

УДК: 616.37-002.1-092-07-085

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ПРИ ГОСТРОМУ НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Максим'юк В.В., Гринчук Ф.В., Тарабанчук В.В.

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна, maxsurg@ukr.net

Резюме. Використовуючи власну експериментальну модель гострого некротичного панкреатиту на білих щурах, вивчено зміни TNF- α , IL-2, IL-6 та IL-10 у плазмі крові. Встановлено, що прогресування гострого некротичного панкреатиту характеризується розвитком важкого дисбалансу цитокінового статусу з вираженою тенденцією до домінування протизапальних медіаторів запалення. Це сприяє виникненню глибокої імунологічної депресії, системної генералізації інфекційних чинників та розвитку гнійно-некротичних ускладнень, що у сукупності є основною причиною смерті на пізніх стадіях септичного процесу. Наведене обґрунтовує необхідність розробки адекватних методів антимедіаторної терапії на різних стадіях розвитку гострого некротичного панкреатиту.

Ключові слова: гострий панкреатит, цитокіни.

Вступ. Важлива роль в патогенезі гострого некротичного панкреатиту належить запуску цитокінового каскаду [1-6]. Результати численних досліджень вказують на наявність тісного взаємозв'язку панкреатогенного ексикозу, викликаного автолізом тканин, активацією процесів ліпопероксидації та гіпоксії зі збільшенням продукції медіаторів запалення, серед яких найбільш вагоме значення мають IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α [3,4,7]. Останні, після активованих панкреатичних ензимів та медіаторів калікреїн-кінінової системи, відносяться до факторів агресії третього порядку і відіграють важливу роль у патогенезі місцевої та системної запальної реакції [8,9]. Однак, незважаючи на велику кількість досліджень, багато питань взаємодії цитокінів та викликаних ними ефектів на різних стадіях розвитку гострого панкреатиту потребують подальшого більш ґрунтовного вивчення.

Обґрунтування дослідження. Упродовж останніх років доведено, що важкість гострого панкреатиту визначається не стільки автолізом тканин підшлункової залози та феноменом «відхилення ферментів», скільки запуском каскаду патофізіологічних реакцій, які призводять до запуску SIRS [6,10]. Окрім того, встановлено, що кількісні і якісні зміни імунологічної реактивності та протеолітичної активності визначаються з першої доби розвитку захворювання і знаходяться у прямій залежності від глибини па-

томорфологічних змін підшлункової залози [11]. Це обґрунтовує необхідність розгляду імунологічних порушень як одного з основних факторів, що визначають характер перебігу гострого панкреатиту. Водночас нечисельні сучасні літературні дані, що стосуються впливу поліморфізму генів цитокінів та їх рецепторів на характер перебігу гострого панкреатиту, характеризуються цілим рядом протиріч, що обґрунтовує доцільність проведення поглиблених досліджень у вказаному напрямку.

Мета дослідження: вивчити в експерименті особливості динаміки змін показників цитокінового статусу в процесі розвитку та прогресування гострого некротичного панкреатиту (ГНП).

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведені на 50 білих нелінійних щурах, у яких моделювання гострого панкреатиту проводили за напрацьованою методикою (патент № 66667) [12]. Перед моделюванням панкреатиту, а також на 1-у, 3-ю, 5-у та 7-у добу його розвитку проводили забір крові з периферійного венозного русла тварин.

Визначення рівня цитокінів (інтерлейкінів (IL) – 2, 6, 10 а також фактору некрозу пухлин – α (TNF α) у плазмі крові проводили на імуноферментному аналізаторі АИФР-01 «Униплан» (Росія) зі застосуванням реактивів фірми «Biosuorce» (Бельгія).

Баланс та співвідношення різних цитокінів оцінювали шляхом математичного визначення відсоткової долі одного з досліджуваних показників у загальній сумі всіх показників за методом В.В. Греченко [13].

Статистичну залежність між величинами для нормально розподілених вибірок перевіряли шляхом визначення критерію Стьюдента–Фішера.

При виконанні роботи дотримувались основних вимог Гельсінської декларації прав людини (1975) та Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти.

Результати дослідження. У результаті досліджень встановлено, що до моделювання панкреатиту цитокіновий баланс характеризувався вираженою тенденцією до домінування прозапальних медіаторів запалення над протизапальними (табл. 1).

Таблиця 1
Вихідні рівні цитокінів (пкг/мл) у
плазмі крові експериментальних тварин.

