

АКТИВНОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ У ЖЕНЩИН

Николай Анатольевич МАТВЕЕВСКИЙ¹, Игорь Дмитриевич САФРОНОВ^{2,3},
Александр Николаевич ТРУНОВ^{2,3}, Анатолий Васильевич ЕФРЕМОВ²

¹ ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

³ ФГБУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

С целью изучения содержания продуктов перекисного окисления липидов, жирорастворимых антиоксидантов и провоспалительных интерлейкинов в крови у женщин с раком тела матки обследованы 290 пациенток с аденокарциномой (I–IV стадии заболевания) и 45 женщин без признаков воспалительных и опухолевых заболеваний. Полученные результаты свидетельствуют, что в сыворотке крови пациенток с раком тела матки содержание малонового диальдегида повышено на 49,8 %, а жирорастворимых антиоксидантов (β -каротина, ретинола, α -токоферола) – снижено более чем на 30 % по сравнению с практически здоровыми женщинами. Показано, что характерной особенностью опухолевого роста у пациенток с аденокарциномой является более чем двукратное увеличение концентрации провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови. Представленные данные наглядно демонстрируют тот факт, что одним из важных механизмов патогенеза опухолевых заболеваний тела матки является окислительный стресс, характеризующийся ростом уровня продуктов перекисного окисления липидов и истощением потенциала антиоксидантной защиты, а также высокая провоспалительная цитокиновая активность.

Ключевые слова: рак матки, воспаление, окислительный стресс.

Современный этап изучения патогенеза внутриматочных неопластических заболеваний характеризуется определением роли молекулярных механизмов воспаления в реализации опухолевого процесса [1, 14].

В научной литературе имеется много фактов о роли воспаления в канцерогенезе. Показано, что воспалительные заболевания кишечника тесно связаны с повышенным риском рака толстой кишки [8], простатит предшествует раку простаты [10], а наличие *Helicobacter pylori* модифицирует риск развития рака желудка [12]. Все это свидетельствует о наличии общих пусковых молекулярных механизмов злокачественной неоплазии при воспалении. Так, предполагается, что активные формы кислорода и азота, генерируемые при

инфекции клеткам-эффекторами воспаления, могут вызывать генетические мутации и тем самым способствовать инициации опухолевого процесса в организме. Другие медиаторы воспаления, в частности цитокины, также активно участвуют в канцерогенезе. В частности, обнаружено, что при развитии воспаления нарастает концентрация ИЛ-15 в организме. В норме он стимулирует созревание и пролиферацию натуральных киллеров, которые участвуют в подавлении инфекционного процесса. Однако при хроническом воспалении высокая концентрация ИЛ-15 приводит к трансформации лимфоцитов в неопластические клетки и развитию крупногранулярного лимфатического лейкоза, поскольку ИЛ-15 соединяется с рецепторами на поверхности лимфоцитов, вызывая уси-

Матвеевский Н.А. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: 7281994@mail.ru

Сафронов И.Д. – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник, проф. кафедры патологической физиологии, e-mail: safronov1962@mail.ru

Трунов А.Н. – д.м.н., проф., рук. лаборатории иммунологии, проф. кафедры патологической физиологии, e-mail: trunov1963@yandex.ru

Ефремов А.В. – д.м.н., проф., член-кор. РАМН, зав. кафедрой патофизиологии, e-mail: eav48@yandex.ru

ление экспрессии фактора транскрипции Мус, что, в свою очередь, приводит к запуску ряда сигнальных каскадов (Мус/NF-κBp65/Nдас-1) в клетке и гиперметилированию ДНК [9]. Активация ядерного фактора транскрипции NF-κB при воспалении может стимулировать злокачественную трансформацию, обеспечивая антиапоптотические и пролиферативные сигналы, мишенями которых могут являться гены цитокинов [6]. Обнаружено, что полиморфизм генов ИЛ-1β, ИЛ-8 модифицирует риск развития рака желудка [13] и верхних дыхательных путей [7].

Актуальность вопроса взаимосвязи между воспалением и неопластическим ростом, в частности при внутриматочных опухолевых заболеваниях, требует дополнительных исследований молекулярных механизмов канцерогенеза.

Цель исследования – изучить содержание продуктов перекисного окисления липидов, жирорастворимых антиоксидантов и провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови у женщин с раком тела матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения настоящей работы материалом исследования послужили данные комплексного обследования 290 женщин с раком тела матки (РТМ), полученные на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер» и лабораторий научных учреждений СО РАМН в период с 2007 по 2012 г. Согласно степени дифференцировки опухоли, данная группа состояла из 34,5 % пациенток с высокодифференцированной, 33,8 % – с умереннодифференцированной и 31,7 % – с низкодифференцированной аденокарциномой. Распределение по морфологическим стадиям заболевания показало, что у 67,6 % женщин имеется I стадия заболевания; у 20,6 % – II, у 7,4 % – III и у 4,4 % – IV. Средний возраст пациенток составил 63,3 ± 5,2 года.

