

НИКИПЕЛОВА Е. А., КИТ О. И., ШАПОШНИКОВ А. В., ЗЛАТНИК Е. Ю., НОВИКОВА И. А.
 NIKIPELOVA E. A., KIT O. I., SHAPOSHNIKOV A. V., ZLATNIK E. Y., NOVIKOVA I. A.

Колоканцерогенез: онкоиммунология локальных изменений

Цитирование: Никипелова Е. А., Кит О. И., Шапошников А. В., Златник Е. Ю., Новикова И. А. Колоканцерогенез: онкоиммунология локальных изменений // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 81–86.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–81–86

Резюме

Целью исследования явилось изучение локального иммунитета при раке толстой кишки, аденоматозных полипах и поверхностных хронических колитах для оценки роли иммунокомпетентных клеток и цитокинов в канцерогенезе толстой кишки. Выявлено, что аденокарцинома толстой кишки формируется в условиях локального угнетения эффекторных звеньев специфического иммунитета (цитотоксических CD3+CD8+ и Т-лимфоцитов с рецепторами $\gamma\delta$) на фоне стимуляции клеток врожденной (NK) и адаптивной иммунной системы (CD3+, Т-хелперно-индукторных – CD3+CD4+ и Т-лимфоцитов с рецепторами $\alpha\beta$). Развитие тубулярной аденомы толстой кишки происходит на фоне местного нарушения NK и В-клеточных звеньев иммунной системы, и так же, как при раке – стимуляции субпопуляций Т-хелперно-индукторных (CD3+CD4+) и Т-лимфоцитов с рецепторами $\alpha\beta$. При поверхностных хронических колитах слизистая оболочка толстой кишки характеризуется высоким уровнем клеток эффекторного звена иммунитета: натуральных киллеров (NK); цитотоксических (CD3+CD8+) и Т-лимфоцитов с рецепторами $\gamma\delta$; а также цитокинов IL-2, IL-10, IL-8, с параллельным угнетением В-клеточного звена и низкой продукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-1RA). Исследуемые иммунокомпетентные клетки, находящиеся в микроокружении аденокарциномы, не осуществляют барьерную противоопухолевую защиту вследствие угнетения цитотоксических звеньев адаптивной (CD3+CD8+, TCR $\gamma\delta$) иммунной системы, а В-лимфоциты являются сдерживающим фактором прогрессии опухоли. Микроокружение тубулярной аденомы осуществляется преимущественно посредством клеток врожденного иммунитета – натуральных киллеров (NK).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

канцерогенез толстой кишки, аденоматозные полипы, поверхностный хронический колит, локальный иммунитет

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Никипелова Елена Алексеевна – ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnoi@list.ru

Кит Олег Иванович – ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnoi@list.ru

Шапошников Александр Васильевич – ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: alexshap@donpac.ru

Златник Елена Юрьевна – ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Новикова Инна Арнольдовна – ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: novikovainna@yahoo.com

В России колоректальный рак входит в первую десятку злокачественных опухолей, как по заболеваемости, так и по смертности. В общей структуре онкологических заболеваний шестое место занимает ободочная кишка (6,1%), седьмое – прямая кишка (5,2%) [3].

Механизмы возникновения и развития колоректального рака различны. Существуют экзогенные (пища, алкоголь, курение и др.) и эндогенные факторы (сахарный диабет, метаболический синдром, нарушение жирового обмена и др.), влияющие на развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта [7, 16]. Кроме того, к факторам возникновения колоректального рака можно отнести и семейную предрасположенность, так называемые наследственные раки, гендерные различия, возрастные изменения, состояние микрофлоры кишечника [4, 3, 10].

Наличие аденом ободочной кишки является одним из самых существенных факторов риска развития рака. Аденоматозные полипы являются весьма распространенной патологией слизистой оболочки кишечника. Несмотря на то обстоятельство, что в экспериментальных условиях показана возможность развития рака толстой кишки на фоне неизменной слизистой оболочки, подавляющее число как отечественных, так и зарубежных авторов полагают, что рак ободочной кишки в большинстве случаев развивается из аденом [1, 8, 35]. Большинство исследователей полагают, что полипы толстой кишки, особенно множественные, являются предраковым заболеванием, и большая часть карцином проходит стадию железистого полипа. Степень эпителиальной дис-

плазии в аденоме обычно позитивно коррелирует с её размерами. Наиболее частыми типами полипов толстой кишки являются: аденоматозные полипы или аденомы; ювенильные полипы; гиперпластические полипы [1, 8].

Аденоматозные полипы представляют наибольшую опасность с точки зрения возможности малигнизации. По морфологическому строению различают три основные группы аденом: тубулярные, тубулярно-ворсинчатые и ворсинчатые аденомы (виллезные опухоли). Последняя разновидность аденом наиболее часто малигнизируется [1, 8].