№	Показники	М	м
1	TNF-α	50,08	22,17
2	ІЛ-2	129,11	34,88
3	ІЛ-6	30,57	2,64
4	ІЛ-10	52,74	9,21

Через 24 год. з часу моделювання гострого панкреатиту відмічалось паралельне істотне зростання рівнів TNF- α у 3,7 раза, ІЛ-6 – у 17,0 раза, ІЛ-10 – у 1,9 раза ($p < 0,01$), а рівень ІЛ-2 істотно не змінювався (рис. 1-4).

З 1-ої по 3-ю добу розвитку ГНП в експерименті рівень TNF- α продовжував зростати, істотно перевищуючи вихідні параметри у 11,1 раза. Концентрація ІЛ-6 вірогідно зменшувалась, разом з тим перевищувала таку до моделювання панкреатиту у 6,3 раза.

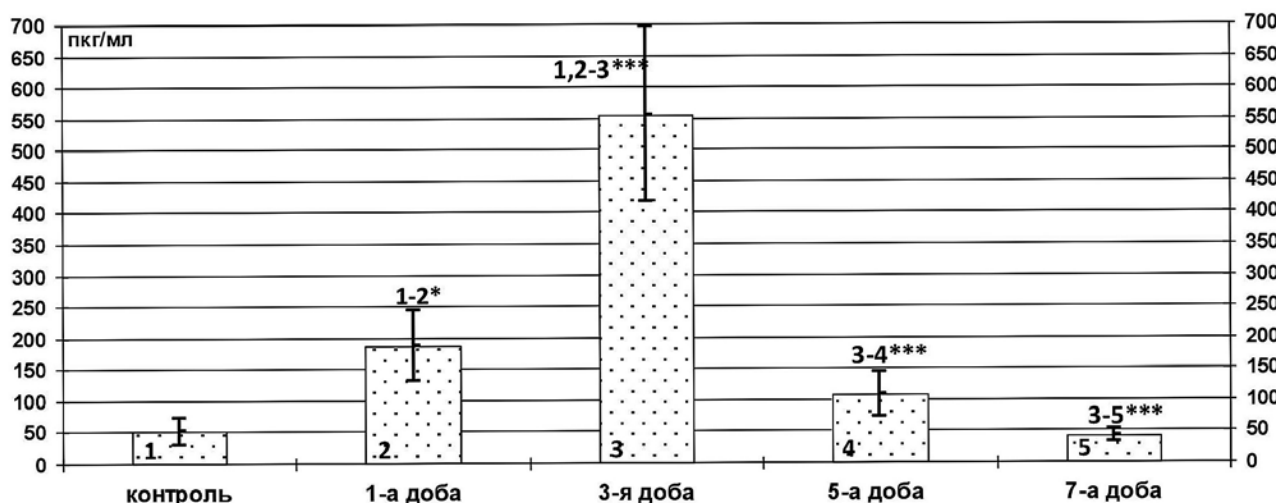


Рис. 1. Динаміка рівня фактора TNF- α (пкг/мл) у плазмі крові експериментальних тварин у процесі розвитку гострого деструктивного панкреатиту.

