

ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА НА ФОНЕ НОСИТЕЛЬСТВА ВИРУСОВ

О. Е. Кузнецов¹, В. М. Цыркунов²

¹ Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Беларусь, Гродно

² Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь, Гродно

Аннотация

Актуальность. В настоящее время в мире ежегодно регистрируется около миллиона новых случаев рака толстого кишечника, являющихся причиной смерти у половины пациентов.

Цель исследования – определить изменения биохимических показателей крови при раке толстой кишки у пациентов с персистенцией ДНК / РНК вирусов.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлись образцы сыворотки крови пациентов с установленным диагнозом рака. В исследовании показано, что при длительном контакте с вирусной ДНК / РНК формируются стойкие биохимические изменения в толстом кишечнике, преимущественно при длительном персистенции ДНК вируса Эпштейна-Барра и цитомегаловируса. Наиболее динамичны в сыворотке обследуемых лиц были показатели ферментов, креатинина, билирубина, альбумина, триглицеридов, гамма-глутамилтрансфераза, микроэлементов и иммуноглобулинов.

Результаты. В целом относительно стабильными оказались показатели общего белка, мочевины, холестерина, липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности. Установлены достоверные зависимости биохимических параметров с присутствующей вирусной ДНК: наибольшее значение для рака толстой кишки имела ДНК вируса Эпштейна-Барра и цитомегаловируса.

Ключевые слова: рак толстого кишечника, вирус, биохимический анализ, метаболизм.

Введение

В настоящее время в мире ежегодно регистрируется около миллиона новых случаев рака толстого кишечника / колоректальным раком (далее – РТК / КРР), являющихся причиной смерти у половины пациентов [1; 2].

От 20 % до 50 % пациентов с РТК при первичном обращении имеют метастазы в печень [3]. Синхронные или метасинхронные метастазы в печень выявляются у 50 % лиц, перенесших резекцию толстой кишки по поводу рака, и у половины из них являются причиной смерти [4].

Республика Беларусь входит в группу стран с не высокими уровнями онкозаболеваемости, но в структуре онкологической заболеваемости РТК занимает одно из ведущих мест, а за последнее десятилетие заболеваемость РТК увеличилась в три раза, а 35-60 % случаев диагностируется на III и IV стадиях [5; 6].

Абсолютно надежных методов ранней диагностики РТК нет. Лучевые (ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, статическая сцинтиграфия, позитронная эмиссионная томография) и инструментальные (целиакография, чрескожная пункционная биопсия, лапароскопия, колоноскопия) методы исследования не позволяют надежно диагностировать ранние поражения кишечника диаметром менее 3-5 мм, что могло бы существенно изменить тактику лечения пациентов. Даже наиболее чувствительные биохимические показатели, характеризующие функцию органа, как онкомаркеры, не всегда позволяют надежно судить о наличии не только мелких, но нередко и средних размеров злокачественных опухолей. Современные технологии оставляют определенный шанс на продление жизни данной категории пациентов [7; 8].

К настоящему времени описано множество биологических маркеров, определение которых в клетках, тканях или жидкостях организма может способствовать выявлению злокачественной опухоли, служить индикатором ее биологических особенностей или распространенности в организме. Маркеры, определение которых позволит оценить риски развития заболевания, диагностировать опухоль и служить биологическим индикатором опухолевого процесса, являются предметом исследований в настоящее время [9; 10].

Попытки повысить эффективность диагностики РТК, разработать полифункциональные методы исследования представляются важными. В последние годы лучевые и лабораторные методики были существенно усовершенствованы. Наряду с известными морфологическими критериями, характеризующими местное распространение опухолевого процесса (количество образований и их локализация, степень поражения регионарных лимфатических узлов, изменения в слизистой и ткани толстого кишечника, наличие отдаленных метастазов), комплекс методик дополнен показателями, характеризующими функциональное состояние желудочно-кишечного тракта в целом (поглотительно-выделительная функция, функция желчного пузыря, сфинктерного аппарата, желчных протоков, соотношение двигательных и секреторных функций, количественное определение дуоденогастрального рефлюкса и эвакуаторной функции желудка и др.) [6]. В немногочисленных публикациях последних лет приводятся противоречивые результаты, которые не позволяют судить о клинической значимости этих методов.

Таким образом, несмотря на определенный прогресс в диагностике и лечении РТК, внедрение в клиническую практику современных методов терапии злокачественных новообразований толстого кишечника остается одной из сложнейших проблем абдоминальной онкологии и требуют оценки.

Цель исследования – определить изменения биохимических показателей крови при опухолевых процессах толстого кишечника у пациентов с персистенцией ДНК/РНК вирусов.

Материалы и методы

Материалом для исследования являлись

образцы сыворотки крови 68 пациентов с установленным диагнозом РТК (КРР, рак ободочной кишки, рак ректосигмоидного соединения). Время установления диагноза: от 6 мес. до 13 лет. Возраст обследуемых на момент постановки диагноза варьировал от 39 до 87 лет; медиана возраста (далее – Me) – $61,8 \pm 13,7$ лет. Диагноз РТК подтвержден морфологическими методами (патоморфологическая лаборатория Гродненского областного клинического патологоанатомического бюро) в соответствии с Международной гистологической классификацией [11].