Хроническое воспаление в той или иной степени выраженности может служить фоном для возникновения колоректального рака [21]. Воспалительные заболевания кишечника делятся на ряд патологических процессов с различной этиологией: язвенный колит, болезнь Крона (БК), недифференцированный колит (НК), занимающий промежуточное положение между язвенным колитом и болезнью Крона [2, 5, 9]. Воспалительные заболевания кишечника вызывают пролиферацию в слизистой оболочке толстой кишки, что ведет к возникновению опухоли. Толстая кишка является онкогенной зоной организма и носителем ряда предопухолевых процессов: микробиота, состав которой меняется, может быть источником воспаления слизистой оболочки; длительные воспалительные хронические заболевания с аутоиммунным деструктивным компонентом (язвенный колит, болезнь Крона); полипозный синдром. Отправной точкой реализации онкоизменений являются эпителиальные клетки слизистой оболочки кишки [12].

Иммунная система желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представлена лимфоидной тканью, ассоциированной с кишечником (GALT-gut associated lymphoid tissue), располагается в трех частях – диффузно распределена по собственной пластинке под кишечным эпителием, в самом эпителии и в организованных лимфоидных фолликулах, таких как пейеровы бляшки. Она находится в самом тесном контакте с громадным потоком микробного и аллергенного материала, поступающего из просвета кишечника, и служит первым барьером на его пути [6, 24].

Ткани колоректального рака человека инфильтрированы различными иммунными/воспалительными клетками. Иммуногистохимические исследования показали, что большое значение имеет число Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, что является прогностическим фактором более длительной выживаемости больных раком толстой кишки [30]. Обычно ткань опухоли толстой кишки инфильтрирована малым количеством Т-лимфоцитов. В-клетки чаще всего наблюдаются в лимфоидных фолликулах [31]. Интраэпителиальные лимфоциты или туморинфильтрирующие лимфоциты – это обычно CD8+ Т-клетки. Число туморинфильтрирующих интраэпителиальных CD8+ Т-клеток достоверно коррелировало с более длительной выживаемостью [22]. И, напротив, значительное количество CD8+ Т-клеток в строме опухоли и вдоль инвазивного ее края не являлось важным прогностическим фактором выживаемости больных [26]. Полученные результаты позволили предположить, что значение имеет не только, какие иммунокомпетентные клетки присутствуют в опухоли, но и где они расположены. Лимфоцитарный инфильтрат при колоректальном раке почти всегда сопровождается нейтрофильными и макрофагальными клетками.

A.C. Diederichsen et al. показали, что низкое соотношение туморинфильтрирующих лимфоцитов CD4+/CD8+, выявленное при цитометрическом анализе, является независимым прогностическим фактором более длительной выживаемости больных [17]. Хотя в их исследованиях точно

не доказывалась локализация туморинфильтрирующих лимфоцитов TIL in situ, в нем четко показано, что соотношение CD4+/CD8+ очень важно и что этот фактор взаимосвязан с ролью CD4+ CD25+ FOXP3+ регуляторных клеток в опухолевой ткани [19, 22]. Проанализировав иммунные ответные реакции при колоректальном раке, F. Pages с соавт. провели всесторонний анализ TIL [27]. Они концентрировали свое внимание на ранней метастатической инвазии, которая включала следующие гистологические параметры – сосудистые эмболы (опухолевые клетки, лимфоцитарную инвазию, периневральную инвазию – все эти параметры авторы объединили в понятие VELIPI). На основании анализа 959 больных было показано, что VELIPI является независимым прогностическим фактором. Генетический анализ 75 больных показал, что уровни мРНК гранзима В и гранулизина в CD8+, выше в VELIPI отрицательных опухолях, чем в VELIPI положительных опухолях. Эти авторы выполнили цитометрический анализ 39 больных, с целью дифференцировки между наивными Т-клетками (CD3+CCR7+), Т-клетками памяти (CD45RO+CCR7-CD28+CD27+) и эффекторными клетками памяти (CD45RO+CCR7-CD28-CD27-) в опухолевой ткани. VELIPI отрицательные опухоли содержат высокое число зрелых CD8+ Т-клеток. Более того, было показано, что VELIPI отрицательные опухоли при иммуногистохимическом анализе у 377 больных содержат высокое число CD45RO+ клеток памяти. VELIPI отрицательные опухоли у больных без рецидивов имели достоверное повышение Th1 медиатора T-BET, интерферонрегуляторного фактора-1 и INF-γ по сравнению с VELIPI положительными опухолями у больных с рецидивом. И при регрессионном анализе COX было обнаружено, что число CD45+RO+ является независимым прогностическим фактором наряду с классификацией TNM. Данное исследование подтверждает предположение о том, что иммунологические наблюдения имеют важное прогностическое значение при колоректальном раке [19, 22].