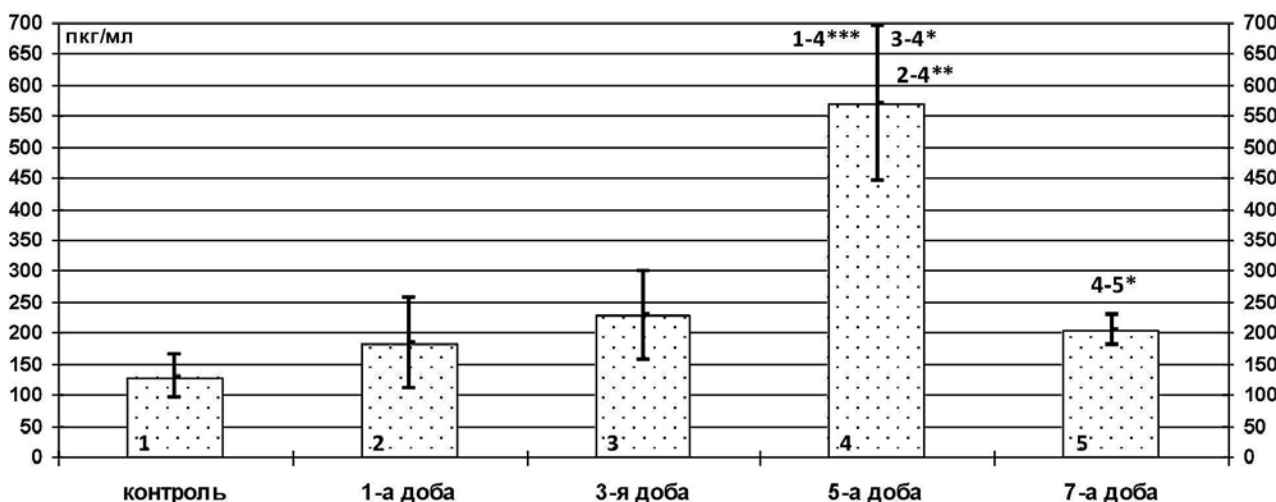


Рис. 2. Динаміка рівня ІЛ – 2 (пкг/мл) у плазмі крові експериментальних тварин у процесі розвитку гострого деструктивного панкреатиту.

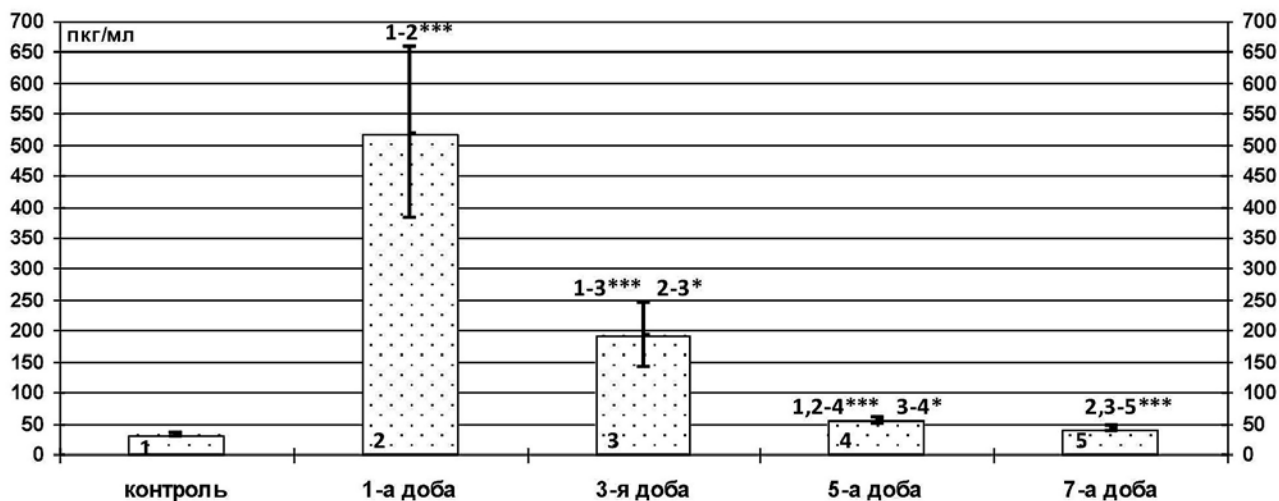


Рис. 3. Динаміка рівня ІЛ–6 (пкг/мл) у плазмі крові експериментальних тварин у процесі розвитку гострого деструктивного панкреатиту.

