

С.В. Волков, С.Л. Лобанов

УРОВЕНЬ ХЕМОКИНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЁР РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

*Читинская государственная медицинская академия,
672000, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-35-43-24, г. Чита*

Резюме

Определить уровень хемокинов и факторов роста в сыворотке крови больных раком толстой кишки (РТК) и оценить возможность использования этих данных в диагностике опухолевого процесса.

Основная группа включала 63 пациента, оперированных по поводу рака левой половины ободочной кишки. Группа клинического сравнения в количестве 25 человек пациенты с хроническим геморроем. Исследование крови осуществлялось с помощью двух тест-систем (BioLegend) для определения факторов роста и хемокинов.

При РТК EGF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, IP-10 был выше, а MCP-1, RANTES ниже, чем в контрольной группе в несколько раз, что является статистически значимым ($p < 0,05$). Кроме общих количественных изменений, установлена статистически значимая зависимость уровня исследуемых веществ: MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, MIP-3a с полом; Angio protein-2, G-CSF, EPO, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF с возрастом пациента; TARC, MCP-1, RANTES, MIG, MIP-3a, GROa со стадией опухолевого процесса; TGF- α , HGF, GROa, MIP-1a со степенью дифференцировки опухоли.

Установлено, что изменения уровня биологически активных веществ, возникающие при РТК, могут служить дополнительным диагностическим маркёром при выявлении злокачественной опухоли.

Ключевые слова: рак толстой кишки, хемокины, факторы роста, диагностические маркеры, тест-системы, исследование крови.

S.V. Volkov, S.L. Lobanov

CHEMOKINES AND GROWTH FACTORS AS A DIAGNOSTIC MARKER OF COLON CANCER

Chita State Medical Academy, Chita

Abstract

Determine the level of chemokines and growth factors in the blood serum of patients with colon cancer and evaluate the possibility of using these data in the diagnosis of the tumor process.

The main group included 63 patients operated on for cancer of the left half of the colon. Clinical comparison group of 25 patients with chronic hemorrhoids. Blood tests were performed using two test systems (BioLegend) to determine growth factors and chemokines.

In colon cancer, EGF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, IP-10 was higher, and MCP-1, RANTES was several times lower than in the control group, which is statistically significant ($p < 0,05$). In addition to general quantitative changes, a statistically significant dependence of the level of the studied substances was established: MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, MIP-3a with sex; Angio protein-2, G-CSF, EPO, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF with the age of the patient; TARC, MCP-1, RANTES, MIG, MIP-3a, GROa with a stage of the tumor process; TGF- α , HGF, GROa, MIP-1a with the degree of tumor differentiation.

Conclusion. It has been established that changes in the level of biologically active substances that occur during colon cancer can serve as an additional diagnostic marker for the detection of a malignant tumor.

Key words: colon cancer, chemokines, growth factors, diagnostic markers, test systems, blood tests.

В последние десятилетия отмечается заметный рост заболеваемости раком толстой кишки (РТК) как у мужчин, так и у женщин [1]. Как известно, клинические проявления возникают на поздних стадиях болезни, что определяет сложности в своевременной диагностике и во многих случаях, неблагоприятный прогноз.

Учитывая указанные проблемы, поиск новых методов диагностики для наиболее раннего выявления рака толстой кишки является актуальным. В ряде исследований установлено, что уровень некоторых хемоки-

нов [4, 9], а также факторов роста [2, 5, 6, 9], значительно отличается при РТК относительно контрольной группы.

Вместе с тем, представленные в литературе данные не имеют системного характера и нередко противоречивы по своим результатам. В связи с этим нами принято настоящее исследование.

Цель работы – определить уровень хемокинов и факторов роста в сыворотке крови больных раком толстой кишки и оценить возможность использования этих данных в диагностике опухолевого процесса.

Материалы и методы

Основная группа включала 63 пациента, поступивших в Забайкальский краевой онкологический диспан-

сер для оперативного лечения рака левой половины ободочной кишки (нисходящий, сигмовидный, ректо-

сигмоидный отделы) с I, II, III стадиями опухолевого процесса. В предоперационном периоде противоопухолевого лечения пациенты не получали. Среди них 32 мужчины и 31 женщина в возрасте от 20 до 75 лет. Средний возраст пациентов составил 57,7±3,8 года. Группа клинического сравнения в количестве 25 человек составили пациенты с хроническим геморроем вне обострения на этапе эндоскопического обследования толстой кишки.

