

УДК 616.345-006.6-021.3-031.14:612.015

СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ТКАНИ ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Бандовкина В.А., Аверкин М.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

Изучили состояние свободнорадикальных процессов в образцах ткани опухоли, перифокальной зоны и по линии резекции при солитарном, синхронном и метасинхронном вариантах роста, полученных после гемиколэктомии 90 больных раком толстой кишки. В перифокальной зоне при солитарном и метасинхронном варианте роста большинство изученных показателей не имело достоверных отличий от таковых в ткани по линии резекции. В ткани перифокальной зоны при синхронном варианте роста окислительные процессы были идентичны таковым в ткани злокачественной опухоли. Исходя из результатов исследования, возникает мысль об отличии патогенеза синхронного рака толстой кишки в сравнении с другими вариантами роста опухоли этого органа.

Ключевые слова: перифокальная зона опухоли, солитарный, синхронный, метасинхронный рак толстой кишки, свободнорадикальные процессы

STATE OF FREE RADICAL IN TISSUE PERIFOCAL ZONE PRIMARY MULTIPLE COLON CANCER

Frantziyantz E.M., Komarova E.F., Bandovkina V.A., Averkin M.A.

Federal State Budget Institution «Rostov Research Oncologic Institute»,
Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

Examined the state of free radical processes in tissues of the tumor, perifocal zone and through resection of solitary, synchronous and metachronous variants derived growth after hemicolectomy in 90 patients with colon cancer. In perifocal zone with metachronous solitary and form the majority of the growth parameters studied had no significant differences from those in the tissue along the line of resection. In the tissue perifocal zone synchronous version growth oxidation processes were identical to those in tumor tissue. Based on the survey results, there is an idea of the difference between synchronous pathogenesis of colon cancer compared with other variants of the tumor growth of the body.

Keywords: perifocal area of the tumor, solitary, synchronous, metachronous colorectal cancer, free radical processes

Основываясь на принципе тканевой теории злокачественного роста, согласно которой рак есть результат нарушения механизма тканевого контроля пролиферации со стороны органа, в котором развилась опухоль, мы сочли целесообразным изучить состояние свободнорадикальных процессов в перифокальной зоне опухоли. Известно, что выявление причины нарушения тканевой системы регуляции в опухоли возможно при тех же условиях и факторах, при которых происходит их нарушение в окружающей среде [4].

Материалы и методы исследования

Исследовали послеоперационный материал, полученный от 90 больных раком сигмовидного и прямого отделов толстой кишки (41 женщин и 49 мужчин), из них: 30 больных солитарным раком (14 мужчин и 16 женщин), 30 больных синхронным (21 мужчина и 9 женщин) и метасинхронным раком (14 мужчин и 16 женщин). Возраст больных составил от 30 до 87 лет. Гистологическая верификация процесса – умереннодифференцированная аденокарцинома (G2 – 66,6% в группе солитарного рака и 74,2% – синхронный и метасинхронный рак). В ходе оперативных вмешательств производилось удаление

аденокарциномы с последующим биохимическим исследованием образцов ткани опухоли, ткани, непосредственно прилегающей к опухолевому очагу (перифокальная зона), а также визуально неизмененных участков кишки, отступая 10 см (линия резекции = интактная ткань) от края опухолевой ткани.

В образцах тканей методом иммуноферментного анализа изучали уровень малонового диальдегида (МДА) (Biomedica Gruppe), активность глутатионпероксидазы (ГПО) (Bio Vendor) и супероксиддисмутазы (СОД) (Cayman Chemical). Также определяли активность каталазы [2], коэффициенты СОД/ГПО, СОД/каталаза, содержание диеновых конъюгатов – ДК [1], витаминов Е и А [5].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t- критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Найдено, что в перифокальной зоне опухоли при одиночном и метасинхронном вариантах роста содержание МДА достоверно не отличалось от показателя в интактной ткани толстой кишки. Вместе с тем, в пери-

фокальной зоне опухоли при синхронном варианте роста его уровень был снижен относительно показателя в соответствующей

интактной ткани в 2,7 раза и достоверно не отличался от значений в ткани опухоли (табл. 1, 2, 3).