J. Galon et al. показали, что экспрессия рецепторов Th1 адаптивного иммунитета обратно коррелирует с рецидивом опухоли [18]. Больные CD3st^{high}, CD3^{im}^{high} + CD45ROst^{high} CD45^{cm}^{high} имели более длительную безрецидивную выживаемость, в то время как больные с CD3st^{low}, CD3^{im}^{low} + CD45ROst^{low} CD45^{im}^{low} имели более низкую выживаемость, что позволяет предположить, что плотность рецепторов иммунных клеток является более значимым прогностическим фактором, чем стадия TNM [26].

Пользуясь высокочувствительным методом, T. Tachibana с соавт. удалось показать, что при колоректальном раке в опухоли уровень NK-Т клеток с экспрессией маркера ранней активации CD69+ больше, чем в неизмененной слизистой оболочке кишки [33]. Инфильтрация NK-Т положительно коррелировала с меньшим числом метастазов в лимфоузлы, а число NK-Т клеток являлось независимым прогностическим фактором для более длительной выживаемости и безрецидивного периода, хотя в их работе не указывается на точную локализацию инфильтрации NK-Т клеток в тканях рака ободочной кишки. T. Tsuruyama и F. Pagès et al. показали, что клетки располагаются вдоль инвазивного поля [34, 28].

Известно, что экспрессия МНС I на поверхности клетки является предпосылкой для распознавания Т клеток-мишеней. A. G. Menon et al. показали, что сниженная экспрессия МНС I, особенно экспрессия HLA-A в опухолевых клетках, коррелировала с более длительной безрецидивной выживаемостью [23]. Авторы показали, что наличие CD8+ и CD57+ клеток является независимым прогностическим фактором более длительной выживаемости в безрецидивном периоде.

Инфильтрация опухоли CD8+ и CD57+ клетками обратно коррелировала с экспрессией HLA-B/C и HLA-A опухолевыми клетками, те же авторы подтвердили, что интраэпителиальных клеток CD56+ было меньше в опухоли, чем интраэпителиальных клеток CD8+, и что потеря МНС I в клетках злокачественной опухоли связана с более высоким числом интраэпителиальных клеток CD8+, но не NK клеток с CD56+ [29]. Однако интерпретация этих данных пока еще не совсем ясна. Таким образом, интраэпителиальные Т-клетки CD8+ могут присутствовать, несмотря на снижение экспрессии МНС I раковыми клетками ободочной кишки. И CD8+ и NK-клетки играют важную роль в противоопухолевом иммунитете при колоректальном раке [30].

Дендритные клетки (DK) – это наиболее активные антигенпрезентирующие клетки. Их основные функциональные зоны – это региональные лимфоузлы [11]. Однако DK распределены и в периферических воспалительных тканях. При колоректальных раках зрелые DK распределены вдоль инвазивного края опухоли вместе с Т-клетками [32]. DK имеют важное прогностическое значение. A. R. Dadabayev et al. показали, что DK, экспрессирующие МНС II, в основном распределены в строме опухоли, и их большое содержание в опухоли связано с более коротким сроком выживаемости [14], однако возможно, что эти DK могут быть незрелыми, поскольку зрелые DK и Т-клетки обычно не находятся в строме опухоли [28], а чрезмерная экспрессия молекул адгезии (ICAM-1) фибробластами в строме может нарушать функции DK.

Было показано, что низкое содержание перитуморальных макрофагов (CD68+) и интраэпителиальных CD8+ Т-клеток обратно взаимосвязано со стадией опухолей [13]. Это может быть следствием подавления системной иммунной супрессии при запущенных стадиях; и наоборот, недостаточная инфильтрация этих клеток может быть причиной метастазов.

K.E. de Visser et al. подчеркивают стимулирующий эффект макрофагов и нейтрофилов на прогрессирование рака [15]. Данные воспалительные клетки являются важным фактором развития рака, в основе которого лежит хроническое воспаление (например, рак желудка при гастрите *H. pylori*, рак ободочной кишки, гепатокарцинома при вирусном гепатите) [21]. Однако есть и противоречивые данные – при колоректальном раке может быть иная ситуация. Как указывалось выше, нейтрофилы в основном расположены вдоль инвазивного края опухоли. Исследования показали, что число нейтрофилов при иммуногистохимическом анализе оказалось не значимым прогностическим фактором для выживаемости больных при колоректальном раке [25].

Функция макрофагов может быть как противоопухолевой (M1), так и проопухолевой (M2) [20]. Фенотипический переход от M1 до M2 может быть под действием цитокинов, секретируемых опухолевыми клетками и лимфоцитами, так IFN- γ стимулирует фенотипическую поляризацию макрофагов в M1, а IL-4, IL-10 и IL-13 в M2 [20].