Изучению подверглось два вида веществ: хемокины и факторы роста. Забор крови у пациентов основной группы осуществлялся в день операции до ее начала. У пациентов группы клинического срав-

нения кровь брали после подтверждения отсутствия патологии толстой кишки (после колоноскопии). Исследование крови осуществлялось с помощью двух тест-систем (BioLegend): мультиплексный набор для определения факторов роста (Angiopoietin-2, (Ang-2), EGF, EPO, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, SCF, TGF- α , VEGF), мультиплексный набор для определения хемокинов (MCP-1 (CCL2), RANTES (CCL5), IP-10 (CXCL10), Eotaxin (CCL11), TARC (CCL17), MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4), MIG (CXCL9), MIP-3 α (CCL20), ENA-78 (CXCL5), GRO α (CXCL1), I-TAC (CXCL11) and IL-8 (CXCL8).)

Результаты и обсуждение

В среднем, у онкологических пациентов уровень таких сравниваемых веществ как EGF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, IP-10 был выше, а MCP-1, RANTES ниже, чем в контрольной группе в несколько раз, что является статистически значимым ($p < 0,05$). Самое большое отличие, более чем в 10 раз, установлено по уровню PDGF-AA и RANTES.

Уже подтверждена связь между локализацией опухоли в кишке, гистологическим вариантом, стадией опухолевого процесса и уровнем EGF [8]. При этом пол, возраст пациентов и степень дифференцировки опухоли не коррелировали с концентрацией исследуемых веществ [7, 8]. Нами в настоящем исследовании обнаружено, что у мужчин с раком толстой кишки уровень VEGF ниже, а I-TAC выше в несколько раз в сравнении с женщинами. В свою очередь в контрольной группе у здоровых мужчин значительно выше уровень MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-3 α , чем у женщин ($p < 0,05$), что может служить доказательством взаимного влияния опухолевого процесса на уровень определённых веществ в плазме крови (табл. 1).

Таблица 1

Уровень исследуемых веществ у мужчин и женщин

Определяемые параметры	Основная группа		Группа клинического сравнения			
	VEGF	I-TAC	MCP-1	MIP-1 α	MIP-3 α	MIP-1 β
Название вещества						
Уровень вещества (пг/мл) мужчины	331,8	41,7	238,4	45,9	7,4	19,5
Уровень вещества (пг/мл) женщины	907,5	18,5	83,7	40,1	5,2	16,6
Корреляция Спирмена	0,318	-0,25	-0,413	-0,435	-0,452	-0,435
Корреляция Гамма	0,367	-0,289	-0,48	-0,506	-0,529	-0,506
Корреляция Тау Кендалла	0,261	-0,205	-0,344	-0,362	-0,377	-0,362
P	0,001	0,031	0,045	0,035	0,028	0,035

Наряду с этим выявлено, что у больных РТК в возрасте 50-75 лет уровень Angio protein-2, G-CSF, EPO, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF более высокий, чем в возрасте 20-49 лет ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень исследуемых веществ у пациентов разных возрастных групп

Определяемые параметры	Основная группа		Группа клинического сравнения				
	Angio protein-2	G-CSF	EPO	M-CSF	PDGF-AA	PDGF-BB	VEGF
Название вещества							
Уровень вещества (пг/мл) 50-75 лет	12,7	26,4	245,6	95,2	4222,8	12074,8	536
Уровень вещества (пг/мл) 20-49 лет	3,8	10,7	104,5	43,3	661,7	3310,3	234,5
Корреляция Спирмена	0,037	0,06	-0,23	-0,314	-0,216	-0,252	-0,25
Корреляция Гамма	0,026	0,08	-0,22	-0,314	-0,213	-0,258	-0,236
Корреляция Тау Кендалла	0,025	0,08	-0,17	-0,242	-0,164	-0,199	-0,182
P	0,022	0,04	0,037	0,013	0,037	0,022	0,051

В отличие от имеющихся в литературе сведений [7, 8], показана чёткая корреляционная связь между высокой дифференцировкой опухолевых клеток и уровнем TGF- α , HGF, а также умеренной дифференцировкой и уровнем GRO α , MIP-1 α (табл. 3).

Таблица 3

Уровень исследуемых веществ у пациентов с разной степенью дифференцировки

Определяемые параметры	Основная группа			
	TGF- α	HGF	GRO α	MIP-1 α
Название вещества				
Уровень вещества (пг/мл), высокодифференцированная опухоль	10,1	436,8	69,8	40,3
Уровень вещества (пг/мл), умереннодифференцированная опухоль	6,6	225,6	82,2	44,2
Корреляция Спирмена	-0,29	-0,22	0,219	0,181
Корреляция Гамма	-0,357	-0,27	0,271	0,223
Корреляция Тау Кендалла	-0,232	-0,17	0,176	0,145
P	0,013	0,048	0,031	0,015

В работе Krzystek-Korpacka M., et. al. показано повышение уровня IL-12, IL-10, IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8 при локализации опухоли в правой половине ободочной кишки, а GM-SCF в левой [5]. В нашем исследовании подтверждено увеличение в плазме крови уровня только MIP-1a, MIG ($p < 0,05$)