Таблица 1

Некоторые показатели активности ПОЛ в ткани толстой кишки при солитарном варианте роста опухоли

Показатели	Образцы ткани		
	опухоль	перифокальная зона	интактная
ДК (нМ/ г тк)	19,4 ± 1,6 ²	7,1 ± 0,5 ¹	7,3 ± 0,6
МДА (нМ/ г тк)	2,7 ± 0,3 ²	5,3 ± 0,4 ¹	6,0 ± 0,5
СОД (усл. ед.)	127,9 ± 9,6 ²	105,2 ± 8,4 ¹	90,1 ± 7,2
Каталаза (усл. ед.)	1294,7 ± 113,5	1290,1 ± 131,4 1991,5 ± 136,8 ^{1,2}	1095,8 ± 94,2
ГПО (усл. ед.)	3,9 ± 0,3	3,8 ± 0,3	4,0 ± 0,3
Коэффициент СОД/каталаза × 100	9,9 ± 0,7 ²	8,2 ± 0,7 ¹ 5,3 ± 0,35 ^{1,2}	8,2 ± 0,6
Коэффициент СОД/ГПО	32,8 ± 2,5 ²	27,7 ± 1,9 ^{1,2}	22,5 ± 1,8
Витамин А (усл. ед.)	1,1 ± 0,2 ²	1,4 ± 0,1	1,6 ± 0,2
Витамин Е (усл. ед.)	2,8 ± 0,3	3,6 ± 0,3 ¹	3,5 ± 0,4
Коэффициент Е/А	2,5 ± 0,2	2,6 ± 0,25	2,2 ± 0,2
Сульфгидрильные группы (мкМ/ г тк)	252,1 ± 19,6 ²	93,8 ± 8,4 ^{1,2}	143,3 ± 11,2

Пр и м е ч а н и я : ¹ – различия достоверны по сравнению с показателями в ткани опухоли (при $p \leq 0,05$), ² – различия достоверны по сравнению с показателями в интактной ткани (при $p \leq 0,05$).

Таблица 2

Некоторые показатели активности ПОЛ в ткани толстой кишки при синхронном варианте роста опухоли

Показатели	Образцы ткани		
	опухоль	перифокальная зона	интактная
ДК (нМ/ г тк)	15,2 ± 2,9 ²	11,0 ± 1,4 ²	6,0 ± 0,4
МДА (нМ/ г тк)	1,5 ± 0,1 ²	1,3 ± 0,1 ²	3,5 ± 0,3
СОД (усл. ед.)	105,9 ± 7,3 ²	104,1 ± 9,4 ²	71,4 ± 5,0
Каталаза (усл. ед.)	891,9 ± 73,2 ²	873,3 ± 62,3 ²	607,3 ± 41,9
ГПО (усл. ед.)	2,5 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,5 ± 0,2
Коэффициент СОД/каталаза × 100	11,9 ± 0,9	11,9 ± 0,7	11,8 ± 0,8
Коэффициент СОД/ГПО	42,4 ± 3,8 ²	43,4 ± 3,2 ²	28,6 ± 2,4
Витамин А (усл. ед.)	1,2 ± 0,1 ²	1,4 ± 0,15 ²	2,2 ± 0,2
Витамин Е (усл. ед.)	2,8 ± 0,3 ²	2,7 ± 0,2 ²	3,7 ± 0,3
Коэффициент Е/А	2,3 ± 0,25 ²	1,8 ± 0,15 ¹	1,7 ± 0,15
Сульфгидрильные группы (мкМ/ г тк)	640,4 ± 58,7 ²	326,1 ± 31,2 ^{1,2}	444,8 ± 29,6

Пр и м е ч а н и я : ¹ – различия достоверны по сравнению с показателями в ткани опухоли (при $p \leq 0,05$), ² – различия достоверны по сравнению с показателями в интактной ткани (при $p \leq 0,05$).

Аналогичные изменения найдены и в уровне первичных продуктов ПОЛ: при одиночном и метакронном раке содержание ДК в перифокальной зоне опухоли не имело достоверных отличий от значений в соответствующих интактных тканях, а уровень ДК в перифокальной зоне опухоли при синхронном варианте превышал значения в соответствующей интактной ткани в 1,8 раза и не имел достоверных отличий от показателя в ткани самой опухоли.

Уровень витаминов-антиоксидантов А и Е в перифокальной зоне опухоли при солитарном и метакронном вариантах роста соответствовал показателям в интактной ткани толстой кишки. При синхронном раке уровень витаминов А и Е в перифокальной зоне опухоли не имел различий с их содержанием в ткани опухоли и был снижен относительно показателей в интактной ткани в 1,6 и 1,4 раза соответственно (табл. 1, 2, 3).