Таким образом, анализ данных литературы выявил разнонаправленные мнения о роли локального иммунитета в патогенезе рака толстой кишки. Недостаточно данных о роли локального иммунитета в микроокружении опухоли при раке и полипах толстой кишки, и хронических колитах.

ЦЕЛЬ

Изучить локальный иммунитет при раке толстой кишки, аденоматозных полипах и поверхностных хронических колитах и оценить роль иммунокомпетентных клеток и цитокинов в канцерогенезе толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На клиническом материале 200 больных с заболеваниями толстой кишки (113 больных раком толстой кишки, 47 больных аденоматозными полипами толстой кишки, 40 больных поверхностным хроническим колитом) изучены в сравнительном аспекте локальные иммунологические механизмы канцерогенеза толстой кишки. Материалом исследования служили ткань опухоли, а также участки кишки на расстоянии 1–3 см от опухоли – перитуморальная зона и 7–10 см от опухоли – линия резекции, взятые интраоперационно. У больных аденоматозными полипами исследовали биопсийный материал ткани полипа, а также слизистую оболочку кишки отступая на 1–3 см и 7–10 см от полипа. При эндоскопическом исследовании проводили забор биопсийного материала больных поверхностным хроническим колитом. Иммунофенотипирование тканевых лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+CD56+, CD19+, Т-лимфоциты с рецепторами $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$) оценивали с использованием моноклональных антител методом проточной цитофлуориметрии. Уровень цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1RA) определяли иммуноферментным методом. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета современных компьютерных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка локального иммунного статуса при местно-распространенном раке толстой кишки показала, что содержание Т-хелперно-индукторных лимфоцитов (CD3+CD4+) в ткани опухоли было статистически достоверно выше на 45,0%. Соответственно в 1,8 раза и на 52,0% был выше индекс CD4+/CD8+ по сравнению с показателями условно здоровой ткани и перитуморальной зоны ($p < 0,05$), но снижено на 19% количество CD8+-клеток и В-лимфоцитов на 22,0% по сравнению с показателями условно здоровой ткани и на 43,0% относительно перитуморальной зоны ($p < 0,05$) (табл. 1). В перитуморальной зоне, напротив, было отмечено высокое содержание CD19+ клеток (на 36,0%), но также низкое количество цитотоксических клеток (CD8+) (на 19,0%) по сравнению с показателями по линии резекции ($p < 0,05$) (табл. 1). По другим критериям достоверных отличий не обнаружено. Исследования локального иммунного статуса в различных отделах толстой кишки (ободочная (сигмовидная) и прямая) не выявили достоверных отличий.

В целом, местно-распространенный процесс характеризовался высоким содержанием туморинфильтрирующих Т-хелперно-индукторных лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD4+/CD3+CD8+) и низким эффекторных цитотоксических (CD3+CD8+ и CD19+) клеток. Однако, перитуморальная зона, возможно, сохраняла иммунный барьер за счет повышенного содержания туморассоциированных В (CD19+)-лимфоцитов по сравнению с интактной тканью.

Сравнительный анализ локальных иммунологических показателей у больных II и III стадией рака толстой кишки не выявил существенных различий, что подтверждает однонаправленность локальных иммунных механизмов при местно-распространенном раке.

Иные изменения были при раке толстой кишки с метастазами в печень. В ткани опухоли при местно-распространенном и метастатическом раке толстой кишки изменения были однонаправленные, т.е. процесс характеризовался высоким содержанием туморинфильтрирующих Т-хелперно-индукторных лимфоцитов (CD3+CD4+), но низким – цитотоксических (CD3+CD8+)

Таблица 1. Иммунологические показатели в тканях кишки у больных местнораспространенным, метастатическим раком и полипами толстой кишки, %