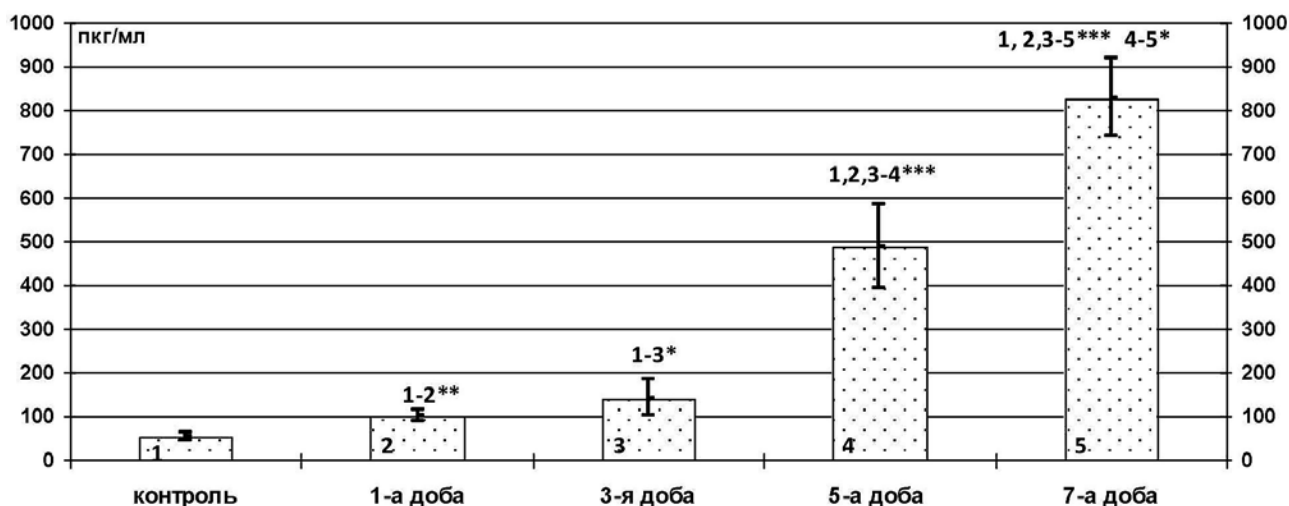


Рис. 4. Динаміка рівня ІЛ–10 (пкг/мл) у плазмі крові експериментальних тварин у процесі розвитку гострого деструктивного панкреатиту.

Примітка: *- коефіцієнт вірогідності Р між вказаними термінами спостереження < 0,05, ** - < 0,01, *** - < 0,001.

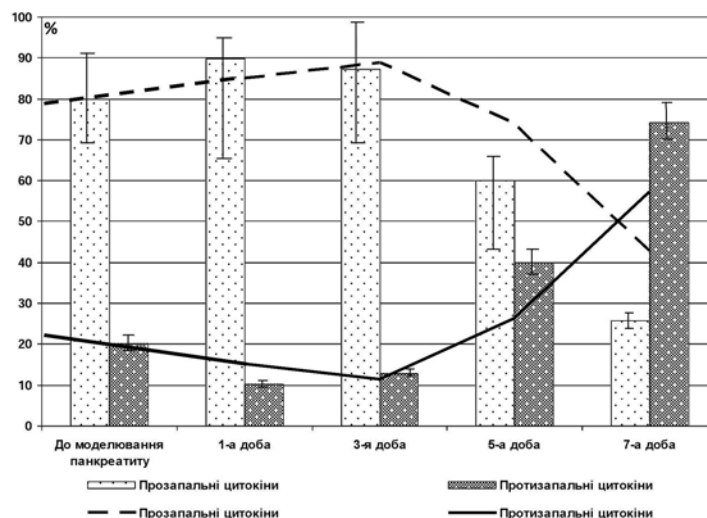


Рис. 5. Співвідношення дольових рівнів (%) про- та протизапальних цитокінів в процесі розвитку гострого некротичного панкреатиту в експерименті.

Рівні ІЛ-2 та ІЛ-10 вірогідно не змінювались. Проте, концентрація останнього була а 2,7 раза вищою ($p < 0,05$), ніж до моделювання панкреатиту.

З 3-ої по 5-у добу розвитку ГНП в експерименті відмічалось зниження рівня TNF- α у 5,2 раза ($p < 0,001$) та ІЛ-6 – у 3,6 раза ($p < 0,05$), на фоні вираженого зростання ІЛ-2 та ІЛ-10, концентрація яких перевищувала вихідні величини у 4,4 ($p < 0,001$) та 9,3 раза ($p < 0,001$) відповідно. При цьому відмічено врівноваження балансу співвідношення про- та протизапальних цитокінів (рис. 5).

З 5-ої по 7-у добу розвитку ГНП в експерименті рівень ІЛ-2 знижувався у 2,8 раза ($p < 0,05$), а концентрація TNF- α та ІЛ-6 зменшувалась до вихідних величин. Натомість, рівень ІЛ-10 істотно зростає, перевищуючи при цьому вихідний показник у 15,7 раза ($p < 0,001$). Окремо слід наголосити на тому, що на 7-у добу баланс співвідношення цитокінів зміщувався в сторону вираженого домінування протизапальних медіаторів запалення над прозапальними (рис. 5).

Обговорення результатів. Виявлені зміни свідчать проте, що ініціація ГП супроводжується активною секрецією прозапальних цитокінів «першої хвили» [14] – TNF- α та ІЛ-6. При цьому відомо, що при розвитку ГП первинним джерелом прозапальних медіаторів та молекул адгезії є власне клітини ацинозів [14-18].