при локализации опухолей в нисходящем отделе толстой кишки. Известно, что уровень HGF в плазме резко увеличивается при IV стадии РТК [3]. Нами выявлен высокий уровень TARC, MCP-1, RANTES, MIG, MIP-3a, GROa при IIB стадии РТК ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Уровень исследуемых веществ у пациентов с разными стадиями болезни

Определяемые параметры	Основная группа					
	TARC	MCP-1	RANTES	MIG	MIP-3a	GROa
Название вещества						
Уровень вещества (пг/мл) IIB стадия	61,9	70,9	975,3	16,3	6,9	83,7
Уровень вещества (пг/мл) IIIA стадия	53,2	44,6	477,5	3,6	4,8	75,5
Корреляция Спирмена	-0,043	-0,251	-0,237	-0,09	-0,124	-0,189
Корреляция Гамма	-0,031	-0,237	-0,234	-0,102	-0,111	-0,17
Корреляция Тау Кендалла	-0,025	-0,196	-0,194	-0,084	-0,092	-0,141
P	0,037	0,037	0,04	0,043	0,023	0,029

Выводы

1. Уровень содержания EGF, HGF, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, IP-10, MCP-1, RANTES в плазме крови больных РТК достоверно отличается от таковых в группе людей с неопухолевой патологией. Учитывая, что других новообразований у пациентов выявлено не было, подобные изменения вероятнее всего специфичны именно для РТК.

2. Выявлена статистически достоверная связь уровня содержания: MCP-1, MIP-1a, MIP-1b, MIP-3a

с полом; Angio protein-2, G-CSF, EPO, M-CSF, PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF с возрастом пациента; TARC, MCP-1, RANTES, MIG, MIP-3a, GROa со стадией опухолевого процесса; TGF- α , HGF, GROa, MIP-1a со степенью дифференцировки опухоли. Указанные данные могут быть использованы как дополнительные диагностические критерии РТК.

Литература

1. Волков С.В., Лобанов С.Л. Критерии клинической агрессивности колоректального рака // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 2. – С. 69-76. URL : http://zabmedvestnik.ru/index.php?option=com_library&Itemid=28.

2. Herrera A., Herrera M., Guerra-Perez N., et al. Endothelial cell activation on 3D-matrices derived from PDGF-BB-stimulated fibroblasts is mediated by Snail1. // Oncogenesis. – 2018. – № 7 (9). – P. 76. doi: 10.1038/s41389-018-0085-z.

3. Karabulut M., Alis H., Gunaldi M., et al. Clinical significance of serum hepatocyte growth factor (HGF) and its receptor cmet levels in colorectal cancer patients // Acta Medica Mediterranea. – 2016. – 32. – P. 179-187. doi:10.19193/0393-6384_2016_1_28.

4. Kistner L., Doll D., Holtorf A., et al. Interferon-inducible CXC-chemokines are crucial immune modulators and survival predictors in colorectal cancer // Oncotarget. – 2017. – № 8. – P. 89-90. doi: 10.18632/oncotarget.21286.

5. Krzystek-Korpacka M., Zawadzki M., Kapturkiewicz B. et al. Subsite heterogeneity in the profiles of circu-

lating cytokines in colorectal cancer // Cytokine. – 2018. – № 110. – P. 435-441. doi: 10.1016/j.cyto.2018.05.015.

6. Lian G., Chen S., Ouyang M., et al. Colon cancer cell secretes EGF to promote M2 polarization of TAM through EGFR/PI3K/AKT/mTOR pathway. // Technol Cancer Res Treat. – 2019. – № 1. – P. 84-90. doi: 10.1177/1533033819849068.

7. Mouzakiti A., Nastos C., Vlachodimitropoulos D., et al. Prognostic significance of EGFR and COX-2 expression in colorectal cancer and their association. A study in Greek population. // J BUON. – 2018. – № 1. – P. 23-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29552755>.

8. Sinha A., Kumar S. Prognostic value of Epidermal growth factor receptor in colorectal carcinoma. // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2018. – № 3. – P. 1-4. doi:10.7860/JCDR/2018/34864.11234.

9. Üçüncü M., Serilmez M., Sarı M., et al. The diagnostic significance of PDGF, EphA7, CCR5, and CCL5 Levels in Colorectal Cancer // Biomolecules. – 2019. – № 9. – P. 46-48. doi: 10.3390/biom9090464.

Literature

1. Volkov S.V., Lobanov S.L. Criteria for the clinical aggressiveness of colorectal cancer // Transbaikal Medical Bulletin. – 2018. – No. 2. – P. 69-76. URL : http://zabmedvestnik.ru/index.php?option=com_library&Itemid=28.

2. Herrera A., Herrera M., Guerra-Perez N., et al. Endothelial cell activation on 3D-matrices derived from PDGF-BB-stimulated fibroblasts is mediated by Snail1. //

Oncogenesis. – 2018. – № 7 (9). – P. 76. doi: 10.1038/s41389-018-0085-z.