Субпопуляция лимфоцитов	Местно-распространенный рак, n=73			Метастатический рак, n=40			полип	Аденома, n=47	
	опухоль	перитумор. зона	линия резекции	опухоль	перитумор. зона	линия резекции		1–3 см от полипа	7–10 см от полипа
CD3+	65,5±2,7	52,5±2,0	59,1±3,1	63,6±3,8 •	41,1±3,2	56,9±3,6	77,8±3,4	57,6±3,3 *	70,6±3,6
CD3+ CD4+	35,9±1,7 *	24,9±1,7	24,7±1,5	34,2±2,8 *	25,5±2,9	25,9±2,9	41,3±2,6*•	24,9±3,8	31,8±3,2
CD3+ CD8+	29,2±1,7 *	29,1±2,1 *	36,1±2,5	24,0±3,3	19,8±2,8 *	28,2±2,7	35,2±2,2	32,2±2,9	36,5±2,6
CD16+ CD56+	12,3±1,9	11,3±2,0	10,5±1,5	14,1±3,6 *•	9,3±2,9	7,7±2,4	9,0±2,3	21,5±2,3*	13,1±1,9
CD19+	18,6±2,0 *	32,4±2,9 *	23,7±2,4	26,2±2,4 *•	43,5±3,4 *	34,1±2,7	12,8±3,0	20,6±2,0	16,8±2,9
TCRαβ	42,8±5,1	31,9±3,6	36,1±4,3	33,2±4,1	32,9±3,9	33,6±3,6	21,9±2,2	17,3±2,1	16,3±2,6
TCRγδ	10,9±1,5	9,0±0,98	10,8±1,4	6,1±1,2	5,5±1,3*	9,1±1,3	20,4±2,1	17,9±1,9*	24,5±2,6
CD4+/ CD8+	1,7±0,2 *	1,12±0,2	0,94±0,1	1,4±0,1	1,4±0,2	1,4±0,3	1,9±0,5	0,9±0,2	1,1±0,4

Примечание – статистически достоверно относительно линии резекции (7–10 см – условно-здоровая ткань):

* – по критерию Стьюдента, $p < 0,05$; • – по Z-критерию, $p < 0,05$

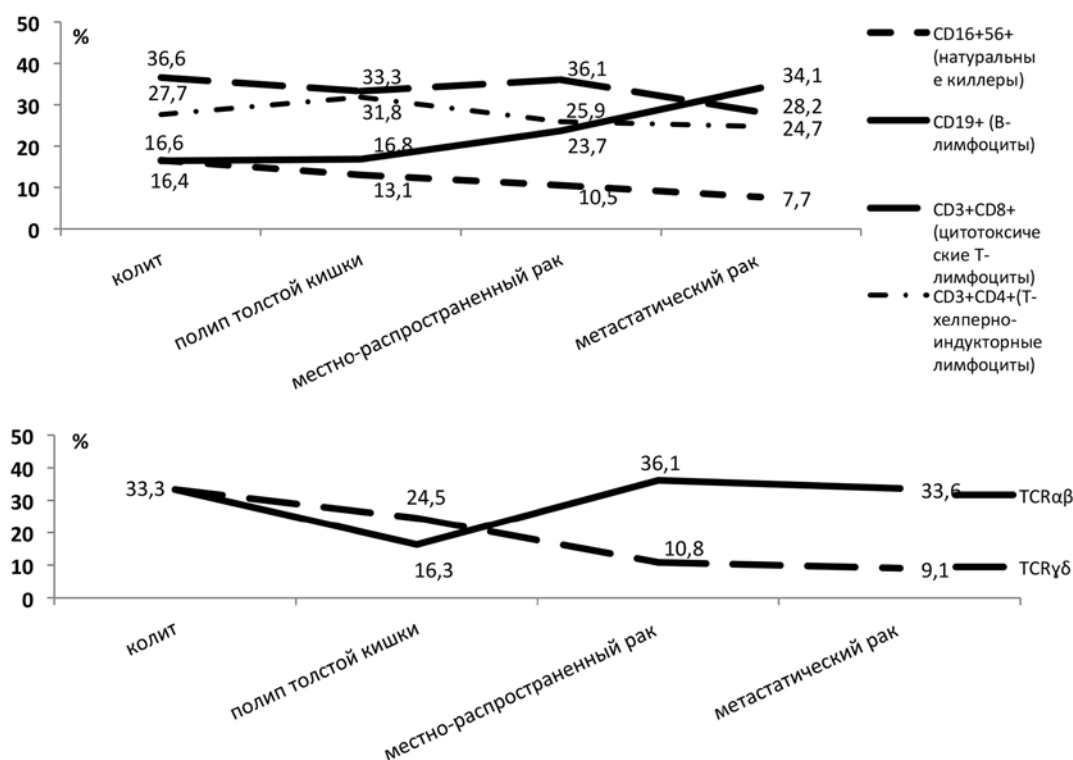


Рис. 1. Уровень субпопуляций лимфоцитов в условно-здоровых зонах

и В(CD19+) клеток. При метастазах отмечен значительно более высокий уровень опухо infiltrирующих натуральных киллеров. Перитуморальная зона характеризовалась сниженным количеством цитотоксических Т- (CD3+CD8+) клеток с рецепторами TCR γδ и повышенным – В-клеток (табл. 1).

Оценка локального иммунного статуса аденомы показала однонаправленные изменения, как и при злокачественном процессе, но в отличие от рака в полипе было низкое содержание натуральных киллеров при повышенном уровне CD3+CD8+ -лимфоцитов.