Материалом для исследования были образцы сыворотки крови лиц белорусской этнопринадлежности, проживающих в Гродненском регионе (полученные при обращении за медицинской помощью в региональный онкологический диспансер Гродненской университетской клиники и профессорский консультативный центр Гродненского государственного медицинского университета) и образцы тканей опухолей толстого кишечника (полученных из опухолевых образцов тканей лиц с установленным диагнозом РТК, Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро).

Среди 68 обследуемых лиц с РТК (исследовательская группа, 1 группа) было 29 женщин (42,6 %) и 39 мужчин (57,4 %). Опухоль чаще локализовалась в прямой кишке (35/51,5 %), сигмовидной кишке (5/7,3 %), поперечно ободочной кишке (4/5,9 %), слепой кишке и печёночном изгибе ободочной кишки (24/35,3 %). Распределение пациентов с РТК выполнено в соответствии с Международной клинической классификацией TNM: T3 – 52,9 % (n = 36); T4 – 23,5 % (n = 16), T2 – 16,2 % (n = 11), T1 – 7,4 % (n = 5). У 30,9 % (n = 21) пациентов на момент постановки диагноза отмечены метастазы в регионарные лимфатические узлы (N1), у 8,8 % (n = 6) – отдаленные метастазы (M1). Частота встречаемости опухоли с низкой степенью злокачественности (высокодифференцированные, G1) составила 70,6 % (48 человек), опухоли средней степени злокачественности (низкодифференцированные, G2) – 17,6 % (12 человек), опухоли высокой степени злокачественности (недифференцированные, G3) – 11,8 % (8 человек).

Группа контрольных исследований была представлена образцами крови 80 практически

здоровых лиц (2 группа) с отсутствием злокачественного новообразования и маркеров вирусных инфекций на момент обследования, у которых не было родственников с онкопатологией: 46 мужчин (57,5 %) и 34 женщины (42,5 %), среднего возраста $56,5 \pm 8,3$ года (минимум 42 года, максимум 68 лет).

Предметом исследований являлись биохимические показатели: железо – Fe, кальций – Ca, магний – Mg, фосфор – P, общий белок, общий билирубин, глюкоза, мочевины, креатинин, холестерол, аланинаминотрансфераза – АлАТ, аспаратаминотрансфераза – АсАТ, С-реактивный белок – СРБ, мочевины, триглицериды, альбумин, щелочная фосфатаза – ЩФ, альфа-амилаза, лактатдегидрогеназа – ЛДГ, липопротеины высокой плотности – ЛПВП, липопротеины низкой плотности – ЛПНП, гаммаглутамилтранспептидаза – ГГТП, иммуноглобулин А – IgA, иммуноглобулин М – IgM, иммуноглобулин G – IgG и молекулярно-биологические показатели ДНК/РНК вирусов: VEB/ВЭВ, HBV/ВГВ, HCV/ВГС, CMV/ЦМВ, HSV^{1/2}/ВПГ^{1/2}, HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 /ВПЧ-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59.

Определение спектра биохимических показателей в крови проведено на анализаторе «BS-330» (Mindray, Китай), реагенты производства «Diasense» (Беларусь).

Молекулярно-биологическая верификация вирусной ДНК/РНК выполнены в экстрактах тканей толстого кишечника ($n = 68$), полученных из опухолевых образцов тканей лиц с установленным диагнозом РТК Гродненского

областного клинического патологоанатомического бюро, в 476 исследованиях. Выделение и детекция ДНК/РНК (ПЦР-анализ) проводилось согласно инструкциям производителя (тест система Promega, США; АмплиСенс, Россия) в автоматическом режиме на амплификаторе «RotorGene» (Германия). Контроль количественных и качественных характеристик ДНК / РНК – спектрофотометр BioPhotometer Plus (LABTECH, Германия).

Результаты, полученные в ходе исследования, заносились в оригинальную базу данных. Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ SPSS (StatSoft, Inc. STA999K347156-W). Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверным при $p < 0,05$. Среди методов математической обработки использовали: изучение вида распределения и получение числовых характеристик (математическое ожидание среднего – M и среднего квадратического отклонения – $\pm \sigma$; критерий Стьюдента (t), тест Манна-Уитни (U), тест Вилкоксона (Z); выявление взаимосвязи между двумя переменными – коэффициент корреляции Пирсона (r), анализ Спирмена (R_s).

Результаты

По результатам молекулярно-биологического исследования установлена частота выявления вирусной ДНК / РНК в образцах экстрактов ткани и сыворотки крови обследуемых. Встречаемость ДНК / РНК вирусов в образцах ткани лиц с установленным диагнозом РТК и лиц контрольной группы представлена в таблице 1.