Из анамнеза на наличие воспалительных заболеваний половых органов было установлено, что у 44,1 % пациенток встречается хронический сальпингоофорит, у 14,5 % – хронический кольпит, а у 13,1 % – хронический эндометрит.

В контрольную группу были включены 45 женщин, находящихся в том же возрасте, что и пациентки клинической группы, в анамнезе которых опухолевые заболевания отсутствовали, а воспалительные заболевания находились в стадии ремиссии.

Все исследования выполнялись в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и

«Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Состояние активности окислительного стресса оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови с помощью спектрофотометрического метода по реакции с тиобарбитуровой кислотой [15] на СФ-46 (Россия) при длине волны 532 нм. Содержание жирорастворимых антиоксидантов (β-каротина, ретинола, α-токоферола) в сыворотке крови определяли с помощью метода ВЭЖХ [5] на хроматографе «Милихром» (Россия) с УФ детекцией в диапазоне 260–292 нм.

Концентрацию провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1β и ИЛ-6) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью специализированных тест-систем «ProCep» (Россия) согласно протоколу исследования. В иммуноферментном анализе использовали автоматический ридер «Униплан» (ПИКОН, Россия).

Результаты исследований статистически обрабатывали [3], вычисляя среднюю арифметическую величину (M), ошибку репрезентативности средней величины (m) и уровень значимости различий средних величин (p) на основании t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для уровня достоверности 95 % (p < 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было выявлено (см. таблицу), что у пациенток с диагнозом РТМ концентрация МДА в сыворотке крови была на 49,8 % выше, чем у женщин группы контроля (p < 0,05).

Таблица

Содержание продуктов ПОЛ, жирорастворимых антиоксидантов и провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови пациенток с раком тела матки (M ± m)

Показатель	Группа обследованных женщин	
	Контроль (n = 45)	Пациентки с раком матки (n = 290)
МДА, нмоль/мл	2,93 ± 0,064	4,40 ± 0,091*
β-каротин, мкг/л	3,95 ± 0,31	2,57 ± 0,23*
Ретинол, мкг/л	5,74 ± 0,20	3,84 ± 0,20*
α-Токоферол, мг/л	0,123 ± 0,004	0,085 ± 0,005*
ИЛ-1β, пг/мл	41,3 ± 6,2	104,6 ± 16,3*
ИЛ-6, пг/мл	24,6 ± 4,2	167,6 ± 23,1*

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при p < 0,05.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии высокой интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в организме при внутриматочных злокачественных заболеваниях. Поскольку цитотоксические продукты ПОЛ способны вызывать мутационные, деструктивные и другие изменения на различных уровнях организма, то неизбежна реакция со стороны регулирующей антиоксидантной системы [4].

При оценке содержания жирорастворимых антиоксидантов было обнаружено (см. таблицу), что в сыворотке крови пациенток с диагнозом РТМ содержание β -каротина было на 35,1 % меньше, чем в контроле. Анализ концентрации ретинола в сыворотке крови пациенток с РТМ показал, что она на 33,2 % снижена по сравнению с контрольными значениями. При определении уровня витамина Е в сыворотке крови у больных РТМ концентрация α -токоферола оказалась на 30,9 % ниже контрольных значений. Учитывая тот факт, что содержание жирорастворимых антиоксидантов в крови отражает состояние антиоксидантного статуса на уровне целостного организма [4], то, основываясь на полученных результатах, можно предположить наличие депрессии со стороны механизмов, регулирующих активность процессов ПОЛ у пациенток с опухолевыми заболеваниями тела матки.

Дальнейшие исследования по анализу изменения содержания провоспалительных интерлейкинов при опухолевых заболеваниях тела матки показали (см. таблицу), что у пациенток с РТМ концентрация ИЛ-1 β была в 2,5 раза выше ($p < 0,05$) контрольных показателей.

При тестировании концентраций ИЛ-6 в сыворотке крови в группе пациенток с РТМ обнаружено, что величина изучаемого показателя превышала данные контроля в 6,8 раза ($p < 0,05$). Считается, что увеличение содержания ИЛ-6 является негативным фактором в патогенезе опухолевой патологии, поскольку связано с прогрессирующим течением заболевания и формированием синдромов злокачественных процессов [11]. Установлено, что при высоких уровнях ИЛ-6 происходит активация В-лимфоцитов, усиливается синтез противоопухолевых антител, которые блокируют антигены опухолевых клеток и рецепторы Т-киллеров, тем самым защищая опухолевую клетку от иммунного разрушения [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные наглядно демонстрируют тот факт, что одним из важных механизмов патогенеза опухолевых заболеваний тела матки является окислительный

стресс, характеризующийся увеличением содержания в крови продуктов ПОЛ и истощением потенциала антиоксидантной защиты, а также высокая провоспалительная цитокиновая активность.