Микроокружение аденомы (1–3 см от полипа) характеризовалось, напротив, высоким уровнем NK-клеток (в 2 раза), но низким количеством Т(CD3+)-клеток и лимфоцитов с рецепторами TCR γδ (на 18,0 и 27,0% соответственно) ($p < 0,05$) (табл. 1).

Представлялось интересным изучить соотношение «условно-здоровых» тканей в исследуемых группах, т.е. выявить насколько опухолевый процесс затрагивает изменения непосредственно в иммунном микроокружении опухоли в сравнении с отдаленными участками кишки (рис.1).

Таблица 2.
Уровень цитокинов в тканях кишки при полипах и раке толстой кишки

Цитокины	Аденома, n=47			Аденокарцинома, n=113		
	полип	1–3 см	7–10 см	опухоль	перитумор. зона	линия резекции
IL-2	34,97±8,01	33,4±5,8 1	61,5±9,5	17,4±3,031	6,9±1,56	5,34±0,87
TNF-α	6,8±1,31	5,6±1,2	4,49±0,94	16,69±1,21	11,17±1,5	11,98±0,77
IL-6	20,4±8,6	24,5±6,9	39,24±9,4	197,9±25,921	72,2±17,32	54,41±10,6
IL-8	183,2±43,1	166,4±53,7	166,04±33,3	517,91±27,011	239,33±40,9 1	126,02±16,9
IL-10	21,6±3,3	13,4±2,8	17,0±2,8	7,56±2,14	5,92±1,49	8,02±2,72
IL1α	44,5±6,0	49,4±6,02	59,2±8,1	268,12±36,51	82,24±11,95	101,13±14,2
IL-1RA	3755,3±268,8	2335,3±39,1	2881,2±256,0	5652,2±258,41	3748,9±313,4	3774,2±394,8

Примечание – отличия статистически достоверны от показателей линии резекции (7–10 см от полипа или опухоли) по критерию Стьюдента, $p < 0,05$

Найдено, что слизистая оболочка толстой кишки при поверхностном хроническом колите характеризовалась высоким уровнем натуральных киллеров, цитотоксических (CD3+CD8+) и Т-лимфоцитов с рецепторами $\gamma\delta$, но угнетением В-клеточного звена иммунитета. Обратная тенденция наблюдалась при раках. Полипы занимали промежуточное положение (рис. 1). Представляло особый интерес изучение тканевого цитокинового спектра. Цитокины, как известно, являются главными продуктами иммунокомпетентных клеток, которые, с одной стороны, влияют на функции этих клеток с усилением их противоопухолевой активности, а с другой – стимулируют рост опухоли. Мы изучили уровень тканевых цитокинов (IL-2, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1, IL-1RA) в опухоли и в окружающих тканях (табл. 2).

В основном все изученные цитокины в аденокарциноме имели высокий уровень, кроме IL-10. Так, содержание IL-2, IL-6, IL-8, IL-1α в ткани опухоли было выше в 2–4 раза, чем в перитуморальной зоне и в 3–5 раз по сравнению с зоной резекции. При этом в области линии резекции уровень IL-8 статистически достоверно был ниже в 2 раза по сравнению с перитуморальной зоной (табл. 2).

В полипе, а также вокруг него (1–3 см), снижено содержание IL-2 (на 43,0 и 44,0% соответственно, $p < 0,05$), продуцентами которого являются Т-хелперно-индукторные лимфоциты. Несмотря на их высокое количество в аденоме, эти клетки, по всей вероятности, оказались функционально не состоятельны для реализации специфической иммунной защиты. Кроме того, в аденоме отмечен низкий уровень IL-6 (на 48,0%) и относительно высокий IL-1RA ($p < 0,05$). Отмечено разнонаправленное содержание тканевого IL-10. Так, его уровень в доброкачественной опухоли

был выше на 27,0%, а в 1–3 см от неё – ниже на 21,0%. Такая же тенденция наблюдалась и для IL-1RA – в опухоли его было выше на 30,0%, а в прилегающей зоне ниже на 19,0%. Таким образом, в ткани аденомы повышено содержание провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-8, IL-10, IL-1RA) (табл. 2).

Найденная прямая корреляционная зависимость между уровнем TNF-α в аденоме и в интактных тканях ($r = 0,72$ по сравнению с 1–3 см, $r = 0,98$ по сравнению 7–10 см, $p < 0,05$) и между «условно здоровыми зонами» ($r = 0,57$, $p < 0,05$), демонстрирует, что продукция TNF-α в ткани аденомы может дистантно влиять на ее микроокружение.

Цитокиновый уровень в условно-здоровых тканях толстой кишки имел более низкие значения за исключением высокого содержания IL-2, IL-10 и IL-8 в слизистой оболочке при колите, продуцентами которых являются Т-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки, а также клетки эпителия кишечника.