Таблица 1. Частота выявления ДНК / РНК вирусов в образцах экстрактов ткани и сыворотке крови при РТК, абс / %

Показатель, образец	n	женщина		мужчина	
		n	%	n	%
<i>Рак толстого кишечника, ткань</i>					
HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)	68	0	0	0	0
HSV ^{1/2}	68	48	70,6	11	16,2
CMV	68	4	5,9	3	4,4
VEB	68	3	4,4	10	14,7
HBV	68	1	1,5	1	1,5
HCV	68	0	0	3	4,4
HHV6	68	3	4,4	14	20,6
<i>Контрольная группа, сыворотка</i>					
HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)	80	8	10	1	1,25
HSV ^{1/2}	80	15	18,75	18	22,5

CMV	80	5	6,25	3	3,75
VEB	80	7	8,75	4	5
HBV	80	0	0	0	0
HCV	80	0	0	0	0
HHV6 (ВПГ6)	80	1	1,25	0	0

Источник: составлено авторами

Как видно из таблицы 1, в образцах ткани лиц при РТК детектированы следующие вирусные ДНК / РНК: ДНК HSV ½ – 86,8 %, ДНК HHV6 – 25 %, ДНК VEB – 19,1 %, ДНК CMV – 10,3 %, РНК HCV – 4,4 %, ДНК HBV – 2,94 %.

Удельный вес комбинированного (микст) носительства вирусной ДНК/РНК при РТК составил 8 случаев (6,6 %). Микст-персистенция вирусов в тканях опухоли (более одной ДНК / РНК в образце) представлено сочетаниями: по 1 случаю у мужчин (VEB + HHV6; HSV½ + VEB; HSV½ + HHV6; HCV + HHV6); 3 случая комби-

нации CMV+VEB (2 мужчины, 1 женщина); 1 случай у мужчины CMV+VEB+HHV6.

Данные сравнительного анализа результатов биохимических исследований крови в обеих группах приведены в таблице 2. При анализе результатов мы ориентировались как на референтные значения [12], так и на результаты контрольной группы. При выборе биохимических маркеров крови руководствовались стандартным набором показателей, позволяющим охарактеризовать функциональное состояние основных органов и систем организма.

Таблица 2. Результаты биохимических исследований сыворотки крови (M ± m)

Показатели	1 группа, n = 68	2 группа, n = 80	
Общий белок, г/л	60,88 ± 10,99	68,81 ± 9,07	p = 0,02
Альбумин, г/л	42,03 ± 5,87	48,41 ± 4,24	p = 0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	25,19 ± 14,74	10,31 ± 3,90	p = 0,009
Мочевина, ммоль/л	6,12 ± 2,77	5,68 ± 1,52	
Креатинин, мкмоль/л	94,73 ± 25,09	104,73 ± 23,63	
Холестерол, ммоль/л	4,87 ± 1,22	4,95 ± 1,35	
Триглицериды, ммоль/л	1,48 ± 0,84	0,87 ± 0,59	p = 0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,36 ± 0,58	1,93 ± 0,42	p = 0,006
ЛПНП, ммоль/л	3,33 ± 0,89	3,15 ± 0,84	
Глюкоза, ммоль/л	5,51 ± 1,86	5,34 ± 0,92	
ГГТП, Ед/л	149,63 ± 298,89	18,27 ± 7,87	p = 0,004
АлАТ, Ед/л	70,22 ± 34,95	30,31 ± 14,84	p = 0,007
АсАТ, Ед/л	58,82 ± 25,28	25,27 ± 10,73	p = 0,04
Коэффициент де Ритиса	0,83	0,83	
ЩФ, Ед/л	229,27 ± 71,89	21,21 ± 8,35	p = 0,00001
Альфа-амилаза, Ед/л	59,81 ± 24,43	43,45 ± 9,39	p = 0,01
ЛДГ, Ед/л	423,09 ± 85,87	343,96 ± 47,11	p = 0,009
Железо (Fe), мкмоль/л	21,57 ± 5,41	15,54 ± 4,08	p = 0,03
Кальций (Ca), ммоль/л	1,29 ± 0,61	2,11 ± 0,44	p = 0,0001
Магний (Mg), ммоль/л	0,82 ± 0,25	1,11 ± 0,12	p = 0,03
Фосфор (P), ммоль/л	1,12 ± 0,14	0,99 ± 0,12	p = 0,002
СРБ, мг/мл	20,26 ± 8,40	3,61 ± 2,28	p = 0,02
Иммуноглобулин IgA, мг/дл	172,80 ± 70,47	100,34 ± 15,02	p = 0,0003
Иммуноглобулин IgM, мг/дл	143,53 ± 58,01	83,16 ± 23,63	p = 0,0007
Иммуноглобулин IgG, мг/дл	1550,05 ± 666,17	915,21 ± 181,83	p = 0,0001

Источник: составлено авторами

Как следует из данных, представленных в таблице 2, в группе лиц с РТК наблюдается значимое изменение концентраций определяемых биохимических параметров крови, свидетельствующих о преимущественном поражении печени.

Обсуждение

Триглицериды в живых организмах выполняют, прежде всего, структурную и энергетическую функции, являясь основным компонентом клеточной мембраны, поддерживая энергетический запас организма. В нашем исследовании установлено, что содержание триглицеридов у лиц с РТК было на 70,1 % выше, чем в контрольной группе ($p = 0,004$), что может быть связано с их использованием в условиях развития воспалительного и опухолевого процесса, что закономерно сопровождается изменением количественного состава липидов крови. Уровни триглицеридов двукратно повышаются на фоне некоторого снижения содержания ЛПВП и незначительного колебания концентрации ЛПНП. Вирусные антигены, вероятно, усиливают сдвиг параметров липидного обмена при развитии опухоли, что связано со стимулирующим влиянием избытка катехоламинов на клетки жировой ткани. Можно предположить, что длительный хронический контакт с вирусной ДНК/РНК сопровождается активацией адаптационных процессов, наряду с повреждающими. Одним из вероятных механизмов является перестройка энергетического обеспечения специфических компонентов долговременной адаптации на начальных этапах, которая обеспечивается преимущественно активацией катаболических реакций, следом за которыми могут развиваться анаболические процессы.