Синтезований в панкреатичній паренхімі ІЛ-6 стимулює накопичення лейкоцитів у місці запалення, а також індукуює експресію адгезивних молекул [15]. Очевидно, що ініціація такого місцевого захисного механізму спрямована на локалізацію зони первинного альтераційного ушкодження панкреатичної паренхіми. Паралельно з цим, TNF- α активує систему згортання крові та сприяє утворенню фібрину, одночасно підсилюючи продукцію інгібітора активатора плазміногену I і активатора плазміногену урокіназного типу [19]. Результатом цього є розвиток місцевого гемостазу та локального дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, що сприяє обмеженню поширення і локалізації запального процесу. Ініціація наведених механізмів місцевого захисту дозволяє визначити цю стадію розвитку ГП як «фазу локального запалення у підшлунковій залозі».

Окрім цього, слід зазначити, що синтезовані панкреатоцитами прозапальні цитокіни, поступаючи із ПЗ у кров, навіть у невеликій кількості індукують розвиток цілого ряду системних ефектів. Зокрема, впродовж 1-ої доби розвитку ГНП виявлялось найбільш виражене зростання у плазмі крові рівня ІЛ-6, біологічна дія якого полягає в ініціації розвитку системної запальної реакції (синтез печінкою білків гострої фази запалення) [14,18]. Паралельне збільшення на 1-у добу продукції ІЛ-10 є проявом адекватного функціонування регуляторних механізмів, оскільки цей цитокін врівноважує впливи прозапальних медіаторів шляхом інгібування їх синтезу, гальмування активності Т-клітин, макрофагів, інтерферонів тощо [10,18,19]. Таким

чином, виявлені впродовж 1-ої доби розвитку ГНП зміни цитокінів та сукупність наведених їх системних ефектів свідчать про початкові етапи розвитку SIRS.

Виявлені зміни свідчать, що на 3-ю добу з часу моделювання ГНП спостерігалось виражене домінування прозапальних цитокінів над протизапальними (рис. 5). При цьому останнє забезпечувалось різким зростанням рівня TNF- α (рис. 1), що є одним з основних факторів прогресування SIRS та провідних тригерних чинників розвитку шоку [15,17]. Наведене свідчить, що на даному етапі розвитку захворювання відбувається трансформація місцевої запальної реакції в системну. Це вказує на прогресуючий розвиток SIRS і дозволяє визначити дану стадію розвитку ГП як «фазу генералізованої запальної відповіді».

Окремо слід зазначити, що TNF- α володіє вираженою цитотоксичною дією, яка, окрім активації прозапальних біологічних субстанцій та пошкодження ендотелію капілярного русла, опосередковується генерацією активних форм кисню, оксиду азоту та вивільненням цитокінів з вираженою прозапальною активністю, включаючи автоактивацію TNF- α [14,17,18]. При цьому, як свідчать результати наших досліджень, різке зростання концентрації TNF- α на 3-ю добу розвитку ГП в експерименті співпадало з появою вірогідних ознак некротичного ураження тканин ПЗ. Це спонукає до думки про те, що при ГП надмірна продукція панкреатоцитами TNF- α з наступною реалізацією його місцевого альтераційного цитотоксичного ефекту може слугувати одним з чинників розвитку некротичного ураження панкреатичної паренхіми.

Також слід зазначити, що на 3-ю добу з часу моделювання ГНП 12 (24%) тварин померло. При цьому на автопсії виявлялись вірогідні патоморфологічні ознаки поширеного панкреонекрозу та шоківні зміни легень, печінки і нирок, однією з причин розвитку яких, на нашу думку, могла слугувати реалізація шокогенного та цитотоксичного ефектів прозапальних медіаторів запалення, зокрема TNF- α .

Результати досліджень свідчать про те, що запуск цитокінового каскаду, який характеризується первинним зростанням (на 1-3-ю добу) рівнів TNF- α та ІЛ-6, в подальшому (на 5-у добу) проявляється індукцією синтезу прозапальних медіаторів запалення «другої хвили» [18], зокрема центрального регуляторного ІЛ-2 та протизапального ІЛ-10.

Сукупність наведених змін свідчить, що з 3-ої по 5-у добу з часу моделювання ГНП відбувався розвиток потенційно фатальної реакції («цитокіновий вибух», «цитокінова буря», «цитокіновий пожег»), в основі якої лежить позитивний зворотній зв'язок між цитокінами та імунними клітинами [18,19]. При цьому виражене зростання на 5-у добу ІЛ-10 свідчить про те, що з метою зменшення інтенсивності надлишкових проявів системного запалення у дослідних тварин включаються механізми негативного контролю. Суть останніх полягає у компенса-

торному виділенні протизапальних цитокінів, поступове зростання концентрації яких призводить до зниження рівня прозапальних медіаторів та сприяє регресу системної запальної реакції. Тобто розвиток SIRS при ГП є закономірною, але не фатальною реакцією організму на ушкодження, оскільки реалізації його надлишкових альтераційних ефектів протидіє система протизапальних медіаторів, запуск якої формує розвиток синдрому компенсаторної протизапальної відповіді (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS).

