,43±0,25*	28,66
Восстановленный глутатион, ммоль/мл	2,12±0,15	1,87±0,14	—
Супероксиддисмутаза, усл.ед.	15,63±3,28	11,28±2,75	—
Каталаза, мкП/мл	41,24±2,47*	25,31±2,13*	13,27

* Различие достоверно по сравнению с контролем.

трольной групп представлены в табл. 3. Как видно из этой табл. 3 у больных с ЗНО желудка произошло достоверное повышение глутатионпероксидазы и каталазы (P < 0,001). Активность глутатион-S-трансферазы у пациентов основной группы репрезентативно ниже, чем у здоровых людей. Изменение активности ферментов глутатионредуктазы, восстановленного глутатиона и супероксиддисмутаза не имело достоверных различий в сравниваемых группах.

По данным других исследований [8], активность супероксиддисмутаза при ЗНО органов ЖКТ снижается в меньшей степени, тогда как изменения активности каталазы более выражены (в 2,08 — 2,14 раза).

Высокая величина информативности характерна для содержания ферментов глутатион-S-

трансферазы и глутатионпероксидазы. Однако информативность активности каталазы по сравнению с вышеуказанными ферментами практически в 2 раза ниже.

Анализ корреляционной матрицы активности ферментов антиоксидантной системы в основной и контрольной группах установил наличие достоверных связей, положенных в основу разработки корреляционных моделей (рис. 2). Корреляционная модель больных ЗНО желудка характеризуется значительным количеством достоверных корреляционных связей по сравнению с контролем. При этом в основной группе в 6 из 8 случаев имеется прямая достоверная связь между активностью ферментов антиоксидантной системы. Обратная достоверная зависимость установлена только между

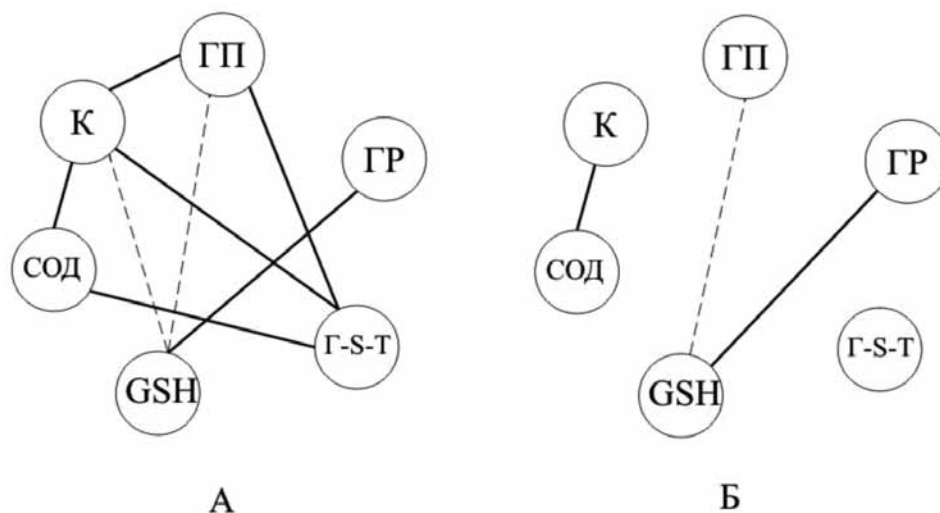


Рис. 2. Корреляционные модели активности ферментов антиоксидантной системы у больных ЗНО желудка (А) и практически здоровых людей (Б). На рис. 2 Принятые обозначения: GP — глутатионпероксидаза, GR — глутатионредуктаза, Г-S-T — глутатион-S-трансфераза, GSH — восстановленный глутатион, СОД — супероксиддисмутаза, К — каталаза. — прямая достоверная зависимость, - - - - - обратная достоверная зависимость

восстановленным глутатионом, каталазой и глутатионпероксидазой. В группе практически здоровых лиц между активностью ферментов антиоксидантной системы выявлено три достоверные связи, две из которых являются прямыми, т.е. положительными (рис. 2).