ВЫВОДЫ

Таким образом, развитие злокачественного процесса при раке толстой кишки во многом определяется взаимовлиянием пула опухолевых и иммунокомпетентных клеток, продуктов их активности – цитокинов. Локальные иммунологические нарушения в пренеопластических тканях толстой кишки предопределяют патогенетическую инициацию рака толстой кишки. Микроокружение неоплазмы по иммунологическим параметрам является опухолевым полем, способствующим дальнейшему прогрессированию аденокарциномы толстой кишки, а при аденоматозных полипах определяет либо его злокачественную трансформацию, либо служит буферной зоной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов, М. И. Онкология: учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. – М.: Геотар-Медиа, 2010. – 920 с. 2.
2. Ильинская, О. Н. Особенности культивируемой бактериальной микрофлоры кишечника при колоректальном канцерогенезе / О. Н. Ильинская // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – № 4. – С. 114–117.
3. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 250с.
4. Кит, О. И. Некоторые клинические особенности первично-множественного рака толстой кишки / О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Е. А. Никипелова, Е. М. Франциянц и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/108–8681>.

5. Ривкин, В. Л. Сочетанная колоректальная патология / В. Л. Ривкин // Гастроэнтерология. – 2012. – № 2. – С. 50–51.
6. Хаитов, Р. М. Новые данные о строении и функционировании иммунной системы желудочно-кишечного тракта / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Т. 2, № 2. – С. 105–110.
7. Шапошников, А. В. Колоректальный рак. Канцерогенез и онкопревенция / А. В. Шапошников. – М.: Форте принт, 2015. – 160 с. 8. Шелыгин, Ю. А., Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к разным формам полипоза толстой кишки / Ю. А. Шелыгин, В. Н. Кашников, С. А. Фролов // Колопроктология, научно-практический журнал. – 2013. – № 1 (43). – С. 9–14.
9. Andersen, V. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: Can we predict risk? / V. Andersen, Halfvarson, U. Vogel // World. Gastroenterology. – 2012. – Vol.18, N31. – P. 4091–4094.
10. Aziz, Q. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concept and future directions / Q. Aziz et al. // Neurogastroenterol. Motil. – 2013. – Vol.25. – P. 4–15.
11. Banchereau, J. Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer / J. Banchereau, A. K. Palucka // Nat Rev Immunol. – 2005; 5: 296–306.
12. Bruin, S. C. The role of clinical, pathological and molecular characteristics in colorectal cancer management / S. C. Bruin // Leiden University Repository. – 2013; 09:26. (//hdl.handle.net)
13. Chiba, T. Intraepithelial CD8+ T-cell-count becomes a prognostic factor after a longer follow-up period in human colorectal carcinoma: possible association with suppression of micrometastasis / T. Chiba, H. Ohtani, T. Mizoi, Y. Naito, E. Sato, H. Nagura, A. Ohuchi, K. Ohuchi, K. Shiiba, Y. Kurokawa, S. Satomi // Br J Cancer. – 2004; 91: 1711–1717.
14. Dadabayev, A. R. Dendritic cells in colorectal cancer correlate with other tumor-infiltrating immune cells / A. R. Dadabayev, M. H. Sandel, A. G. Menon, H. Morreau, C. J. Melief, R. Offringa, S. H. van der Burg, C. Janssen-van Rijn, N. G. Ensink, R. A. Tollenaar, C. J. van de Velde, P. J. Kuppen // Cancer Immunol Immunother. – 2004; 53: 978–986.
15. de Visser, K. E. Paradoxical roles of the immune system during cancer development / K. E. de Visser, A. Eichten, L. M. Coussens // Nat Rev Cancer. – 2006; 6: 24–37.
16. Derry, M. M. Identifying molecular targets of lifestyle modifications in colon cancer prevention / M. M. Derry, K. Raina, C. Agarwal, R. Agarwal // Frontiers in oncology. – 2013. – Vol.3, art. 119.
17. Diederichsen, A. C. Prognostic value of the CD4+/CD8+ ratio of tumour infiltrating lymphocytes in colorectal cancer and HLA-DR expression on tumour cells / A. C. Diederichsen, J. B. Hjelmberg, P. B. Christensen, J. Zeuthen, C. Fenger // Cancer Immunol Immunother. – 2003; 52: 423–428.