Наведені на 7-у добу зміни вказують на те, що при тривалому прогресуванні ГНП та пролонгованому некупованому розвитку CARS відбувається надмірна секреція протизапальних цитокінів, негативним ефектом яких, за наведених умов, є зниження функціональної активності імункомпетентних клітин. Тобто, в даній ситуації відбувається не просто неконтрольована гіперпродукція протизапальних цитокінів, а абсолютна дисрегуляція системної запальної реакції, що можна охарактеризувати як «медіаторний хаос» [18]. Очевидно, що виникнення такого «імунного паралічу» [15,18] супроводжується розвитком глибокої імунодепресії та ще більшим поглибленням проявів системного запалення. Це, відповідно, сприяє системній генералізації інфекційних чинників, формуванню гнійно-некротичних ускладнень та розвитку поліорганної недостатності, що в сукупності визначає летальний вислід захворювання на пізніх етапах септичного процесу. Свідченням розвитку таких важких системних розладів, окрім описаного вище дисбалансу цитокінового статусу, слугувало також те, що летальність у дослідних тварин на 7-у добу сягала 78 %. При цьому в померлих тварин визначались вірогідні ознаки поширеного гнійного-деструктивного ураження тканин ПЗ та поліорганної недостатності, а також мікробіологічна верифікація інфекційних агентів як у вогнищі найбільшого патологічного ураження, так і в дистантних органах. Наведене дозволяє визначити цей фінальний етап розвитку запального процесу як «фазу сепсису та поліорганної недостатності».

Висновки.

1. Моделювання гострого некротичного панкреатиту супроводжується активацією цитокінової системи, при цьому впродовж перших 72 год. істотно зростає вміст у плазмі крові як прозапальних, так і протизапальних інтерлейкінів.
2. З 3-ої по 7-у добу розвитку гострого некротичного панкреатиту в експерименті відмічається розвиток дисбалансу цитокінового статусу, який характеризується вираженим домінуванням протизапальних медіаторів запалення над прозапальними.
3. З огляду на важливу роль цитокінів у механізмах розвитку та прогресування гострого панкреатиту патогенетично обґрунтованим є застосування адекватних методів впливу, спрямованих на корекцію цитокінового дисбалансу.

Література:

1. Варганов М. В. Иммуноориентированная

терапия в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита / М. В. Варганов, В. А. Ситников, С. Н. Стяжкина // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 216-217.

2. Сотченко Б. А. Возможности прогнозирования течения острого деструктивного панкреатита на основании динамики показателей цитокинового статуса / Б. А. Сотченко, С. В. Сапиенко // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 71.

3. Антимедиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита / В. А. Горский, Л. В. Ковальчук, М. А. Агапов [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* – 2010. – № 3. – С. 54-61.

4. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита / М. А. Агапов, В. А. Горский, М. В. Хорева [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 85-91.

5. Granger, J. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators / J. Granger, D. Remick // *Shock.* – 2005. – Vol. 24, suppl. 1. – P. 45-51.

6. The Systemic Cytokine Response During Experimental Acute Pancreatitis: Impact of Enternal Probiotics / P. L. van Minnen, H. M. Timmerman, W. de Jager [et al.] // *HPB: Offic. J. Internat. Hepat. Pancreat. Biliar. Assoc.* – 2006. – Vol. 8. – P. 56.

7. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита / М. А. Агапов, В. А. Горский, М. В. Хорева [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2009. – Т. 14, № 3. – С. 85-91.

8. Лазарев С. М. Роль цитокинов в развитии и лечении перитонита / С. М. Лазарев, Х. А. Гамзатов // *Вестник хирургии.* – 2008. – Т. 167, № 5. – С. 109-113.

9. The role of TLR activation in inflammation / I. Sabroe, L. C. Parker, S. K. Dower [et al.] // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 214, № 2. – P. 126-135.

10. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis / B.U. Wu, J.Q. Hwang, T.H. Gardner [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 710-717.

11. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients / J.K. Sun, X.W. Mu, W.Q. Li [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19. – P. 917-922.