Аланинаминотрансфераза (АлАТ) – внутриклеточный фермент, отражающий активность глюкозоаланинового шунта, обеспечивающий интеграцию белкового и углеводного обменов. Повышение уровня АлАТ в сыворотке крови обычно считается показателем повреждения печени. Это предположение основано на том, что белок АлАТ особенно сильно экспрессируется в клетках печени. Преимущественно АлАТ аккумулируется в цитозоле клеток, повышение ее активности в крови можно расценивать как маркер цитолиза (преимущественно гепатоцитов) и как признак повышения проницаемости их

плазматических мембран с активацией глюкозоаланинового шунта. В нашем исследовании показано, что у лиц с РТК, отмечалось достоверное повышение АлАТ – в 2,3 раза ($p < 0,007$) по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о наличии у пациентов с РТК реактивного гепатита – при отсутствии ДНК/РНК вирусов или хронического вирусного гепатита при их персистенции. Повышение уровня фермента в крови в данных группах может быть сопряжено с уменьшением стабильности клеточных мембран, повышением их проницаемости на фоне активации глюкозаланинового шунта.

Аспартатаминотрансфераза (далее – АсАТ) – внутриклеточный фермент, присутствующий как в цитоплазме, так и в митохондриях, который обеспечивает поступление ацетила-КоА в цикл трикарбоновых кислот. Данный фермент широко распространен во всех тканях организма. АсАТ является маркером повреждения ткани (обычно ишемического происхождения), рабдомиолиза или некроза клеток печени. В исследовании показано, что у лиц с РТК, отмечалось аналогичные АлАТ сдвиги в концентрации АсАТ – повышение в 2,3 раза ($p < 0,04$) по сравнению с контрольной группой. Преобладание активности АлАТ над АсАТ указывало на высокую вероятность вирусного поражения печени.

Важным маркером повреждения тканей является внутриклеточный фермент лактатдегидрогеназа ЛДГ, принимающий участие в реакциях гликолиза, катализирующий превращение лактата в пируват. По сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с РТК отмечено статистически значимое увеличение уровня ЛДГ – на 23,1 % ($p = 0,009$).

Щелочная фосфатаза – фермент, связанный с клеточной мембраной, участвующий в реакциях отщепления остатка фосфорной кислоты от ее органических соединений и принимающий участие в транспорте фосфора, содержится практически во всех тканях организма с преимущественной локализацией в эпителии тонкой кишки, остеобластах и гепатоцитах. В исследовании показан значительный рост (в 10,8 раза) активности фермента среди групп с РТК (до $229,27 \pm 71,89$ Ед/л против $21,21 \pm 8,35$ Ед/л в контроле, $p = 0,00001$), что свидетельствовало в

пользу синдрома внутрипеченочного холестаза, формирующегося одновременно с цитолитическим синдромом.

Поскольку обмен аминокислот тесно связан с обменом других азотистых соединений, белковый обмен включают в общее понятие азотистого обмена, который в организме взрослого человека сбалансирован, т.е. количества поступающего и выделяемого белкового азота равны. Если выделяется только часть вновь поступающего азота, баланс положителен (например, при росте организма). Отрицательный баланс встречается, главным образом как следствие заболеваний. Оцененная концентрация общего белка при РТК была ниже контрольных значений на 13,5 % ($p = 0,02$), а уровень альбумина снижался в сравнении с контролем на 15,1 % ($p = 0,001$).

Билирубин образуется при расщеплении белков содержащих гем в клетках ретикуломакрофагальной системы костного мозга, селезенки, лимфатических узлов и печени. В исследовании показано, что содержание общего билирубина у лиц с РТК было в 2,4 раза выше, чем среди лиц здоровой популяции ($p = 0,009$), при чем доминировала неконъюгированная билирубинемия.

Гамма-глутамилтрансфераза (далее – ГГТП) – фермент, участвующий в обмене аминокислот, катализирующий перенос гамма-глутаминового остатка с гамма-глутаминового пептида на аминокислоту. Накапливается в основном в органах: почках, печени и поджелудочной железе, локализуясь в мембране, лизосомах и цитоплазме. В 1 группе пациентов активность фермента увеличивалась более чем в 6,7 раз ($p = 0,004$), что косвенно подтверждало наличие холестатического компонента в печени.

Альфа-амилаза (далее – α -амилаза) – кальций-зависимый фермент, присутствующий при почечной недостаточности, воспалительных и онкологических заболеваниях различных локализаций, включая поджелудочную железу. Как и уровень кальция, среди лиц с РТК их концентрации в сравнении с практически здоровыми лицами ($p = 0,01$ и $p = 0,001$, соответственно), причем кальций имел достоверный дефицит при РТК.

