

*На правах рукописи*

**Агабеков Альберт Икрамбекович**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ  
И ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ  
ОПУХОЛИ НА ОРГАНИЗМ В ДИНАМИКЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ  
АДЕНОКАРЦИНОМЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА  
ОБОДОЧНОЙ КИШКИ**

**14.03.03 – патологическая физиология**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саратов-2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Саратов).

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

Чеснокова Нина Павловна

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук

Барсуков Владислав Юрьевич

**Официальные оппоненты:**

**Морозова Ольга Леонидовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

**Козлов Сергей Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета \_\_\_\_\_ на базе ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России и на сайте организации: [www.sgmru.ru](http://www.sgmru.ru).

Автореферат разослан «18» октября 2017 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**А.И. Кодочигова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы**

Проблемы этиологии и патогенеза онкологических заболеваний, патогенетического обоснования новых принципов ранней диагностики и прогнозирования их течения, разработки высокоэффективных методов комплексной терапии онкопатологии остаются актуальными до настоящего времени. Одно из лидирующих мест среди онкологических заболеваний по частоте распространения и летальных исходов как у мужчин, так и у женщин занимает рак толстой кишки (Секачева М.И., Ивашкин В.Т., 2003; Хомутова Е.Ю. и др., 2010; Pickhardt P.J., Arluk G.M., 2007; Jemal A., et al., 2008). В общей структуре онкозаболеваний в РФ рак толстой кишки занимает 4-е место у мужчин и 3-е – у женщин (Кныш В.И., 1997; Яицкий Н.А., Седов В.М., Васильев С.В., 2004; Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2007; Чиссов В.И., 2009). Прирост абсолютного числа заболевших с 2007 по 2012 г. составил 11% (Давыдов М.И., 2014). В 2016 г. – 5,8% от общего числа онкологических больных (3-е место). Опухоль активно выявляется у 10,1% больных с впервые установленным диагнозом. I–II стадии опухолевого процесса выявлены у 46,3% больных, III – у 23,9%, IV – у 27,7% (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2017).

Достаточно четко определены молекулярно-клеточные механизмы онкогенной трансформации клеток и развития опухолевой прогрессии при неоплазиях различных локализаций (Абелев Г.И., 2008; Kondo T. et al., 2006). В то же время остаются менее изученными особенности системного действия опухоли на организм. Между тем состояние гормонального баланса, специфических иммунологических механизмов защиты, неспецифических системных метаболических расстройств в значительной мере определяют исход неоплазий различной локализации, в том числе и аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки (АВООК).

До настоящего момента не определены характер и механизмы формирования паранеопластических метаболических и функциональных расстройств при АВООК. В связи с этим критерии паранеопластических расстройств не нашли достаточной реализации в современных принципах диагностики системного действия АВООК на организм, в оценке эффективности комплексного лечения и прогнозирования течения указанного заболевания.

### **Степень разработанности**

Проблемы ранней диагностики онкологических заболеваний и прогнозирования их течения остаются актуальными в связи с неуклонным ростом указанной патологии в различных странах мира. В соответствии с достижениями онкогенетиков установлены этиологические факторы, факторы риска канцерогенеза, динамика форми-

рования злокачественных неоплазий в виде развития последовательных стадий: малигнизации клеток, их активации и опухолевой прогрессии, а также эпигеномные и генетические аспекты развития злокачественной неоплазии различной локализации, в том числе и при АВООК.

Достигнуты определенные успехи в изучении патогенеза рака толстой кишки, согласно которым выделяют наследственный семейный рак, развивающийся при семейном аденоматозе, наследственный неполипозный семейный рак, а также спорадический ненаследственный рак, на долю которого приходится около 94–96% заболеваний (Рахимова О.Ю., Александров В.Б., 2008; Burkitt D., 1971, Jamal A. et al., 2003). Тем не менее требуют дальнейшего изучения характер и механизмы системного действия АВООК на организм, установления закономерностей паранеопластических, метаболических и функциональных расстройств в динамике развития злокачественной неоплазии, их роли в нарушении элиминации опухолевых клеток и прогрессирующем развитии заболевания.

Знание закономерностей системных паранеопластических расстройств в динамике распространения АВООК позволит в значительной мере расширить диапазон диагностических и прогностических критериев развития указанной онкопатологии, а также оценки эффективности комплексной терапии заболевания.

### **Цель исследования**

Установить закономерности развития системных паранеопластических расстройств на локальных (T1–2N0M0) и местнораспространенных T3–4(a,b)N1-2M0 стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки, патогенетически обосновать новые диагностические и прогностические критерии системного действия опухоли на организм на основе мониторинга показателей метаболического, иммунного, цитокинового статусов, коагуляционного потенциала крови и гормонального баланса в динамике распространения неоплазии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить характер и механизмы развития системных метаболических расстройств в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки в соответствии с мониторингом показателей белкового спектра крови, электролитного баланса, уровня глюкозы, общего билирубина, мочевины в крови; установить их диагностическую значимость в оценке общесоматического статуса на локальных (T1–2N0M0) и местнораспространенных (T3–4(a,b) N1-2M0) стадиях онкопатологии.

2. Установить состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной системы крови на локальных и местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки, их роль в дестабилизации биологических мембран клеток, развитии процессов аутоинтоксикации и метастазирования.

3. Установить характер нарушений баланса гормонов адаптации (адренокортикотропный гормон (АКТГ), кортизол) и соматотропного гормона (СТГ) в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки и их роль в развитии метаболических расстройств.

4. Изучить динамику изменений клеточного состава периферической крови по показателям общего содержания в крови эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы в процессе распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки на локальных и местнораспространенных стадиях онкозаболевания.

5. Изучить состояние специфических иммунологических механизмов защиты против малигнизированных клеток и закономерности изменения цитокинового профиля крови по показателям субпопуляционного состава лимфоцитов ( $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_{19}^+$  В-лимфоцитов), уровню иммуноглобулинов в крови (Ig G, Ig A, Ig M) и уровню провоспалительных цитокинов на локальных (T1–2N0M0) и местнораспространенных (T3–4(a,b) N1–2M0) стадиях развития рака ободочной кишки.

6. Изучить закономерности изменений показателей эндотелиальной дисфункции и коагуляционного потенциала крови в динамике распространения неоплазии, их диагностическое и прогностическое значения в оценке системного действия аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки на организм.

7. Патогенетически обосновать новые принципы оценки характера системных паранеопластических расстройств на локальных и местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки на основе мониторинга показателей иммунного, цитокинового, метаболического, гормонального статусов, коагуляционного потенциала крови.

### **Научная новизна**

Впервые установлены закономерности системных паранеопластических метаболических и функциональных расстройств на локальных и местнораспространенных стадиях АВООК, позволившие значительно расширить современные представления о патогенезе заболевания, патогенетически обосновать новые диагностические критерии системного действия опухоли на организм в процессе развития метастазирования малигнизированных клеток.