3. Karabulut M., Alis H., Gunaldi M., et al. Clinical significance of serum hepatocyte growth factor (HGF) and its receptor cmet levels in colorectal cancer patients // Acta Medica Mediterranea. – 2016. – 32. – P. 179-187. doi:10.19193/0393-6384_2016_1_28.

4. Kistner L., Doll D., Holtorf A., et al. Interferon-inducible CXC-chemokines are crucial immune modulators and survival predictors in colorectal cancer // *Oncotarget*. – 2017. – № 8. – P. 89-90. doi: 10.18632/oncotarget.21286.
5. Krzystek-Korpacka M., Zawadzki M., Kapturkiewicz B. et al. Subsite heterogeneity in the profiles of circulating cytokines in colorectal cancer // *Cytokine*. – 2018. – № 110. – P. 435-441. doi: 10.1016/j.cyto.2018.05.015.
6. Lian G., Chen S., Ouyang M., et al. Colon cancer cell secretes EGF to promote M2 polarization of TAM through EGFR/PI3K/AKT/mTOR pathway. // *Technol Cancer Res Treat*. – 2019. – № 1. – P. 84-90. doi: 10.1177/1533033819849068.
7. Mouzakiti A., Nastos C., Vlachodimitropoulos D., et al. Prognostic significance of EGFR and COX-2 expression in colorectal cancer and their association. A study in Greek population. // *J BUON*. – 2018. – № 1. – P. 23-28. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29552755>.
8. Sinha A., Kumar S. Prognostic value of Epidermal growth factor receptor in colorectal carcinoma. // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2018. – № 3. – P. 1-4. doi:10.7860/JCDR/2018/34864.11234.
9. Üçüncü M., Serilmez M., Sarı M., et al. The diagnostic significance of PDGF, EphA7, CCR5, and CCL5 Levels in Colorectal Cancer // *Biomolecules*. – 2019. – № 9. – P. 46-48. doi: 10.3390/biom9090464.

Координаты для связи с авторами: Волков Степан Владимирович – ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, тел. +7-924-370-99-65, e-mail: vsv_19@mail.ru; Лобанов Сергей Леонидович – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: slobanov15@mail.ru.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2021-1-41-45>

УДК 616-001.17

К.В. Митряшов¹, В.А. Шаркова², В.В. Усов¹

ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ

¹Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, департамент клинической медицины, 690950, ул. Суханова, 8;

²Тихоокеанский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии и вирусологии, 690002, пр-т Острякова, 2, г. Владивосток

Резюме

Проанализированы сроки заживления пограничных ожогов (II степени по МКБ 10) и результаты 490 микробиологических проб с поверхности ран у 215 больных. Всем больным на 2-3 сутки после ожога выполнялась тангенциальная некрэктомия (ТН) в объеме дермабразии. Для закрытия послеоперационной раны использовали раневые покрытия (РП) на основе гиалуроновой кислоты (ГК), n=61, и аравматические повязки Воскопран (АП), n=154. Во время бактериологического исследования определяли степень микробной обсеменённости ран, вид возбудителя и чувствительность к антибактериальным препаратам, особое внимание обращалось на MRSA, MRSE, VRE, FQRPA, CRKP, CRA, CRE. Полученные результаты обработаны статистически. По результатам исследования установлено, что средние сроки заживления пограничных ожогов составили 22,9±1,7 дня, в 33,5 % (n=72) наблюдений отмечалось замедленное заживление ран, более 21 дня. У больных, в местном лечении которых использовали ГБМ, в 90,2 % (n=55) случаев пограничные ожоги зажили в сроки до 21 дня, а где применяли АП только у 57,1 % (n=88) больных ожоговые раны зажили в указанные сроки. В группе больных с замедленными сроками заживления ожогов, показатель УПМ с обильным ростом (КОЕ >10⁵/мл) был в 2,5 раза выше, чем у больных с заживлением ран в сроки до 21 дня. Сравнивая микробный пейзаж в группах обнаружено, что в группе с замедленными сроками заживления ожогов, резистентные УПМ группы ESKAPE встречаются в 4 раза чаще. Причинами удлинения сроков заживления ожогов, являются степень бактериальной обсеменённости ран более 10⁵ КОЕ/мл, и присутствие нозокомиальной микрофлоры (группа ESKAPE). При использовании в лечении РП на основе ГК нарушение заживления ран встречалось в четыре раза реже, чем при применении АП, УПМ с обильным ростом (КОЕ >10⁵) и резистентные ESCAPE обнаружены в 1,5 раза реже, чем при использовании АП.

Ключевые слова: пограничный ожог, раневые покрытия, заживление ран, «ESKAPE» микрофлора.