Процессы обмена железа регулируются гормоном – гепсидином, продуцируемым клетками печени. В физиологических условиях про-

дукция гепсидина в печени регулируется уровнем железа в крови и зависит от степени оксигенации ткани печени. Повышение концентрации железа в крови сопровождается повышением продукции гепсидина, что ведет к внутриклеточной секвестрации железа, и, как следствие, к развитию гипоферремии. Снижение концентрации железа в крови подавляет продукцию гепсидина, что ведет к восстановлению функции ферропортина, активации процессов всасывания и рециркуляции, повышению уровня железа в крови. Оцененная концентрация железа среди пациентов с РТК была повышенной ($21,57 \pm 13,41$ мкмоль/л) в сравнении с группой контроля ($p = 0,03$), что указывало на включение в патологический процесс при РТК механизмов ферроптоза.

Магний является кофактором многих ферментативных реакций, необходим для превращения креатинфосфата в АТФ – нуклеотид, являющийся универсальным поставщиком энергии в живых клетках организма. Магний необходим на всех этапах синтеза белка, так как он участвует в поддержании нормальной функции нервной системы и мышцы сердца, оказывает сосудорасширяющее действие, стимулирует желчеотделение, повышает двигательную активность кишечника, что способствует выведению из организма холестерина. Усвоению магния мешают наличие фитина и избыток жиров и кальция. При оценке концентрация магния в крови лиц с РТК установлен его дефицит, более чем в 1,3 раза ($p = 0,03$) в сравнении с контролем.

Фосфор присутствует в живых клетках в виде орто- и пирофосфорной кислот, входит в состав нуклеотидов, нуклеиновых кислот, фосфопротеидов, фосфолипидов, коферментов, ферментов. Основную роль в превращениях соединений фосфора в организме человека играет печень, а обмен фосфорных соединений регулируется гормонами и витамином D. Концентрация фосфора в крови увеличивалась у лиц с РТК ($1,12 \pm 0,14$ ммоль/л) против $0,99 \pm 0,12$ ммоль/л в контрольной группе ($p = 0,002$).

С-реактивный белок (СРБ) – белок, относящийся к белкам острой фазы, концентрация которых повышается при воспалении, играет роль в удалении из организма биоактивных лизофосфолипидов и жирных кислот,

образующихся при повреждении собственных клеточных мембран. Лизофосфолипиды, обладающая высокой биологической активностью, вызывают гемолиз эритроцитов, оказывают литическое (разрушающее) действие на клеточные мембраны, активируют макрофаги и усиливают образование антител на антигены. В свою очередь, расщепление фосфолипазой А₂ фосфатидилхолина приводит к экспозиции его головной группы на клеточной мембране, которая и становится местом связывания СРБ с повреждённой (или апоптирующей) клеткой. В крови лиц с РТК СРБ уровень достигал $20,26 \pm 8,40$ мг/мл, что было в 5,6 раз выше значений здоровых лиц ($3,61 \pm 2,28$ мг/мл), $p = 0,02$.

Иммуноглобулины имеют важное значение в организме, защищая ткани от вирусов и бактерий. К основным функциям антител относятся: нейтрализацию, в ходе которой нейтрализующие антитела блокируют часть поверхности бактериальной клетки или вириона и делают их неактивными; агглютинацию, при которой антитела «склеивают» чужеродные клетки, которые уничтожаются путём фагоцитоза; преципитацию, в ходе которой антитела собирают растворимые в плазме крови антигены в скопления, выпадающие в осадок, подвергающийся фагоцитозу; активацию комплемента, при которой антитела присоединяются к поверхности патогенной клетки, благодаря чему её могут атаковать компоненты системы комплемента, вызвать её лизис и запустить воспаление. В нашем случае все классы иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) имели высокую концентрацию среди лиц с РТК в сравнении с контрольной группой ($p < 0,007$), что было обусловлено гуморальной реакцией иммунитета на формирующуюся чужеродную (злокачественную) ткань в толстом кишечнике и персистенцию ДНК/РНК вирусов, вызывающих инфекционный процесс в печени и других органах.

Таким образом, в исследовании показано, что относительно контрольной группы биохимические параметры крови у пациентов с РТК были более выражены, что подтверждало наличие существенных изменений функционального состояния кишечника, печени, поджелудочной железы и других систем. Относительно стабильными оказались показатели общего белка, мочевины, холестерина, ЛПВП и ЛПНП.

Оценка биохимических параметров крови с носительством вирусной ДНК/РНК позволила установить следующие корреляционные зависимости ($p < 0,05$):

в группе лиц с РТК: VEB и альфа-амилаза ($r = 0,654$); VEB и кальций ($r = 0,608$); VEB и ЩФ ($r = 0,621$); VEB и иммуноглобулин Ig ($r = 0,802$); CMV и общий билирубин ($r = 0,701$); CMV и иммуноглобулин Ig ($r = 0,718$); общий белок и альбумин ($r = 0,605$); общий белок и АлАТ ($r = 0,686$); общий белок и СРБ ($r = 0,653$); альбумин и СРБ ($r = 0,722$); мочевины и иммуноглобулин Ig ($r = 0,703$).