В дополнение к устоявшимся общим закономерностям канцерогенеза, обусловленным экспрессией протоонкогенов, подавлением активности супрессирующих генов и генов апоптоза впервые сделан акцент на системных паранеопластических расстройствах, сопутствующих развитию локальных и местнораспространенных стадий АВООК и определяющих необходимость использования адекватных методов медикаментозной коррекции системных расстройств метаболического и иммунного статусов в традиционной схеме лечения онкологических больных.

Развитие локальных и местнораспространенных стадий АВООК закономерно сочетается с формированием синдрома системного воспалительного ответа с характерными изменениями гормонального баланса, метаболического, цитокинового и иммунного статусов.

Особенности методологического подхода к решению поставленных в работе цели и задач позволили впервые установить тот факт, что малигнизация клетки не есть еще онкологическое заболевание, а развитие стадий промоции и метастазирования опухолевых клеток связаны с недостаточностью механизмов их элиминации из кровотока на ранних стадиях заболевания. Важным фактором патогенеза АВООК, формирующимся на локальных и местнораспространенных стадиях заболевания, является недостаточность клеточного звена иммунитета, проявляющаяся в виде лимфопении, моноцитопении, снижения содержания в крови субпопуляций  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD16^+$ , соотношения  $CD4^+/CD8^+$  Т-лимфоцитов. Затем к этим нарушениям уже на местнораспространенных стадиях заболевания присоединяются дефицит  $CD8^+$  Т-лимфоцитов и недостаточность В-зависимых иммунных реакций в виде снижения в крови  $CD19^+$  В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов G, A, M.

Впервые показано, что важная роль в развитии метаболических расстройств, реактогенных изменений клеточного состава периферической крови, недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунитета при АВООК отводится развитию гормонального дисбаланса в виде гиперпродукции АКТГ, кортизола, вызывающих лизис и апоптоз лимфоидной ткани. Впервые выявлено сохранение принципа «обратной связи» между возрастанием уровня кортизола в крови на местнораспространенных стадиях заболевания и ослаблением продукции АКТГ, а также установлено значение ростстимулирующих эффектов высоких концентраций СТГ в развитии местнораспространенных стадий АВООК.

К числу пусковых механизмов развития изученной онкопатологии относится и свободнорадикальная дестабилизация структур клеток различной морфофункциональной организации. Признаками деградации биомембран клеток являются избыточное накопление в крови промежуточных продуктов липопероксидации, молекул средних масс, недостаточность ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови, снижение перекисной резистентности эритроцитов.

Дестабилизация биомембран клеток, усиление экспрессии цитоплазматических, мембранных онкобелков обуславливают активацию индуцибельного синтеза провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), а также гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (GCSF), динамические изменения которых в крови свидетельствуют о прогрессирующем или регрессирующем течении заболевания.

Результаты проведенных исследований позволили значительно расширить современные представления о патогенезе аденокарциномы толстой кишки, сформулировать патогенетическую взаимосвязь между развитием начальных стадий опухолевого процесса (малигнизацией и активацией клеток) и формированием системных паранеопластических расстройств. Последнее нашло отражение в разработанной нами схеме патогенеза изучаемой патологии.

### **Практическая значимость**

Комплексные клиничко-лабораторные исследования изменений клеточного состава периферической крови, иммунного, цитокинового, метаболического статусов, а также коагуляционного и сосудистого звеньев систем гемостаза при локальных и местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки позволили впервые сформулировать новые принципы оценки тяжести системного действия опухоли на организм.

Полученные данные позволяют расширить традиционные диагностические критерии метастазирования опухолевых клеток, а также рекомендовать включение в комплексную терапию аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки использование антиоксидантов, мембранопротекторов, иммуномодуляторов еще до оперативного вмешательства, а также в процессе последующей традиционной терапии.

На основании результатов собственных исследований системных паранеопластических расстройств сформулирован алгоритм диагностики и анализа системных паранеопластических расстройств при АВООК, который может быть использован в дополнение к традиционным клиничко-морфологическим классификациям неоплазий (Собин Л.Х. и др., 2011), отражающим лишь морфологические критерии степени распространения опухолевого процесса и характер дедифференцировки атипичных клеток.

### **Связь с планом научного направления**

Диссертационное исследование выполнено в рамках научного направления кафедры патологической физиологии им. академика А.А. Богомольца ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России «Патогенетическое обоснование диагностических и прогностических критериев системного действия опухоли на организм в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки», номер государственной регистрации АААА-А16-116040110005-7.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Формирование локальных и местнораспространенных стадий АВООК закономерно сочетается с развитием системного действия опухоли на организм в виде типовых нарушений метаболического статуса, свойственных синдрому системного

воспалительного ответа, а также прогрессирующей гипогликемии, расстройств электролитного баланса.

Ранними признаками метаболических расстройств при локальных стадиях АВООК являются развитие гипогликемии, возрастание уровня острофазных белков (С-реактивного белка и фибриногена) в крови. Местнораспространенные стадии АВООК характеризуются возникновением гипоальбуминемии, диспротеинемии, гиперглобулинемии, прогрессирующим возрастанием уровня С-реактивного белка и фибриногена в крови. Одновременно возникают гипонатриемия и гипокалиемия.

Содержание мочевины в крови на локальных и местнораспространенных стадиях опухолевого процесса остается в пределах нормы, что косвенно свидетельствует об отсутствии изменений в реакциях переаминирования аминокислот в орнитиновом цикле гепатоцитов.

2. Одной из закономерностей системных метаболических паранеопластических расстройств является активация процессов липопероксидации, обнаруживающая параллелизм с нарастающей аутоинтоксикацией по мере распространения неоплазии, на что указывает прогрессирующее возрастание содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации – малонового диальдегида (МДК), диеновых конъюгатов (ДК) и молекул средних масс (МСМ) – одного из показателей аутоинтоксикации.

Ведущим патогенетическим фактором свободно-радикальной дегградации клеток различной морфофункциональной организации является недостаточность ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови.

3. Важным патогенетическим фактором паранеопластических расстройств на локальных и местнораспространенных стадиях АВООК является развитие гормонального дисбаланса в виде фазных изменений продукции гормонов адаптации АКТГ, кортизола, а также СТГ, обуславливающих динамические изменения метаболического статуса.

4. Клеточный состав периферической крови претерпевает определенные изменения уже при развитии локальных стадий опухолевого процесса в виде лимфопении, моноцитопении, свидетельствующих о недостаточности фагоцитарной активности и иммунологических механизмов защиты, направленных, в частности, на элиминацию опухолевых клеток.

5. На локальных стадиях опухолевого процесса выявлена значимость дисрегуляции в субпопуляциях Т-систем лимфоцитов, на что указывают снижение уровня  $CD_3^+$  Т-лимфоцитов за счет  $CD_4^+$  Т-лимфоцитов, при одновременном падении соотношения  $CD_4^+/CD_8^+$  Т-лимфоцитов. В то же время обнаружено снижение  $CD_{16}^+$  Т-лимфоцитов. При этом функциональное состояние В-системы лимфоцитов не изменяется в



соответствии с изученными нами показателями уровня  $CD_{19}^+$  В-лимфоцитов, а также Ig G, Ig A, Ig M в крови.