Полученные результаты свидетельствуют, что у пациенток содержание в крови продуктов ПОЛ (МДА) по сравнению с практически здоровыми женщинами повышено, а жирорастворимых антиоксидантов (β -каротина, ретинола, α -токоферола) – снижено.

Показано, что характерной особенностью злокачественного опухолевого роста у пациенток с РТМ является наличие высокого уровня провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) в крови по сравнению с практически здоровыми женщинами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Глякин Д.С., Самойлова А.В., Гунин А.Г. Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия // Пробл. репродукции. 2007. (1). 21–25.
2. Бережная Н.М. Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте // Аллергол. иммунология. 2000. 1. (1). 45–61.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
4. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Наука, 2001. 343 с.
5. Микичур Н.И., Сафронов И.Д. Микрометоды определения различных форм токоферола для оценки компенсаторных патологических состояний // Проблемы оценки и прогнозирования функциональных состояний организма в прикладной физиологии. Фрунзе, 1988. 238–240.
6. Чехун В. Воспаление и рак // Онкология. 2009. 11. (4). 244–245.
7. Campa D., Hashibe M., Zaridze D. et al. Association of common polymorphisms in inflammatory genes with risk of developing cancers of the upper aerodigestive tract // Cancer Causes Control. 2007. 18. (4). 449–455.
8. Flossmann E., Rothwell P.M. Commentary: aspirin and colorectal cancer an epidemiological success story // Int. J. Epidemiol. 2007. 36. 962–965.
9. Mishra A., Liu S., Sams G.H. et al. Aberrant overexpression of IL-15 initiates large granular lymphocyte leukemia through chromosomal instability and DNA hypermethylation // Cancer Cell. 2012. 22 (5). 645–655.
10. Sandhu J.S. Prostate cancer and chronic prostatitis // Curr. Urol. Rep. 2008. 9. 328–332.

11. Sikorski R., Kapec E., Zaleska W. Serum levels of proinflammatory cytokines in women with uterine myomas // *Ginekol. Pol.* 2001. 72. (12). 1485–1488.
12. Suzuki H., Iwasaki E., Hibi T. Helicobacter pylori and gastric cancer // *Gastric Cancer.* 2009. 12. 79–87.
13. Taguchi A., Ohmiya N., Shirai K. et al. Interleukin-8 promoter polymorphism increases the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. 14. 2487–2493.
14. Wallace A.E., Gibson D.A., Saunders P.T., Jabbour H.N. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma // *J. Endocrinol.* 2010. 206. 141–157.
15. Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma // *Methods Mol. Biol.* 1998. 108. 101–106.

ACTIVITY OF OXIDATIVE STRESS AND THE LEVELS OF PROINFLAMMATORY INTERLEUKINS AT UTERUS CANCER IN WOMEN

Nikolay Anatoljevich MATVEEVSKIY¹, Igor Dmitrievich SAFRONOV^{2,3}, Aleksandr Nikolaevich TRUNOV^{2,3}, Anatoly Vasiljevich EFREMOV²

¹ *Institute of Internal Medicine of SB RAMS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

³ *Center of Clinical and Experimental Medicine of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

In order to examine the content of lipid peroxidation products, fat-soluble antioxidants and anti-inflammatory interleukins in blood of women with cancer of the uterine body 290 patients with adenocarcinoma (I–IV stages) and 45 women without signs of inflammatory and neoplastic diseases have been examined. The results indicate that malondialdehyde content increased by 49.8% and fat-soluble antioxidants (β -carotene, retinol, α -tocopherol) concentration reduced by more than 30% in serum of patients with cancer of uterine body compared to healthy women. As a specific characteristic of tumor growth in patients with adenocarcinoma, more than two-fold increase in the concentration of pro-inflammatory IL-1b and IL-6 in the blood has been revealed. The data presented clearly demonstrate that one of the important mechanisms of the pathogenesis of uterine body neoplastic diseases is oxidative stress, characterized by increasing levels of lipid peroxidation products and depletion of antioxidant capacity, and a high pro-inflammatory cytokine activity.

Key words: uterine cancer, inflammation, oxidative stress.

Matveevskiy N.A. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: 7281994@mail.ru

Safronov I.D. – doctor of medical sciences, professor, leading researcher, professor of the chair of pathophysiology, e-mail: safronov1962@mail.ru

Trunov A.N. – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of immunology, professor of the chair of pathophysiology, e-mail: trunov1963@yandex.ru

Efremov A.V. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAMS, head of chair for pathophysiology, e-mail: eav48@yandex.ru