12. Максим'юк В.В. Спосіб моделювання гострого панкреатиту / В.В. Максим'юк // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 98-102.

13. Греченко В.В. Анализ баланса оппозитных цитокинов, ассоциированных с рецепторами врожденного иммунитета, у больных с острыми патологическими состояниями: автореф. дис. на соискание учёной степени кандидата мед. наук: спец. 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» / В.В. Греченко. – М., 2011. – 26 с.

14. Debigare R. Proteolysis, the ubiquitin-proteasome system, and renal diseases / R. Debigare, S. Price // *J. Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2003. – Vol. 285, № 1. – P. 1-8.

15. Tanaka K. The proteasome: overview of structure and functions / K. Tanaka // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* – 2009. – Vol. 85, №

1. – P. 12-36.

16. Marfany G. Much to know about proteolysis: intricate proteolytic machineries compromise essential cellular functions / G. Marfany, R. Farms, E. Salido [et al.] // *J. Biochem. Soc. Trans.* – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 781-785.

17. Dupont D.M. Biochemical properties of plasminogen activator inhibitor-1 / D.M. Dupont, J.B. Madsen, T. Kristensen [et al.] // *J. Front Biosci.* – 2009. – Vol. 1, № 14. – P. 1337-1361.

18. Inobe T. Defining the geometry of the two-component proteasome degron / T. Inobe, S. Fishbain, S. Prakash, A. Matouschek // *J. Nature Chemical Biology.* – 2011. – Vol. 7. – P. 161-167.

19. Akbasheva O.E. Parameters of plasma blood proteolysis and phenotypes of alphas-proteinase inhibitor in children with duodenal ulcer / O.E. Akbasheva // *Biomed. Khim.* – 2007. – Vol. 53, № 3. – P. 338-344.

УДК: 616.37-002.1-092-07-085

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ОСТРОМ НЕКРОТИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Максимюк В.В., Гринчук Ф.В.,
Тарабанчук В.В.

ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина, maxsurg@ukr.net

Резюме. Используя собственную экспериментальную модель острого некротического панкреатита на белых крысах, изучены изменения TNF- α , IL-2, IL-6 и IL-10 в плазме крови. Установлено, что прогрессирование острого некротического панкреатита характеризуется развитием тяжелого дисбаланса цитокинового статуса с выраженной тенденцией к доминированию противовоспалительных медиаторов воспаления. Это способствует возникновению глубокой иммунологической депрессии, системной генерализации инфекционных факторов и развитию гнойно-некротических осложнений, которые в совокупности являются основной причиной смерти на поздних стадиях септического процесса. Вышесказанное обосновывает необходимость разработки адекватных методов анти-медиаторной терапии на разных стадиях развития острого некротического панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, цитокины.

UDC: 616.37-002.1-092-07-085

ANALYSIS OF THE DYNAMIC OF CHANGES IN CYTOKINE STATUS FOR ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

V.V. Maksymyuk, F.V. Grynchuk,
V.V. Tarabanchuk

HSEEU «Bukovinian State Medical University», Chernivtsy, Ukraine, maxsurg@ukr.net

Abstract. Background and Aims: experiment studied the features of the dynamics of changes in cytokine status in the development and progression of acute necrotizing pancreatitis.

Materials and Methods: Experimental studies conducted on 50 white non-linear rats in which acute pancreatitis modeling carried out by accumulated method (patent № 66667). Determining the level of cytokines (interleukin (IL) - 2, 6, 10 and tumor necrosis factor - α (TNF α) in plasma was performed on the immunosorbent analyzer АИФР - 01 «Униплан» (Russia) with the use of chemicals firm "Biosuorsce" (Belgium). The balance and ratio of various cytokines was evaluated by mathematical definition percent fate of one of the studied parameters in total for all parameters by V.V. Grechenko. Results: detected changes indicates that initiation AP accompanied by active secretion of proinflammatory cytokines «first wave» - TNF- α and IL-6. However, we know that the development of AP primary source of proinflammatory mediators and adhesion molecules is actually acini cells. On the third day since modeling pancreatitis observed a pronounced dominance of pro-inflammatory cytokines over anti-inflammatory. These changes suggest that at this stage of the disease the transformation of the local inflammatory response in the system. This points to the progressive development of SIRS and to determine the stage of development of this AP as "generalized phase inflammatory response." From the third to fifth day there was the development of potentially fatal reactions ("cytokine explosion"), based on the positive feedback between cytokines and immune cells. That is, the development of SIRS in acute pancreatitis is legitimate, but not fatal reaction to injury. Running the latest development forms the compensatory anti-inflammatory response syndrome (sompensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS). With the prolonged progression of ANP and ongoing development of CARS occurs excessive secretion of inflammatory cytokines. The negative effect of the latter is to reduce the functional activity of immune cells. In this situation is completely dysregulation of systemic inflammatory response that can be described as a "mediator chaos." It is obvious that the emergence of this "immune paralysis" accompanied by the development of deep immunosuppression and further deepening manifestations of systemic inflammation. This system promotes generalization of infectious