Формирование местнораспространенных стадий заболевания сочетается с прогрессирующей недостаточностью клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствует снижение уровня всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов крови ( $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ,  $CD_{16}^+$ ). Одновременно выявлена и недостаточность гуморального звена иммунитета, на что указывает уменьшение содержания в крови субпопуляции  $CD_{19}^+$  В-лимфоцитов, а также уровня Ig G, A, M.

6. Характерными признаками антигенной стимуляции моноцитарно-макрофагальной, лимфоидной систем, эндотелиальных, тучных и других клеток микроокружения неоплазии являются стабильное усиление индуцибельного синтеза и соответственно увеличение содержания в крови провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF $\alpha$ ), а также GCSF на локальных и местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки. Уровень IL-6 в крови возрастает лишь при развитии местнораспространенной формы патологии, что, безусловно, имеет диагностическое значение в комплексе с другими метаболическими показателями.

7. На локальных стадиях развития АВООК появляются признаки эндотелиальной дисфункции в виде резкого увеличения содержания в крови Р- и Е-селектинов, молекул клеточной адгезии (SICAM), обнаруживающими параллелизм с гиперкоагуляционными сдвигами. На местнораспространенных стадиях неоплазии отмечено еще большее возрастание содержания в крови адгезивных молекул, при этом гиперкоагуляционные сдвиги сменялись появлением признаков гипокоагуляции.

8. Прогностически неблагоприятными критериями перехода локальных стадий онкопатологии в местнораспространенные являются прогрессирующая лимфопения, моноцитопения, недостаточность Т-системы лимфоцитов с присоединением недостаточности В-системы лимфоцитов (на местнораспространенных стадиях заболевания), не обеспечивающие элиминацию опухолевых клеток и предопределяющие возможность их последующего метастазирования. Стабильно высокий уровень IL-1, GCSF, TNF- $\alpha$  и возрастание содержания в крови IL-6 на местнораспространенных стадиях заболевания свидетельствуют о продолжающейся стимуляции индуцибельного синтеза цитокинов за счет онкоантигенов или аутоантигенов, формирующихся в зоне неоплазии.

### **Методология и методы исследования**

Проведено комплексное обследование 188 пациентов с АВООК (91 женщин и 97 мужчин) в возрасте от 48 до 75 лет, находившихся на лечении в клинике хирургии и онкологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Мин-

здорава России (на базе ОАО «РЖД» НУЗ «Дорожная клиническая больница» на ст. Саратов-II) за период с 2012 по 2017 г.

Критериями включения пациентов в исследования являлись данные колоноскопии с результатами цитологического исследования, диагностирующие наличие АВООК. В I группу наблюдения были включены 62 пациента с локальными (T1–2N0M0) стадиями АВООК. Во II группу наблюдения были включены 64 пациента с местнораспространенными стадиями указанной онкопатологии.

У 62 пациентов была диагностирована АВООК с отдаленными метастазами, в связи с этим в указанной группе наблюдения проведены лишь традиционные методы клинико-лабораторного обследования. У всего обследуемого контингента пациентов с онкопатологией восходящего отдела ободочной кишки морфологически идентифицирована аденокарцинома высокой и средней степени дифференцировки.

Группу сравнения составили 62 человека без клинически выраженных проявлений какой-либо патологии.

В соответствии с целью и задачами диссертации клеточный состав периферической крови исследовали по содержанию эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, моноцитов, эозинофилов, лимфоцитов с использованием аппарата Sismex K-1000 и световой микроскопии, а также определяли уровень гемоглобина и СОЭ. Биохимический спектр крови оценивали по показателям содержания в крови уровня общего билирубина, мочевины, протеинов (альбуминов и глобулинов), глюкозы, электролитов: ионов калия ( $K^+$ ), натрия ( $Na^+$ ), и кальция ( $Ca^+$ ), используя традиционные спектрофотометрические методы исследований. Уровень С-реактивного белка определяли с помощью СРБ латекс-теста с использованием набора реагентов для определения С-реактивного белка в реакции агглютинации латекса производства ЗАО «ЭКОлаб».

Содержание в крови промежуточных продуктов липопероксидации – малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) на локальных и МРС неоплазии определяли с помощью спектрофотометрического метода. О состоянии антиоксидантной системы крови судили по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, а также содержанию витамина Е в сыворотке крови. Так, активность В-системы у больных раком восходящего отдела ободочной кишки изучалось по уровню содержания в крови  $CD19^+$  В-лимфоцитов, а также иммуноглобулинов G, A, M (Ig G, Ig A, Ig M), с использованием методов иммуноферментного анализа (ИФА).

Оценка состояния клеточного звена иммунитета, обеспечивающего в значительной мере элиминацию опухолевых клеток, проведена на основании анализа содержания в периферической крови  $CD3^+$  Т-лимфоцитов, а также субпопуляций –  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  Т-лимфоцитов и их соотношения ( $CD4^+/CD8^+$ ). О состоянии антителозависимой цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам судили по уровню

CD16<sup>+</sup> NK-лимфоцитов. Определение содержания в крови ряда цитокинов – IL-1, -6, TNF- $\alpha$ , а также GCSF – проведено с помощью метода иммуноферментного анализа.

Для оценки гормонального баланса определяли содержание в крови пациентов уровня СТГ, АКТГ и кортизола, используя традиционные методы иммуноферментного анализа.

Для оценки развития эндотелиальной дисфункции и коагуляционного потенциала крови у больных с АВООК определяли уровень адгезивных молекул SICAM (молекулы клеточной адгезии) в крови, а также Р- и Е-селектинов с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА). О состоянии коагуляционного потенциала крови судили по показателям коагулограммы – международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового индекса, активированного частичного, тромбопластинового времени (АЧТВ-тест), тромбинового времени и уровня фибриногена с помощью автоматического коагулометра «AUTOCLOT».

Все показатели метаболического, иммунного, цитокинового статусов, гормонального баланса, коагуляционного потенциала крови изучены до проведения адекватной терапии в стационаре.

**Методы статистической обработки.** Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программ Statistica (Версия 6.0, «Statsoft, Inc», г. Москва,); «Microsoft Excel, (Microsoft, 2013). Определялись критерий достоверности Стьюдента, достоверность различий, расчет средней арифметической. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ .

### **Личный вклад автора**

Личный вклад заключается в разработке дизайна исследования, непосредственном участии в его проведении, комплексном обследовании пациентов, рандомизации групп наблюдения, статистическом анализе и интерпретации результатов исследования, изложении полученных фактических данных в материалах диссертационного исследования, статьях, монографиях, формулировке выводов и практических рекомендаций, а также разработке схемы патогенеза и алгоритма диагностики АВООК.