в группе практически здоровых лиц: HPV (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59) и АлАТ ($r = 0,378$); HPV (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59) и АсАТ ($r = 0,420$); HPV (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59) и ЩФ ($r = 0,421$); HPV (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59) и ЛДГ ($r = 0,406$); HPV (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59) и фосфор ($r = 0,380$); HPV (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59) и IgA ($r = 0,453$); HSV_{1/2} и ЛПНП ($r = 0,471$); HSV_{1/2} и IgA ($r = 0,373$); HSV_{1/2} и IgG ($r = 0,363$); CMV и общий билирубин ($r = 0,931$); CMV и креатинин ($r = 0,358$); VEB и альфа-амилаза ($r = 0,427$); VEB и АсАТ ($r = 0,379$); VEB и АлАТ ($r = 0,356$); HHV6 и АлАТ ($r = 0,364$); HHV6 и АсАТ ($r = 0,466$); HHV6 и фосфор ($r = 0,397$); HHV6 и СРБ ($r = 0,404$).

Как видно, среди лиц биохимических параметров и вирусами в группах имеются достоверные зависимости. Наибольшее значение для РТК имели вирусы VEB и CMV.

Выводы

Развитие РТК сопровождается значительными биохимическими нарушениями, значительную роль в которых играют ДНК/РНК вирусы, длительно персистирующие в большинстве органов пациента, в первую очередь, в печени.

Характер биохимических сдвигов у пациентов с РТК указывает на одновременное нарушение большинства физиологических функций паренхиматозных органов, в которых одновременно формируются синдромы цитолиза, холестаза, иммунных и аутоиммунных нарушений, основную роль в которых принадлежит инфекционному (ДНК/РНК вирусов) и онкологическому процессам.

Среди широкого спектра ДНК/РНК вирусов, выявляемых при РТК, ведущая роль принадлежит наиболее часто верифицируемому в ткани

опухоли VEB и CMV.

Установленные признаки метаболических изменений в крови при вирус-ассоциированном РТК требуют проведения тщательного мониторинга инфекционного процесса на предмет применения противовирусной терапии и коррекции биохимических нарушений, способствующих прогрессированию основной патологии. Наиболее важными биохимическими маркерами при РТК являются показатели ферментов (АсАТ, АлАТ, ЩФ, ЛДГ, альфа-амилаза), билирубина, альбумина, микроэлементов (биогеенных – магний, фосфор, железо, кальций).

Список источников

1. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis // *Lancet Glob Health*. – 2016. – Vol. 4(9). – P. 9-16.
2. Bray F. J. Ferlay I., Soerjomataram R. L., Siegel L. A., Torre A. Jemal Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394-424. – DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Kim E. K. et al. Proteomic Analysis of Primary Colon Cancer and Synchronous Solitary Liver Metastasis // *Cancer Genomics Proteomics*. – 2019. – Vol. 16(6). – P. 583-592. – DOI: 10.21873/cgp.20161.
4. Riihimäki M., Hemminki A., Sundquist J., Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 15(6). – DOI: 10.1038/srep29765.
5. Океанов А. Е. и др.; под ред. Полякова С. Л. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010-2019 гг. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. – 2020. – 298 с.
6. Anwanwan D., Singh S. K., Singh S., Saikam V., Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. – 2020. – Vol. 1873(1). – 188314. – DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.188314.
7. Gür T., Demir H., Kotan M. Ç. Tumor markers and biochemical parameters in colon cancer patients before and after chemotherapy // *Asia Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2011. – Vol. 12(11). – P. 3147-3150.

8. Кузнецов О. Е., Цыркунов В. М. Ассоциации генетических вариантов генов и вирусной ДНК / РНК при раке печени и толстого кишечника // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2022. – Т. 21. – № 6. – С. 38-46.

9. Triviño-Ibáñez E. M. et al. Biomarkers associated with survival and favourable outcome of radioembolization with yttrium-90 glass microspheres for colon cancer liver metastases: Single centre experience // *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. – 2022. – Vol. 41(4). – P. 231-238. – DOI: 10.1016/j.remnie.2021.08.001.

10. Dik B., Coskun D., Er A. Protective Effect of Nerium oleander Distillate and Tarantula cubensis Alcoholic Extract on Cancer Biomarkers in Colon and Liver Tissues of Rats with Experimental Colon Cancer // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2022. – Vol. 22(10). – P. 1962-1969. – DOI: 10.2174/1871520621666210903120253.

11. Morson, B. C. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance // *Materia medica polona*. – 1981. – Vol. 13(2). – P. 85-92.

12. Кузнецов О. Е., Ляликов С. А. Лабораторные исследования в клинике: учебное пособие для СОП. – Изд. 2-е, стереотипное. – Санкт-Петербург: Лань, 2023. – 500 с.

References

1. Plummer, M. et al. (2016). Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*, 4(9), 9-16.
2. Bray, F. et al. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424, DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Kim, E. K. et al. (2019). Proteomic Analysis of Primary Colon Cancer and Synchronous Solitary Liver Metastasis. *Cancer Genomics Proteomics*, 16(6), 583-592, DOI: 10.21873/cgp.20161.
4. Riihimäki, M., Hemminki, A., Sundquist, J., Hemminki, K. (2016). Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific Reports*, 15(6), DOI: 10.1038/srep29765.
5. Okeanov, A. E. et al. (2020). Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data of the Belarusian cancer register for 2010-2019. Minsk: N. N. Alexandrov National cancer centre of Belarus, 298

p. (In Russian).