factors, the formation of necrotic suppurative complications and the development of multiple organ failure, all of which determines the outcome of the lethal disease in the later stages of septic process. The above to determine this final stage of inflammation as a "phase of sepsis and multiple organ failure."

Conclusion: given the important role of

cytokines in the mechanisms of development and progression of acute pancreatitis is pathogenetically justified the use of appropriate methods of influence aimed at correcting cytokine imbalance.

Key words: acute pancreatitis, cytokines.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2017 р.

УДК: 616-08+615.28+616.351+616-006

ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ І ДИНАМІКИ ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРА АПОПТОЗУ Вах У ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ ПІД ВПЛИВОМ НЕАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПОПЕРЕДНИКА ОКСИДУ АЗОТУ

Голотюк В.В., Голотюк С.І., Голотюк І.С., Крижанівська А.Є., Горошко С.С.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ, Україна golotiuk1@ukr.net

Резюме. Метою дослідження було визначити особливості експресії проапоптозного білка Вах у хворих на рак прямої кишки в інтактній кишці та пухлині під впливом неoad'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ), зокрема на фоні полірадіомодифікації препаратами фторафур і тівортін. У 21 хворого з аденокарциномою прямої кишки II-III стадій імуногістохімічно визначали експресію Вах в біопсійному та операційному матеріалі до- і після НХПТ. Встановлено, що під впливом НХПТ рівень експресії Вах в інтактній кишці зростає незначно. Проте, в локусах резидуальної пухлинної паренхіми експресія Вах різко підвищувалась порівняно з даними до лікування, особливо на фоні полірадіомодифікації, корелюючи при цьому зі ступенем лікувального патоморфозу. Це свідчить про важливе значення апоптозу, як одного з механізмів антибластомної дії НХПТ раку прямої кишки, а також про доцільність полірадіомодифікації із застосуванням попередників біосинтезу оксиду азоту.

Ключові слова: карцинома прямої кишки, апоптоз, лікувальний патоморфоз, хіміопроменева терапія, оксид азоту.

Вступ. Однією з характерних ознак злоякісно-трансформованих клітин є інгібування апоптозу, як спонтанного, так і індукованого, що сприяє прогресуванню пухлинного процесу і розвитку резистентності до протипухлинної терапії. Виникнення та прогресія пухлин в цілому, як і раку прямої кишки (РПК) зокрема, є результатом порушення балансу в системі контролю життєвого циклу клітини. Це сто-

сується дисбалансу рівнів клітинної проліферації та загибелі клітин, в основному за рахунок дефектів апоптозу [1, 2]. Низький рівень або генетичний дефект проапоптозного білка Вах безпосередньо пов'язують із виникненням та прогресією РПК, зокрема його низькокодиференційованих форм із високим злоякісним потенціалом [3]. З іншого боку, через програму апоптозу часто реалізується загибель пухлинних клітин у відповідь на терапевтичні впливи. При цьому ступінь інтенсивності апоптозу пухлинних клітин розглядають в якості одного з сурогатних маркерів чутливості/резистентності хворого до проведеної терапії [1, 2, 4]. Оскільки клінічна відповідь на протипухлинну терапію часто асоціюється з активацією механізмів апоптозу, з великим ступенем імовірності слід очікувати, що зміна експресії будь-якого з білків, які приймають участь в його реалізації, може свідчити про індивідуальну чутливість пухлини до проведеного лікування. Прогрес у розкритті ключових молекулярних механізмів апоптозу, що викликається терапевтичними впливами, має істотний потенціал для практичної онкології [1, 4].

Обґрунтування дослідження: Визначення експресії проапоптозного білка Вах у хворих на РПК у взірцях тканин інтактної кишки та пухлини на етапі до лікування та після закінчення НХПТ, зокрема на фоні полірадіомодифікації препаратами фторафур і тівортін, надасть цінну інформацію щодо можливості застосування попередників біосинтезу оксиду азоту з метою потенціювання хіміопроменевого лікування.