### **Апробация работы**

Материалы диссертационного исследования доложены или представлены на Международной научно-практической конференции «Современный взгляд на будущее науки» (Уфа, 2014); IX Международной научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия» (Новосибирск, 2015); XII Международной научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований» (Москва, 2015); Международной научно-практической конференции «Научные аспекты современных исследований» (Уфа, 2015); Междуна-

родной научно-практической конференции «Глобализация науки: проблемы и перспективы» (Уфа, 2015); Международной научно-практической конференции «Новая наука: стратегии и вектор развития» (Стерлитамак, 2015); Международной научно-практической конференции «Интеллектуальный и научный потенциал XXI века» (Казань, 2016).

Результаты работы представлены на совместных заседаниях кафедр патологической физиологии им. А.А. Богомольца и хирургии и онкологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России в 2014–2017 гг., на заседании научной комиссии по фундаментальным проблемам медицины с участием членов проблемной комиссии по хирургии, анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты работы внедрены в практику онкологического отделения с применением хирургических методов лечения и хирургического отделения НУЗ ДКБ г. Саратова.

Результаты исследований используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре патологической физиологии им. Академика А.А. Богомольца для студентов III курса лечебного, педиатрического, медико-профилактического факультетов, а также на методических циклах усовершенствования врачей по специальностям «онкология», «хирургия» на кафедре хирургии и онкологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. Разумовского Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, в которых изложены основные результаты исследования, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Главы собственных исследований отражены в содержании монографий «Канцерогенез, цитокины и иммунитет: патогенетическая взаимосвязь в динамике развития неоплазий»; «Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза». Имеются два рационализаторских предложения, используемых в практической онкологии.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Высокая достоверность результатов исследований обеспечена достаточным объемом и адекватным подбором групп наблюдения, использованием современных методов сбора и статистической обработки информации, сопоставимостью полученных результатов исследования с литературными данными.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 188 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и биб-

лиографического списка, который включает в себя 138 отечественных и 184 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами, 20 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Результаты исследования и их обсуждение

*Характер изменений белкового спектра крови, электролитного баланса, уровня глюкозы, мочевины, билирубина в крови в динамике распространения опухолевого процесса.* Так, показателями системного действия АВООК на организм у пациентов с локальными стадиями (Т1–2N0M0) являлось развитие гипогликемии ( $p < 0,05$ ) и возрастание уровня острофазных белков. Другие показатели метаболического статуса оставались в пределах нормы.

Таким образом, наиболее характерными признаками метаболических расстройств на локальных стадиях АВООК являлись лишь гипогликемия и возрастание уровня острофазных белков.

На местнораспространенных стадиях неоплазии (Т3–4(а,в)N1-2M0) имели место прогрессирующая гипогликемия ( $p_1 < 0,001$ ), увеличение уровня С-реактивного белка ( $p < 0,001$ ), сдвиги электролитного баланса крови, проявляющимися развитием гипонатриемии ( $p_1 < 0,05$ ) и гипокалиемии ( $p_1 < 0,01$ ). Уровень кальция в крови при этом не изменялся ( $p_1 > 0,05$ ).

Проведенные нами далее исследования показали, что активация процессов липопероксидации в сочетании с недостаточностью механизмов антирадикальной защиты клеток и аутоинтоксикацией имеют место уже на локальных стадиях заболевания.

Таблица 1

**Показатели состояния активности процессов липопероксидации и аутоинтоксикации при АВООК на локальных (Т1–2N0M0) и местнораспространенных (Т3–4(а,в)N1-2M0) стадиях развития неоплазии**

Группы наблюдения Изучаемые показатели	Контрольная группа М ± m	Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки			
		Локальные стадии заболевания (Т1–2N0M0)		Местнораспространенные стадии заболевания Т3–4(а,в)N1-2M0)	
		М ± m	p	М ± m	p
ПРЭ, % гемолиз эр.	1,45 ± 0,032	2,37 ± 0,02	$p < 0,001$	2,81 ± 0,04	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
МДА в крови, нмоль/мл	3,1 ± 0,04	3,94 ± 0,133	$p < 0,001$	4,99 ± 0,131	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
ДК в крови, ед/мл	1,48 ± 0,031	2,16 ± 0,039	$p < 0,001$	3,04 ± 0,09	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
МСМ, ед. опт. пл.	0,21 ± 0,007	0,37 ± 0,011	$p < 0,001$	0,48 ± 0,013	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Недостаточность антиоксидантной системы крови на фоне активации процессов липопероксидации проявлялась по мере распространения опухолевого процесса в виде дальнейшего возрастания содержания МД и ДК в крови. При этом усугублялась недостаточность ферментного звена антиоксидантной системы крови, характеризующаяся прогрессирующим снижением активности СОД и уровня витамина Е. Активность каталазы практически не изменялась, тем не менее имело место снижение перекисной резистентности эритроцитов в динамике распространения АВООК.

Таблица 2

**Показатели состояния активности антирадикальной защиты клеток при АВООК на локальных (Т1–2N0M0) и местнораспространенных (Т3–4(а,в)N1-2M0) стадиях заболевания**

Группы наблюдения Исучаемые показатели	Контрольная группа	Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки			
		Локальные стадии заболевания (Т1–2N0M0)		Местнораспространенные стадии заболевания (Т3–4(а,в)N1-2M0)	
		М ± m	М ± m	p	М ± m
СОД в цельной крови (Ед/мл)	418,3 ± 20,57	359,4 ± 17,48	p < 0,05	311,2 ± 15,27	p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001
Витамин Е в сыворотке крови (Ед. опт. плот.)	22,4 ± 1,09	18,7 ± 0,71	p < 0,05	15,2 ± 0,46	p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,01
Каталаза эритроцитов (мк Е /л эр.)	5,12 ± 0,149	5,37 ± 0,164	P > 0,05	5,39 ± 0,167	p > 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05

*Примечание.* P рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля; p<sub>1</sub> – по отношению к соответствующим показателям у больных с локальными стадиями этой же формы патологии; n во всех группах наблюдения составляло 30. Аналогично в таблицах 1–5.

Далее установлены новые закономерности системных паранеопластических расстройств при АВООК в виде гормонального дисбаланса, определяющего в значительной мере характер метаболических расстройств. Так, на локальных стадиях заболевания возникала активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, о чем свидетельствовало увеличение содержания в крови АКТГ (p < 0,001) и кортизола (p < 0,001). На местнораспространенных стадиях уровень кортизола в крови резко возрастал по отношению к таковым показателям группы контроля (p < 0,001) и группы наблюдения с локальными стадиями онкопатологии (p<sub>1</sub> < 0,001). При этом уровень АКТГ в крови снижался по сравнению с показателями группы пациентов с локальными стадиями заболевания, превышая, однако, нормальные показатели. Факт снижения уровня АКТГ на фоне возрастающего содержания кортизола в крови свидетельствует о сохранении принципа «обратной связи» между центрогенным стимулирующим воздействием АКТГ и уровнем кортизола. В то же время следует отметить, что малигнизированные клетки способны продуцировать АКТГ-подобные субстанции и вызывать соответствующие изменения гормонального баланса.

Глюкокортикоиды вызывают лизис и апоптоз лимфоидной ткани, что приводит к развитию лимфопении, а также стимулируют совместно с цитокинами миелопоэз (Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Чеснокова Н.П., и др. 2009; Попков В.М., Чеснокова Н.П., Захарова Н.Б., и др. 2016).