6. Anwanwan, D. et al. (2020). Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1873(1), 188314, DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.188314.

7. Gür, T., Demir, H., Kotan, M. Ç. (2011). Tumor markers and biochemical parameters in colon cancer patients before and after chemotherapy. *Asia Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12(11), 3147-3150.

8. Kuznecov, O. E., Tsyркunov, V. M. (2022). Associations of genetic variants of genes and viral DNA/RNA in liver and colon cancer. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 21(6), 38-46 (In Russian).

9. Triviño-Ibáñez, E. M. et al. (2022). Biomarkers associated with survival and favourable outcome of radioembolization with yttrium-90 glass microspheres for colon cancer liver metastases:

Single centre experience. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*, 41(4), 231-238, DOI: 10.1016/j.remnie.2021.08.001.

10. Dik, B., Coskun, D., Er, A. (2022). Protective Effect of Nerium oleander Distillate and Tarantula cubensis Alcoholic Extract on Cancer Biomarkers in Colon and Liver Tissues of Rats with Experimental Colon Cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 22(10), 1962-1969, DOI:10.2174/1871520621666210903120253.

11. Morson, B. C. (1981). Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Polish materia medica*, 13(2), 85-92.

12. Kuznecov, O. E., Lalikov, S. A. (2023). *Laboratornye issledovaniya v klinike: uchebnoe posobie dlya SOP. Izdanie vtroe, stereotipnoe*, Saint Petersburg: Lan', 500 p. (In Russian).

ВИРУСТЫҚ ТАСЫМАЛДАУ ФОНЫНДА ТОҚ ІШЕК ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕГІ ҚАННЫҢ БИОХИМИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ ӨЗГЕРУІ

О. Е. Кузнецов¹, В. М. Цыркунов²

¹ Беларусь Ұлттық Ғылым Академиясының биологиялық белсенді қосылыстар биохимиясы институты, Беларусь, Гродно

² Гродно мемлекеттік медицина университеті, Беларусь, Гродно

Аңдатпа

Өзектілігі. Қазіргі уақытта әлемде жыл сайын тоқ ішек қатерлі ісігінің миллионға жуық жаңа жағдайы тіркеледі, бұл пациенттердің жартысынан көбін өлімге әкеледі.

Зерттеудің мақсаты – тоқ ішек қатерлі ісігінде тұрақты ДНҚ / РНҚ вирустары бар науқастарда қанның биохимиялық көрсеткіштерінің өзгеруін анықтау.

Зерттеуге арналған материал қатерлі ісік диагнозы қойылған науқастардың қан сарысуының үлгілері болды. Зерттеу көрсеткендей, вирустық ДНҚ / РНҚ-мен ұзақ уақыт байланыста болған кезде тоқ ішекте тұрақты биохимиялық өзгерістер пайда болады, негізінен Эпштейн-Барр вирусы мен цитомегаловирустың ДНҚ-сы ұзақ уақыт сақталады. Зерттелетін адамдардың сарысуындағы ең динамикалық көрсеткіштер ферменттер, креатинин, билирубин, альбумин, триглицеридтер, гамма-глутамилтрансфераза, микроэлементтер және иммуноглобулиндер болды.

Нәтижелері. Жалпы алғанда, жалпы ақуыз, мочеви́на, холестерин, жоғары тығыздықтағы липопротеидтер және төмен тығыздықтағы липопротеидтер салыстырмалы түрде тұрақты болды. Биохимиялық параметрлердің вирустық ДНҚ-ға сенімді тәуелділігі анықталды: тоқ ішек қатерлі ісігі үшін Эпштейн-Барр вирусы мен цитомегаловирустың ДНҚ-сы ең маңызды болды.

Түйін сөздер: тоқ ішектің қатерлі ісігі, вирус, биохимиялық талдау, метаболизм.

DYNAMICS OF CHANGES IN BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS IN COLON CANCER AGAINST THE BACKGROUND OF VIRAL CARRIAGE

A. Kuzniatsov¹, V. Tsyркunov²

¹ Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Belarus, Grodno

² Grodno State Medical University, Belarus, Grodno

Abstract

Relevance. Currently, about one million new cases of colon cancer are registered annually in the world, which are the cause of death in half of patients.

The aim of the study was to determine changes in blood biochemical parameters in colon cancer in patients with persistent DNA / RNA viruses.

Materials and methods. The material for the study was blood serum samples from patients with an established diagnosis of cancer. The study shows that prolonged contact with viral DNA / RNA results in persistent biochemical changes in the large intestine, mainly with prolonged persistence of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus DNA. The most dynamic indicators in the serum of the subjects were enzymes, creatinine, bilirubin, albumin, triglycerides, gamma-glutamyltransferase, trace elements and immunoglobulins.

Results. Overall, the indicators of total protein, urea, cholesterol, high-density lipoproteins and low-density lipoproteins were relatively stable. Reliable dependences of biochemical parameters with the viral DNA present were established: the DNA of the Epstein-Barr virus and cytomegalovirus was of the greatest importance for colon cancer.