Заключение

ЗНО желудка вызывают в организме больных достоверное повышение ИЛ-2, ИЛ-6, продуктов перекисного окисления липидов, глутатионпероксидазы, каталазы и репрезентативное снижение ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-13, глутатион-S-трансферазы. Наибольшей информативностью среди изученных параметров цитокиновой, оксидантной и антиоксидантной систем при ЗНО желудка обладают ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-12, глутатион-S-трансфераза, глутатионпероксидаза. Достоверные внутрисистемные связи характерны преимущественно для ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-4, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, восстановленного глутатиона. Следовательно, предварительную диагностику ЗНО желудка рациональнее проводить по содержанию в периферической крови ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-12, глутатион-S-трансферазы и глутатионпероксидазы, что позволяет уменьшить число определяемых параметров цитокиновой и антиоксидантной систем и снизить финансовые расходы онкологической службы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Е.В. Цетуксимаб в терапии метастатического рака толстой кишки: кожная токсичность и пути решения проблемы // Онкологическая колопроктология. — 2011. — № 3. — С. 21-28.
2. Артамонова Е.В. Модификаторы биологических реакций (иммуномодуляторы, интерфероны, интерлейкины) в терапии злокачественных опухолей // Эффективная фармакотерапия. — 2014. — № 14. — С. 24-37.
3. Бухтояров О. В., Кожевников В. С., Самарин Д. М. и др. Гипносуггестивная коррекция иммунного статуса больных со ЗНО // Вопросы онкологии. — 2007. — Т. 53. — № 6. — С. 699 — 703.
4. Гаврилов В. Б., Мишкорутная Б.С. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. — 1987. — №3. — С. 33 — 36.
5. Кузовлева Н.А., Улитина Н.Н., Карих А.Е. Диагностическая значимость биохимических показателей при раке желудка // Естественные и математические науки в современном мире. — 2016. — № 40. — С. 7-12.
6. Мерабишвили В. М. Сравнительные данные пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, леченных в специализированных онкологических учреждениях и хирургических стационарах общей лечебной сети // Вопросы онкологии. — 2007. — Т. 53. — № 3. — С. 269-273.
7. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. — М., 1977. — С. 63-64.
8. Филоненко Д. А., Абухайдар О.Б., Воронцова К.А., Цымжитова Н.Ц., Мещеряков А.А. Первично-множественные злокачественные новообразования при стромальных опухолях желудочно-кишечного тракта // Российский онкологический журнал. — 2015. — Т. 20. — № 6. — С. 22-27.
9. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение //Лабораторное дело. — 1993. — № 10. — С. 913.
10. Colonna M., Danzon A., Delafosse P. et al Cancer prevalence in France: Time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012 //European Journal of Cancer. — 2008. — Vol. 44. —№ 1. — P. 115-122.

11. Laliberte L., Fennell M.L., Papandonatos G. The relationship of membership in research networks to compliance with treatment guidelines for early-stage breast cancer // *Med. Care.* –2005. — Vol. 43. — P. 471-479.

Поступила в редакцию 12.04.2017 г.

*N.M. Agarkov¹, K.F. Makkonen², P.V. Tkachenko³,
V.V. Aksenov¹, V.A. Ivanov³, T.I. Subbotina⁴*

The information content and correlation model of interleukins, indicators of oxidative and antioxidative systems in malignant tumors of the gastrointestinal tract

¹South-West state University Kursk,
²Belgorod state University, Belgorod,
³Kursk state medical University, Kursk,
⁴Tula state University, Tula

According to the results of a survey of 76 patients in malignant tumors of the gastrointestinal tract and 30 nearly healthy individuals found that the most informative in the diagnostic of this pathology have IL-2, IL-4, IL-12, glutathione-S-transferase and glutathione peroxidase. These indicators of cytokine profile and antioxidant systems in malignant tumors of the gastrointestinal tract characterized by the presence of a significant number of reliable intersystem relations. Development in malignant tumors of the gastrointestinal tract is accompanied by increased intra-conjugacy parameters of various interleukins and antioxidant systems.

Key words: cancer of the gastrointestinal tract, interleukins, oxidative and antioxidant system