Как оказалось далее, на локальных стадиях заболевания уровень СТГ в крови оставался в пределах нормы ( $p > 0,05$ ), но значительно возрастал при местнораспространенных стадиях онкопатологии ( $p < 0,001$ ). Обнаруженная нами закономерность увеличения содержания в крови АКТГ, кортизола и СТГ обеспечивающих не только развитие реакций адаптации, но и регуляцию гемопоэза в динамике распространения АВООК, определило задачи последующих исследований.

**Показатели изменений клеточного состава периферической крови и иммунного статуса.** Анализ проведенных исследований клеточного состава периферической крови у пациентов с АВООК выявил определенные проявления системного действия опухоли на организм уже на локальных стадиях заболевания (T1–2N0M0). Общее содержание лейкоцитов ( $p > 0,05$ ), тромбоцитов ( $p > 0,05$ ) крови на указанной стадии не изменялось. В то же время имели место снижение уровня эритроцитов ( $p < 0,001$ ), гемоглобина ( $p < 0,05$ ) и ускорение СОЭ ( $p < 0,001$ ).

На местнораспространенных стадиях патологии возникали развитие лейкоцитоза с более выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево за счет возрастания уровня палочкоядерных лейкоцитов ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями предшествующей группы наблюдения, а также эозинофилия ( $p_1 < 0,001$ ), прогрессирующая лимфопения ( $p_1 < 0,001$ ), моноцитопения ( $p < 0,001$ ), анемия ( $p < 0,001$ ).

Выявленные закономерности изменений клеточного состава периферической крови в динамике распространения АВООК определяют целесообразность использования указанных показателей в дифференциальной диагностике онкопатологии ободочной кишки в сочетании с другими клинико-лабораторными тестами.

В соответствии с поставленной целью и задачами в работе проведена сравнительная оценка субпопуляционного состава лимфоцитов и уровня ряда иммуноглобулинов в двух группах онкологических больных – с локальными стадиями АВООК (T1–2N0M0), и с местнораспространенными стадиями заболевания (T3–4(a,v)N1–2M0).

Исследования показали, что на локальных стадиях заболевания, на фоне развития лимфопении заметно снижалось содержание  $CD_3^+$  Т-лимфоцитов за счет падения уровня  $CD_4^+$  Т-хелперов. Последние, как известно, обеспечивают включение в иммунный ответ гуморальное или клеточное звенья иммунитета при участии  $CD_{19}^+$ -В или  $CD_8^+$ -Т лимфоцитов. Одновременно падал уровень в крови  $CD_{16}^+$  лимфоцитов (NK-клеток) (табл. 3).

Как показали исследования, уровень  $CD_{19}^+$ -лимфоцитов в крови не изменился на ранних стадиях АВООК. Оставалось в пределах нормы и содержание в крови иммуноглобулинов исследуемых классов (Ig G, Ig M, Ig A). Обнаруженное отсутствие изменений содержания  $CD_{19}^+$  В-лимфоцитов, а также иммуноглобулинов классов G, A, M в крови на локальных стадиях опухолевого процесса при АВООК свидетельствует о том, что функциональное состояние В-системы лимфоцитов не является определяющим фактором в инициации канцерогенеза. В то же время становится очевидным факт дисрегуляции взаимодействия в системе Т-зависимых  $CD_3^+$  лимфоцитов, на что указывает снижение показателя  $CD_4^+/CD_8^+$  лимфоцитов (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели содержания в крови отдельных субпопуляций лимфоцитов при АВООК на локальных (Т1–2N0M0) и местнораспространенных (Т3–4(а,в)N1-2M0) стадиях развития неоплазии**

Группы наблюдения Изучаемые показатели	Контрольная группа М ± m	Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки			
		Локальные стадии заболевания (Т1–2N0M0)		Местнораспространенные стадии заболевания Т3–4(а,в)N1-2M0)	
		М ± m	<i>p</i>	М ± m	<i>p</i>
$CD_3^+$ (%)	62,8 ± 3,03	44,9 ± 2,11	<i>p</i> < 0,001	32,4 ± 1,52	<i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001
$CD_4^+$ (%)	41,4 ± 1,88	24,2 ± 1,08	<i>p</i> < 0,001	17,1 ± 0,55	<i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001
$CD_8^+$ (%)	21,4 ± 0,71	20,7 ± 0,87	<i>p</i> > 0,05	15,3 ± 0,46	<i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001
$CD_4^+/CD_8^+$	1,93 ± 0,061	1,17 ± 0,037	<i>p</i> < 0,001	1,12 ± 0,028	<i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> > 0,05
$CD_{16}^+$ (%)	16,8 ± 0,41	12,3 ± 0,31	<i>p</i> < 0,001	10,7 ± 0,27	<i>p</i> < 0,001 <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001
$CD_{19}^+$ (%)	21,2 ± 0,86	19,1 ± 0,63	<i>p</i> > 0,05	17,6 ± 0,58	<i>p</i> < 0,05 <i>p</i> <sub>1</sub> > 0,05

Более значительными были изменения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови на местнораспространенных стадиях заболевания, на что указывало падение уровня  $CD_3^+$ -субпопуляции Т-лимфоцитов за счет  $CD_4^+$  Т-лимфоцитов, а также  $CD_{16}^+$  лимфоцитов (табл. 3). Одновременно возникало иммунодефицитное состояние по В-системе лимфоцитов.

Таким образом, формирование метастатических стадий АВООК происходит на фоне прогрессирующей недостаточности В- и Т-систем лимфоцитов, НК-клеток, моноцитов крови, обеспечивающих в условиях нормы адекватную элиминацию трансформированных клеток, несущих генетически чужеродную информацию.

Как известно, генетически-чужеродные опухолевые клетки вызывают развитие не только иммунного ответа В- и Т-систем лимфоцитов, но и активацию индуцированного синтеза противовоспалительных цитокинов. Последние обеспечивают, с од-



ной стороны, последующую активацию иммунных реакций за счет усиления межклеточного взаимодействия В- и Т-систем лимфоцитов, макрофагов, а с другой – мобилизацию гормонов адаптации, обеспечивающих комплекс неспецифических механизмов резистентности против атипичных клеток.

Как оказалось, уже на локальных стадиях опухолевого процесса обнаруживались выраженные изменения баланса цитокинов. Последние характеризовались повышением уровня в крови таких цитокинов, как IL-1, TNF- $\alpha$  и GCSF (табл. 4).