Keywords: colon cancer, virus, biochemical analysis, metabolism.

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Кузнецов Олег Евгеньевич – биология ғылымдарының кандидаты, доцент, «Беларусь ҰҒА биологиялық белсенді қосылыстар биохимиясы институты» МК директоры (Ан. ауд. Тызенгауза, 7, 230023, Гродно қ., Беларусь); e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1348-8688; телефон: +375296584135

Цыркунов Владимир Максимович – медицина ғылымдарының докторы, «Гродно мемлекеттік медициналық университеті» ББҰ жұқпалы аурулар кафедрасының профессоры; e-mail: tvml11@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9366-6789; телефон: +375293149405

ОБ АВТОРАХ

Кузнецов Олег Евгеньевич – кандидат биологических наук, доцент, директор ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» (пл. Ан. Тызенауза, 7, 230023, г. Гродно, Беларусь); e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1348-8688; телефон +375296584135

Цыркунов Владимир Максимович – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»; e-mail: tvml11@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9366-6789; телефон: +375293149405.

ABOUT AUTHORS

Kuzniatsov Oleg Evgenievich – Candidate of Biological Sciences, associate professor, director of the State Enterprise «Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus» (An. Tyzengauza Square, 7, 230023, Grodno, Belarus); e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1348-8688; phone: +375296584135

Tsyркunov Vladimir Maksimovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases of the Educational Institution «Grodno State Medical University»; e-mail: tvml11@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9366-6789; mobile: +375293149405



Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Гранта Президента Республики Беларусь.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Статья поступила: 25.04.2024.

Принята к публикации: 19.06.2024.

УДК 616.12-008.331.1-072:616.831:577.1
МРНТИ: 76.29.36

DOI: 10.24412/2790-1289-2024-2-20-32

ҚАЛАЛЫҚ ЖӘНЕ АУЫЛ ТҮРҒЫНДАРЫНДА БҮЙРЕК ҚЫЗМЕТІНІҢ БҰЗЫЛУЫНЫҢ ТАРАЛУЫН ЗЕРТТЕУ (АЛМАТЫ ОБЛЫСЫ ЖӘНЕ АЛМАТЫ ҚАЛАСЫНЫҢ МЫСАЛЫНДА)

М. К. Тундыбаева*, Г. А. Джунусбекова, С. Ф. Беркинбаев,

Д. М. Мухтарханова, Л. С. Багланова, С. Б. Самитова

«С. Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ

Қазақстан, Алматы

*Корреспондент автор

Андатпа

Мақсаты. Алматы қаласы мен Алматы облысының тұрғындарының арасында шумақтық сүзілу жылдамдығын анықтау деректері бойынша бүйрек қызметінің бұзылуының таралуын зерттеу.

Материалдар мен әдістер. 18 бен 69 жас аралығындағы 1575 ересек адам зерттелді, шумақтық сүзілу жылдамдығын анықтау СКD-EPI формуласы бойынша жынысты, пациенттің жасын және қан сарысуындағы креатинин концентрациясын қамтумен жүргізілді, сонымен қатар талдауға жыныстық жас, әлеуметтік сипаттамалар, сондай-ақ жүрек-қан тамырлар қауіпінің факторлары енгізілді: жалпы холестериннің артуы; төмен тығыздықтағы липопротеидтер; жоғары тығыздықтағы липопротеидтер, триглицеридтер; іштің семіздік дәрежесін, аш қарынға плазмадағы глюкоза анықталды.

Нәтижелері. Шумақтық сүзілу жылдамдығы 1553 респондентте бағаланды, бұл бақылау жағдайының 97,2% құрады, зерттелетін популяция бойынша жалпы шумақтық сүзілу функциясының орташа мәні $101,9 \pm 18,2$ мл/мин/1,73 м², жоғары/онтайлы шумақтық сүзілу жылдамдығы бар адамдар (76,7%) және шумақтық сүзілу жылдамдығы төмендеген адамдар (23,2%), бүйрек қызметі бұзылған респонденттер арасында ШСЖ деректері бойынша Алматы қаласы мен облыста тұратын әйелдер (90%), егде жастағы адамдар (37,1%), қала тұрғындары (72,3%), сондай-ақ абдоминалдық семіздік (75%) және жоғары дәрежелі артериялық гипертония (25,88%) зардап шегетін респонденттер жиі кездесті.

Қорытынды. Алматы қаласы мен Алматы облысының тұрғындары арасында СКD-EPI, KDIGO, 2024 формуласы бойынша анықталған шумақтық сүзілу жылдамдығы бойынша анықталған бүйрек қызметін бағалау кезінде респонденттердің 23,2% төмендеген ренальды функциясы анықталды, бұл ретте осы зерттеу топта әйел жынысты, егде жас (60-69 жас) адамдар, қала тұрғындары жиі кездесті, кардиометаболикалық қауіп факторларының ішінде абдоминалды семіздік, артериялық гипертонияның жоғары дәрежесі маңызды болды.

Түйін сөздер: шумақтық сүзілу жылдамдығы, бүйрек қызметінің бұзылуы, Алматы, Алматы облысы.