Таблица 3

Некоторые показатели активности ПОЛ в ткани толстой кишки при метакхронном варианте роста опухоли

Показатели	Образцы ткани		
	опухоль	перифокальная зона	интактная
ДК (нМ/ г тк)	27,7 ± 2,9 ²	18,0 ± 1,2 ¹	17,8 ± 1,4
МДА (нМ/ г тк)	3,6 ± 0,4 ²	7,2 ± 0,6 ¹	8,3 ± 0,8
СОД (усл. ед.)	151,3 ± 11,7 ²	136,5 ± 8,2	125,2 ± 6,4
Каталаза (усл. ед.)	1373,1 ± 126,3	1268,1 ± 115,2	1347,8 ± 121,8
ГПО (усл. ед.)	2,0 ± 0,18 ²	4,8 ± 0,4 ¹	5,4 ± 0,5
Коэффициент СОД/каталаза × 100	11,0 ± 0,8 ²	10,8 ± 1,1	9,3 ± 0,7
Коэффициент СОД/ГПО	75,7 ± 5,9 ²	28,4 ± 2,6 ¹	23,2 ± 2,1
Витамин А (усл. ед.)	1,1 ± 0,1 ²	1,5 ± 0,1 ¹	1,5 ± 0,15
Витамин Е (усл. ед.)	3,0 ± 0,3 ²	4,2 ± 0,3 ¹	4,5 ± 0,4
Коэффициент Е/А	2,7 ± 0,25	2,8 ± 0,3	3,0 ± 0,25
Сульфгидрильные группы (мкМ/ г тк)	370,1 ± 29,1 ²	180,3 ± 15,6 ¹	167,4 ± 17,9

Пр и м е ч а н и я : ¹ – различия достоверны по сравнению с показателями в ткани опухоли (при $p \leq 0,05$), ² – различия достоверны по сравнению с показателями в интактной ткани (при $p \leq 0,05$).

Уровень сульфгидрильных групп в перифокальной зоне при всех вариантах роста опухоли был снижен относительно ткани опухоли: при солитарном раке – в 2,7 раза, при метакхронном – в 2,1 раза и при синхронном – в 2 раза. При этом при солитарном и синхронном раке этот показатель был ниже, чем в соответствующей интактной ткани в среднем в 1,4 раза.

Показатели активности СОД в перифокальной зоне опухоли толстой кишки при всех вариантах роста занимали промежуточную позицию между значениями в интактной ткани и ткани соответствующей опухоли. ГПО в перифокальной зоне опухоли вне зависимости от варианта роста достоверно не отличалась от показателей в интактной ткани.

Были найдены различия активности каталазы в перифокальной зоне опухоли в зависимости от варианта ее роста. Так в перифокальной зоне при синхронных опухолях активность фермента была повышена относительно показателя в интактной ткани на 43,8%, а при метакхронных – не имела до-

стоверных отличий. Показатели активности каталазы в перифокальной зоне при одиночном варианте роста опухоли разделилась на две подгруппы: у большинства больных этот показатель был в 1,8 раза выше, чем в интактной ткани толстой кишки, а у 5 больных в перифокальной зоне опухоли активность каталазы была практически такой же, как в аналогичной зоне при метакхронной форме роста опухоли (табл. 1, 2, 3).

Интересные данные были получены нами при вычислении соотношения активности каталазы, определенной в ткани опухоли и активностью этого фермента в ткани соответствующей перифокальной зоны. Из 30 пациентов с солитарным раком толстой кишки, у 25 уровень исследуемого показателя составил $1,5 \pm 0,2$, у 5 больных он не отличался от значений в группе больных с метакхронным первично-множественным раком, т.е. имел значения $1,0 \pm 0,1$ (табл. 4). Мы выделили указанных больных в группу интенсивного наблюдения. Один раз в 6 месяцев им проводили углубленное клиническое обследование, включающее колоноскопию, УЗИ, МРТ.

Таблица 4

Соотношение активности каталазы в ткани злокачественной опухоли толстой кишки к активности каталазы в перифокальной зоне опухоли

Исследуемый показатель	Больные метакхронным раком	Больные солитарным раком	
		1 группа	2 группа
Каталаза опухоли/ката-лаза периф. зоны	0,9 ± 0,1 (n = 30)	1,5 ± 0,2 ¹ (n = 25)	1,0 ± 0,1 (n = 5)

Пр и м е ч а н и я : ¹ – достоверно при $p < 0,05$ по сравнению с группой больных, имеющих первично-множественный рак.