Таблица 4

**Показатели содержания провоспалительных цитокинов крови при АВООК на локальных и местнораспространенных стадиях заболевания**

Группы наблюдения	Контрольная группа	Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки			
		Локальные стадии заболевания (T1–2N0M0)		Местнораспространенные стадии заболевания (T3–4(a,v)N1–2M0)	
		M $\pm$ m	P	M $\pm$ m	P
Исучаемые показатели	M $\pm$ m	M $\pm$ m	P	M $\pm$ m	P
IL-1 (пг/мл)	17,2 $\pm$ 0,73	20,1 $\pm$ 0,89	P < 0,05	22,7 $\pm$ 1,02	P < 0,001 P1 > 0,05
IL-6 (пг/мл)	5,1 $\pm$ 0,14	5,8 $\pm$ 0,18	P > 0,05	6,4 $\pm$ 0,22	P < 0,01 P1 > 0,05
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	10,6 $\pm$ 0,41	14,5 $\pm$ 0,59	P < 0,001	16,8 $\pm$ 0,71	P < 0,001 P1 < 0,05
GCSF (пг/мл)	3,6 $\pm$ 0,06	4,2 $\pm$ 0,09	P < 0,05	4,9 $\pm$ 0,12	P < 0,001 P1 < 0,05

Как известно, IL-1 обеспечивает мобилизацию специфических иммунных механизмов защиты и механизмов неспецифической резистентности организма против малигнизированных клеток.

Обнаруженное нами возрастание уровня GCSF, безусловно, имеет защитно-приспособительный характер, обеспечивая усиление лейкопоэза и, соответственно, фагоцитарную активность лейкоцитов.

Фактор некроза опухоли альфа – это группа цитокинов, объединенных в семейство фактора некроза опухоли, обладающих способностью усиливать продукцию IL-1, -6, а также аутокринно стимулировать продукцию TNF- $\alpha$  и активировать антителообразование В-лимфоцитами, обладает высокой цитотоксичностью, вызывая геморрагический некроз опухоли. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о развитии не только локального, но и системного, цитокиноопосредованного действия АВООК на организм уже на локальных стадиях заболевания.

Последующие исследования цитокинового профиля периферической крови больных АВООК на местнораспространенных стадиях заболевания (T3–4(a,v)N1–2M0) позволили обнаружить параллелизм между прогрессирующим увеличением содержания в крови провоспалительных цитокинов и развитием процессов метастазирования опухолевого процесса. Так, в этот период наблюдения впервые отмечалось воз-

растание в крови уровня IL-6, а также дальнейшее увеличение уровня GCSF и TNF  $\alpha$ . Содержание в крови IL-1 оставалось стабильно высоким (табл. 4).

Анализируя значение обнаруженного нами увеличения уровня IL-6 в крови больных на метастатических стадиях АВООК, следует отметить, что данный цитокин проявляет прото- и антионкогенные эффекты, обладает неоднозначным паракринным и системным действием. С одной стороны, IL-6 стимулирует синтез антител В-лимфоцитами, обеспечивая возможность развития антителозависимого цитолиза опухолевых клеток, а с другой – оказывает протоонкогенный эффект за счет подавления апоптоза опухолевых клеток, стимуляции их пролиферации и неоангиогенеза.

Одним из тяжелых осложнений онкологических заболеваний является развитие ДВС-синдрома, характеризующегося фазными изменениями коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев систем гемостаза и фибринолиза и соответствующими нарушениями микрогемодинамики, регионарного кровотока, оксигенации и трофики различных органов и тканей.

Целью последующего фрагмента исследования явилось установление патогенетической взаимосвязи, а также диагностической и прогностической значимости развития эндотелиальной дисфункции, нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и коагуляционного потенциала крови при АВООК на локальных и местнораспространенных стадиях заболевания.

**Таблица 5**  
**Показатели содержания в крови адгезивных молекул эндотелия у больных АВООК**

Группы наблюдения Исследуемые показатели	Контрольная группа	Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки			
		Локальные стадии заболевания (T1–2N0M0)		Местнораспространенные стадии заболевания T3–4(a,v)N1-2M0	
		M $\pm$ m	M $\pm$ m	p	M $\pm$ m
P-селектин 36–262 (нг/мл)	203,4 $\pm$ 7,97	214,7 $\pm$ 3,34	p > 0,05	293,5 $\pm$ 13, 4	p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001
E-селектин 1–75 (нг/мл)	41,9 $\pm$ 1,9	64,6 $\pm$ 2,6	p < 0,001	219,4 $\pm$ 5,3	p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001
SICAM 130–400(нг/мл)	316,8 $\pm$ 4,3	414,5 $\pm$ 9,5	p < 0,001	438,5 $\pm$ 6,3	p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,001

Как оказалось, уже на локальных (T1–2N0M0) стадиях АВООК отмечалось резкое повышение содержания в крови P-, E-селектинов и молекул клеточной адгезии (SICAM) (табл. 5). Параллельно отмечались гиперкоагуляционные сдвиги: увеличение протромбинового индекса (P < 0,05) и уровня содержания фибриногена (P < 0,05). Местнораспространенные стадии (T3–4(a,v)N1-2M0) АВООК характеризовались усугублением нарушения функции эндотелия, о чем свидетельствовало еще большее увеличение содержания адгезивных молекул – P-, E-селектинов в крови а также SICAM (табл. 5). Фаза гиперкоагуляции у данного контингента больных сменялась гипокоагуляционными расстройствами, проявляющимися уменьшением про-

тромбинового индекса ( $p_1 < 0,001$ ), увеличением тромбинового времени ( $p_1 < 0,001$ ) и уменьшения уровня фибриногена ( $p_1 < 0,001$ ).

Таким образом, результаты собственных исследований позволили установить новые критерии системного действия опухоли на организм на локальных (T1–2N0M0) и местнораспространенных стадиях (T3–4(a,b)N1-2M0) АВООК. Последние могут быть использованы в качестве дополнительных методов оценки развития метастазирования малигнизированных клеток, общесоматического статуса пациентов, эффективности комплексной терапии заболевания в соответствии с мониторингом показателей клеточного состава крови, иммунного, цитокинового, метаболического статусов и гормонального дисбаланса крови.

На основе анализа данных литературы и результатов собственных исследований впервые разработана оригинальная схема патогенеза АВООК, в которой тесно взаимосвязаны иницирующие онкогенетические механизмы развития заболевания с формированием системного действия опухоли на организм. Разработан также алгоритм диагностики системных метаболических и функциональных паранеопластических расстройств при изучаемой патологии, сформулированный в диссертационном исследовании.

## **ВЫВОДЫ**

1. Развитие локальных и местнораспространенных стадий аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки закономерно сочетается с паранеопластическими расстройствами метаболического статуса, обнаруживающими параллелизм со стадиями распространения неоплазии. Наиболее ранними признаками развития системного действия аденокарциномы на организм на локальных стадиях заболевания являются гипогликемия, возрастание уровня острофазных белков – С-реактивного белка, фибриногена. На местнораспространенных стадиях заболевания наличествуют диспротеинемия, снижение содержания в крови калия и натрия на фоне прогрессирующей гипогликемии и возрастания содержания в крови острофазных белков.

2. Активация свободно-радикальной дестабилизации биомембран обнаруживает параллелизм с усилением процессов аутоинтоксикации уже на локальных стадиях развития аденокарциномы ободочной кишки, носит прогрессирующий характер по мере распространения неоплазии, на что указывает динамика возрастания содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации и молекул средних масс. Ведущим патогенетическим фактором активации процессов перекисного окисления липидов, обуславливающим нарушение стабильности биологических мембран, энергообеспечения клеток, их возбудимости, а также процессов межклеточного взаимодействия, является недостаточность ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови.