18. Galon, J. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome / J. Galon, A. Costes, F. Sanchez-Cabo, A. Kirilovsky, B. Mlecnik, C. Lagorce-Pages, M. Tosolini, M. Camus, A. Berger, P. Wind, F. Zinzindohoue, P. Bruneval, P. H. Cugnenc, Z. Trajanoski, W. H. Fridman, F. Pages // Science. – 2006; 313: 1960–1964.
19. Grizzi, F. Prognostic value of innate and adaptive immunity in colorectal cancer / F. Grizzi, P. Bianchi, A. Malesci, L. Laghi // World J Gastroenterol. – 2013 January 14; 19(2) 174–184.
20. Mantovani, A. Tumor-associated as prototypic type II polarized phagocyte population: role in tumor progression / A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol/ 40, N11. – P. 1660–1667.
21. McLean, M. H. The inflammatory microenvironment in colorectal neoplasia / M. H. McLean, G. I. Murray, K. N. Stewart, G. Norrie, C. Mayer, G. L. Hold, J. Thomson, N. Fyfe, M. Hope, N. A. Mowat, J. E. Drew, E. M. El-Omar // PLoS One. – 2011; 6: e15366 [PMID:21249124 DOI: 10.1371/journal.pone.0015366].
22. Mei, Z. Tumor-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis / Z. Mei, Y. Liu, C. Liu, A. Cui, Z. Liang, G. Wang, H. Peng, L. Cui and C. Li // British Journal of Cancer. – 2014; 110: 1595–1605.
23. Menon, A. G. Down-regulation of HLA-A expression correlates with a better prognosis of colorectal cancer / A. G. Menon, H. Morreau, R. A. Tollenaar, E. Alphenaar, M. Van Puijenbroek, H. Putter, C. M. Janssen-Van Rijn, C. J. Van De Velde, G. J. Fleuren, P. J. Kuppen // Lab Invest. – 2002; 82: 1725–1733.
24. Meresse, B. Innate T cell responses in human gut / B. Meresse, N. Cerf-Bennussan // Seminars in Immunology. – 2009. – Vol.21. – P. 121–129.
25. Nathan, C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities / C. Nathan // Nat Rev Immunol. – 2006; 6: 173–182.
26. Noshio, K. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review / K. Noshio, Y. Baba, N. Tanaka, K. Shima, M. Hayashi, J. A. Meyerhardt, E. Giovannucci, G. Dranoff, C. S. Fuchs, S. Ogino // J Pathol. – 2010; 222:350–366 [PMID: 20927778 DOI: 10.1002/path.2774].
27. Pages, F. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer / F. Pages, A. Berger, M. Camus, F. Sanchez-Cabo, A. Costes, R. Molitor, B. Mlecnik, A. Kirilovsky, M. Nilsson, D. Damotte, T. Meatchi, P. Bruneval, P. H. Cugnenc, Z. Trajanoski, W. H. Fridman, J. Galon // N Engl J Med. – 2005; 353:2654–2666.
28. Pagès, F. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored / F. Pagès, J. Galon, M. C. Dieu-Nosjean, E. Tartour, C. Sautès-Fridman, W. H. Fridman // Oncogene. – 2010; 29: 1093–1102 [PMID: 19946335 DOI: 10.1038/onc.2009.416].
29. Sandel, M. H. Natural killer cells infiltrating colorectal cancer and MHC class I expression / M. H. Sandel, F. M. Speetjens, A. G. Menon, P. A. Albertsson, P. H. Basse, M. Hokland, J. F. Nagelkerke, R. A. Tollenaar, C. J. van de Velde, P. J. Kuppen // Mol Immunol. – 2005; 42: 541–546.
30. Schreiber, R. D. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion / R. D. Schreiber, L. J. Old, M. J. Smyth // Science. – 2011; 331: 1565–1570.
31. Sobin, L. H. Eds. TNMclassification of malignant tumours. 6th ed. / L. H. Sobin, Ch. Wittekind – New York (NY): John Wiley & Sons. Inc.; 2002.
32. Suzuki, A. Mature dendritic cells make clusters with T cells in the invasive margin of colorectal carcinoma / A. Suzuki, A. Masuda, H. Nagata, S. Kameoka, Y. Kikawada, M. Yamakawa, T. Kasajima // J Pathol. – 2002; 196: 37–43.
33. Tachibana, T. Increased intratumor Valpha24-positive natural killer T cells: a prognostic factor for primary colorectal carcinomas / T. Tachibana, H. Onodera, T. Tsuruyama, A. Mori, S. Nagayama, H. Hiai, M. Imamura // Clin Cancer Res. – 2005; 11: 7322–7327.
34. Tsuruyama, T. NKT cell infiltration in human colorectal cancer as a prognostic factor / T. Tsuruyama et al. // 95th General Meeting of the Japanese Society of Pathology. – 2006.
35. Yanhong Shi, Zhenfeng Li, Wei Zheng et al., Changes of immunocytic phenotypes and functions from human colorectal adenomatous stage to cancerous stage: Update / Yanhong Shi, Zhenfeng Li, Wei Zheng et al. // Immunobiology 220 (2015) 1186–1196.