Динамическое наблюдение за этими пациентами выявило появление у 4 из 5 метакхронно-возникших очагов рака толстой

кишки, выявленных при колоноскопии и подтвержденных гистологическим исследованием, в сроки от 2 до 3 лет. Это по-

зволило сделать вывод об использовании коэффициента соотношения активности каталазы в ткани опухоли и ее перифокальной зоне в качестве прогностического показателя в отношении развития злокачественного процесса.

Таким образом, состояние свободно-радикальных процессов в перифокальной зоне рака толстой кишки при солитарном и метасинхронном варианте роста опухоли не имело достоверных отличий от показателей в ткани по линии резекции. В этом отношении особый интерес представляют результаты, полученные при исследовании перифокальной зоны опухоли при синхронном варианте роста неоплазмы, где метаболические процессы в ткани перифокальной зоны были идентичны таковым в ткани злокачественной опухоли.

В определении степени злокачественности опухоли и ее прогноза важное значение имеют не только признаки клеточной катаплазии, но и все то, что объединяется понятием «опухолевое поле». Последнее является основой для формирования множественных зачатков новообразования, находящихся на разных стадиях канцерогенеза и часто происходящих из разных клеточных клонов. Теория «опухолевого поля», высказанная R.A. Willis [7] объясняет возможность развития множественных мультицентрических опухолей одного органа из многочисленных точек роста в пределах единого опухолевого поля. Исходя из нее, новообразования возникают из большего или меньшего поля подготовленных тканей, т.е. канцерогенные агенты воздействуя на множество клеток одновременно могут получить ответную реакцию в виде малигнизации в отдельных клетках или небольших обособленных группах клеток. Эта теория объясняет происхождение некоторых новообразований в коже, эпителии мочевыводящих путей, печени, молочной железе и кишечнике. Признание факта существования опухолевого поля имеет практическое значение, так как наличие одного новообразования в любом из этих органов должно насторожить клинициста в отношении возможности наличия второго подобного новообразования. В последние годы эта теория получила свое развитие в работах ряда исследователей. Так, Лихтенштейн А.В. [3] указывает на существование у каждой опухоли «предракового подполя», далеко выходящего за ее пределы. Braakhuis B.J. et al. [6] обнаружили обширные «поля канцеризации», состоящие из мутантных клеток, не выявляемых рутинными методами анализа.

Вероятно, именно такую метаболическую ситуацию мы наблюдаем в случае синхронного рака толстой кишки. Идентичность состояния процессов ПОЛ, являющихся ключевым элементом изменения программы дифференцировки, пролиферации и апоптоза, в ткани опухоли и ее перифокальной зоне при таком варианте роста опухоли объясняет возможность развития множественных мультицентрических опухолей этого органа из многочисленных точек роста в пределах единого опухолевого поля.

В настоящее время наряду с теорией «опухолевого поля» существует еще одна теория возникновения новообразований – это теория моноклонального происхождения, согласно которой первоначальный канцерогенный агент (фактор, вызывающий опухоль) вызывает мутации одиночной клетки, при делении которой затем возникает опухолевый клон, составляющий новообразование. Доказано, что по мере прогрессирования опухоли из начального клона опухолевых клеток могут развиваться субклоны в результате дополнительных продолжающихся генетических изменений. Вероятно, в такой ситуации ткань, прилежащая к злокачественной опухоли может отличаться от нее по метаболизму, в частности, активности свободно-радикальных процессов, что мы и наблюдаем в случае метасинхронного рака толстой кишки.

Если учесть все высказанные допущения, возникает мысль об отличии патогенеза синхронного рака толстой кишки в сравнении с другими вариантами роста опухоли этого органа. Однако такое предположение требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Копылова Т.Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови // Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени. – Рига, 1982. – С. 135.
2. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
3. Лихтенштейн А.В. Постоянный «приток» трансформированных клеток как источник клональной гетерогенности опухоли // Вопр. онкологии. – 2007. – Т. 53, № 5. – С. 596–597.
4. Черезов А.Е. Общая теория рака: тканевой подход. – М.: Изд-во МГУ, 1997. – 252 с.
5. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.
6. Braakhuis B.J.M., Tabor M.P., Kummer J.A. et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P. 1727–1730.
7. Willis R.A. Epithelial tumor of the urinary passages // Pathology of Tumors. London. – 1967. – Ch. 28. – P. 471–485.