3. Развитие онкогенно опасной стрессорной ситуации в процессе малигнизации клеток и их активации на локальных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки закономерно сопровождается усилением выброса гормонов – АКТГ и глюкокортикоидов, обладающих не только способностью активировать системные реакции адаптации, но и вызывать выраженные метаболические расстройства, развивать протоонкогенные эффекты за счет лизиса и апоптоза лимфоидной ткани, нарушения элиминации малигнизированных клеток. Ростстимулирующее действие возрастающего в крови уровня СТГ проявляется лишь на местнораспространенных стадиях онкопатологии.

4. Реактогенные изменения клеточного состава периферической крови, уже на локальных стадиях неоплазии в виде лимфо- и моноцитопении, свидетельствуют о недостаточности иммунологических механизмов защиты, обеспечивающих элиминацию малигнизированных клеток. Объективными критериями развития паранеопластических расстройств на локальных стадиях аденокарциномы ободочной кишки являются анемия, а также ускорение СОЭ.

Местнораспространенные стадии опухолевого процесса характеризуются развитием анемии и тромбоцитопении, нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево, эозинофилией, прогрессирующей лимфопенией и моноцитопенией.

5. Наиболее ранними признаками недостаточности специфических иммунологических механизмов защиты против малигнизированных клеток на локальных стадиях аденокарциномы ободочной кишки являются абсолютная и относительная лимфопения, дефицит субпопуляции  $CD_{16}^+$  натуральных киллеров, а также снижение уровня  $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$  Т-лимфоцитов.

Развитие местнораспространенных стадий аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки возникает на фоне выраженной недостаточности не только клеточного, но и гуморального звеньев иммунитета, на что указывают снижение уровня  $CD_{19}^+$  В-лимфоцитов и содержания Ig G, A, M в крови.

6. Установлена динамика изменений цитокинового профиля крови на локальных и местнораспространенных стадиях опухолевого процесса в виде возрастания уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- $\alpha$ ), а также GCSF на локальных стадиях заболевания, а в сочетании с усилением экспрессии IL-6 и на местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки. Возрастание содержания в крови указанных цитокинов носит, безусловно, неспецифический индуцибельный характер, возникает за счет стимуляции моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, а также клеток микроокружения неоплазии. В то же время динамика изменений цитокинового профиля крови позволяет дать оценку эффективно-

сти комплексной терапии, а также состояния регрессии или прогрессии злокачественного опухолевого процесса.

7. В динамике формирования и распространения неоплазии возникали фазные изменения коагуляционного гемостаза на фоне развития эндотелиальной дисфункции в виде прогрессирующего возрастания содержания в крови P-, E-селективных, а также молекул клеточной адгезии (SICAM), обнаруживающего параллелизм со стадией распространения опухолевого процесса.

8. Ведущим патогенетическим фактором развития локальных и местнораспространенных стадий аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки является недостаточность клеточного, а затем и гуморального звеньев иммунитета, не обеспечивающего адекватную элиминацию опухолевых клеток. Последнее определяет необходимость мониторинга клеточного состава периферической крови и субпопуляционного состава лимфоцитов, а также уровня Ig G, A, M в крови и провоспалительных цитокинов.

Показатели метаболического статуса являются типичными признаками синдрома системного воспалительного ответа на действие неоантигенов малигнизированных клеток и цитокинов могут быть использованы для оценки общесоматического статуса и оптимизации принципов комплексной терапии системных паранеопластических расстройств при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Комплексное клинико-лабораторное обследование пациентов с локальными и местнораспространенными стадиями аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки позволило впервые установить закономерности системных паранеопластических расстройств на указанных стадиях распространения неоплазии, что, безусловно, чрезвычайно важно для врачей хирургов-онкологов.

Это обусловлено тем фактом, что онкопатология толстого кишечника не проявляется специфическими патогномичными симптомами, а часто манифестирует как заболевание кишечника воспалительной или инфекционно-аллергической природы, что определяет позднее обращение пациентов к врачам-онкологам.

В настоящее время очевидна концепция, согласно которой метастазирование опухолевых клеток осуществляется не только лимфогенным, но и гематогенным путем в связи с наличием большого количества анастомозов между кровеносными и лимфатическими сосудами. В связи с этим диагностика начальных стадий распространения неоплазии, основывающаяся лишь на TNM-классификации, в ряде случаев (при наличии клинически неманифестирующих местных и отдаленных метастазов) может оказаться несостоятельной.

Оценка системного действия опухоли на организм может проводиться как до оперативного вмешательства, так и на фоне комплексной терапии заболевания. Последнее позволит дать объективную оценку эффективности лечения патологии и сформулировать прогностические критерии развития онкопатологии в ближайшие сроки.

Останавливаясь на конкретных рекомендациях врачам-лаборантам в оценке ряда клинико-лабораторных показателей, необходимо акцентировать внимание на следующих особенностях динамики показателей клеточного состава периферической крови, ее коагуляционного потенциала, метаболического, иммунного и цитокинового статуса.

1. При постановке диагноза аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки с использованием традиционных методов диагностики заболевания – выявление относительной и абсолютной лимфопении, моноцитопении, анемии, ускорение СОЭ, сочетающихся при последующем мониторинге показателей с нейтрофильным лейкоцитозом, эозинофилией, тромбоцитопенией, свидетельствуют о прогрессирующем течении заболевания.

2. При оценке иммунного статуса следует обратить внимание на динамику изменений субпопуляционного состава лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов крови. Так, развитие локальных стадий аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки происходит на фоне недостаточности клеточного звена иммунитета (моноцитопении, снижения уровня CD16<sup>+</sup> лимфоцитов, CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов). По мере развития опухолевого процесса к указанным нарушениям субпопуляционного состава лимфоцитов присоединяются падение уровня CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, CD19<sup>+</sup> В-лимфоцитов и недостаточность гуморального звена иммунитета – дефицита Ig G, M, A.

3. Расстройства метаболического статуса возникают уже на локальных стадиях аденокарциномы и прогрессируют на фоне развития местнораспространенной стадии заболевания в виде гипогликемии, усиления синтеза острофазного белка, диспротеинемии, увеличения содержания в крови МСМ, ДК, МДА, недостаточности витамина Е и снижения активности СОД.

4. Признаками системного действия аденокарциномы на организм являются развитие эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствует прогрессирующее возрастание содержания в крови адгезивных молекул, обнаруживающих параллелизм с фазными нарушениями коагуляционного потенциала крови.

5. Дополнительные диагностические критерии, а также показатели эффективности комплексной терапии заболевания могут быть выявлены при мониторинге цитокинового профиля крови. Прогрессирующее возрастание уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, -6, TNF- $\alpha$ ), а также GCSF являются прогностически неблагоприятным фактором.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Современные представления об этиологии, патогенезе, факторах риска развития рака ободочной кишки / А.И. Агабеков, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков // Канцерогенез, цитокины и иммунитет: патогенетическая взаимосвязь в динамике развития неоплазий / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов : Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2014. – 328 с. (<http://elibrary.ru/item.asp?id=21952317>)
2. Недостаточность иммунологических механизмов защиты как патогенетический фактор опухолевой прогрессии при аденокарциноме ободочной кишки / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, Е.В. Понукалина, А.И. Агабеков // **Фундаментальные исследования.** – 2014. – № 4, ч. 2. – С. 393–397. (<http://elibrary.ru/item.asp?id=21379920>)
3. О взаимосвязи прогрессирующего возрастания уровня провоспалительных цитокинов в крови на различных стадиях распространения неоплазии у больных с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, Е.В. Понукалина, А.И. Агабеков // **Фундаментальные исследования** – 2014. – № 7 (4). – С. 803–806.
4. О роли активации процессов липопероксидации и недостаточности антирадикальной защиты крови в патогенезе рака ободочной кишки / А.И. Агабеков, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков // Современный взгляд на будущее науки: сб. статей Междунар. науч.-практ. конф., 10 апреля 2014 г.: в 3 ч. / отв. ред А.А. Сукнасян. – Уфа: Аэтерна, 2014. – Ч. 3. – С. 44–47. (<http://elibrary.ru/item.asp?id=21536710>)
5. Особенности системных метаболических расстройств при аденокарциноме ободочной кишки, их диагностическое и прогностическое значения / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, Е.В. Понукалина, А.И. Агабеков // **Современные проблемы науки и образования.** – 2014. – № 2. (<http://elibrary.ru/item.asp?id=21471388>)
6. Диагностические критерии иммунного и цитокинового статусов на местнораспространенных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки / А.И. Агабеков, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков // **Современные концепции научных исследований: мат. XII Междунар. науч.-практ. конференции.** – М.: Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2015. – Ч. 5. – С. 35–38.
7. Закономерности изменений процессов свободнорадикальной дестабилизации биологических мембран при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки, их роль в развитии опухолевой прогрессии / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, Е.В. Понукалина, А.И. Агабеков // **Фундаментальные исследования.** – 2015. – № 1, ч. 1. – С. 164–168. (<http://elibrary.ru/item.asp?id=23033703>)
8. Нарушения электролитного баланса крови у больных раком восходящего отдела ободочной кишки / А.И. Агабеков, Н.П. Чеснокова, Е.В. Зяблов // **Бюллетень медицинских Интернет-конференций.** – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 286. (<http://elibrary.ru/item.asp?id=23478220>)
9. О патогенетической взаимосвязи нарушения цитокинового баланса и развития эндотелиальной дисфункции при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки / А.И. Агабеков, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков // **Новая наука: стратегии и вектор развития: мат. Междунар. науч.-практ. конференции, 19 июня 2015 г.** – Стерлитамак, 2015. – № 1 (1). – С. 3–6. (<http://elibrary.ru/item.asp?id=23670454>)

10. О роли недостаточности специфических иммунологических механизмов защиты и нарушений цитокинового профиля крови в патогенезе рака ободочной кишки / А.И. Агабеков, Н.П. Чеснокова, Е.В. Зяблов // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 287. (<http://elibrary.ru/item.asp?id=23478221>)
11. О роли развития иммунодефицитного состояния в механизмах нарушения элиминации малигнизированных клеток и их метастазирования при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки / А.И. Агабеков, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков // Научные аспекты современных исследований: мат. Междунар. науч.-практ. конференции, 28 мая 2015 г. – Уфа, 2015. – С. 310–314. (<http://elibrary.ru/item.asp?id=23483272>)
12. Роль оксидативного стресса в молекулярно-клеточных механизмах индукции канцерогенеза при раке восходящего отдела ободочной кишки и при фолликулярной форме рака щитовидной железы / А.И. Агабеков, Н.П. Чеснокова, Е.В. Зяблов // Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия: мат. IX Междунар. науч.-практ. конференции. – Новосибирск, 2015. – Ч. 3. – С. 13–15.
13. Усиление экспрессии адгезивных молекул эндотелия сосудов как один из ведущих патогенетических факторов метастазирования малигнизированных клеток при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки / А.И. Агабеков, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков // Глобализация науки: проблемы и перспективы: мат. Междунар. науч.-практ. конференции, 2 июня 2015 г. – Уфа, 2015. – С. 170–173. ([http://elibrary.ru/query\\_results.asp](http://elibrary.ru/query_results.asp))
14. О патогенетической взаимосвязи активации свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток, развитии эндотелиальной дисфункции и нарушения коагуляционного потенциала крови в динамике распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки / А.И. Агабеков, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков // Интеллектуальный и научный потенциал XXI века: сб. ст. Междунар. науч.-практ. конференции (20 декабря 2016 г., г. Казань). – Уфа: АЭТЕРНА, 2016. – С. 140–144. (<http://elibrary.ru/item.asp?id=27532463>)
15. О патогенетической взаимосвязи недостаточности антирадикальной защиты клеток крови и эндотелиальной дисфункции при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, А.С. Слесаренко, А.И. Агабеков // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 8.
16. О роли недостаточности механизмов элиминации опухолевых клеток в развитии начальных стадий неоплазий различной локализации / Е.В. Зяблов, О.А. Злобнова, А.И. Агабеков, В.С. Кучина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 643–646.
17. Общие закономерности изменений коагуляционного потенциала крови при раке молочной железы и аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки на локальных и метастатических стадиях опухолевого процесса / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, А.С. Слесаренко, А.И. Агабеков // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 8.
- 18. Показатели эндотелиальной дисфункции и состояния коагуляционного потенциала крови как объективные критерии инициации малигнизации клеток при раке толстой кишки / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, А.И. Агабеков, М.Н. Бизенкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. (<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23289>)**



**19. Современные концепции канцерогенеза: значение недостаточности механизмов элиминации малигнизированных клеток в опухолевой прогрессии при неоплазиях различных локализаций / Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон, В.Ю. Барсуков, Е.В. Понукалина, А.И. Агабеков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 32–35. ([http://www.ssmj.ru/system/files/2016\\_01\\_032-035.pdf](http://www.ssmj.ru/system/files/2016_01_032-035.pdf))**

20. Рак восходящего отдела ободочной кишки / А.И. Агабеков, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков // Цитокины. Биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. – Саратов : Изд-во Сарат. мед. ун-та, 2016. – 448 с. (<https://elibrary.ru/item.asp?id=28817174>)

21. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки / А.И. Агабеков, Т.Ш. Рзаева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 4. (<https://medconfer.com/node/13078>)

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВООК – аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ДК – диеновые конъюгаты

ИФА – иммуноферментный анализ

МДА – малоновый диальдегид

МРС – местнораспространенная стадия

МСМ – молекулы средних масс

ПРЭ – перекисная резистентность эритроцитов

РТК – рак толстой кишки

СОД – супероксиддисмутаза

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СТГ – соматотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

GCSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

NK – клетки – натуральные киллеры

SICAM – молекулы клеточной адгезии

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа