

<https://doi.org/10.56598/2957-6377-2023-2-7-23-27>

УДК: 61:57.086; 616-006

МРНТИ 76.03.33; 76.29.49

Краткий обзор

Перспективы изучения взаимосвязи уровней маркеров повреждения энтероцитов и внеклеточных нейтрофильных ловушек при осложненном операбельном колоректальном раке

Нұралы Ш.С.¹, Шакеев К.Т.², Пономарева О.А.³, Жумакаев Ас. М.⁴

¹ Докторант 1 года обучения по специальности «Медицина», Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан.
E-mail: nuraly@qmu.kz

² Профессор кафедры хирургических болезней, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан.
E-mail: Kara3007@mail.ru

³ Заведующая кафедрой биомедицины, Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан.
E-mail: Ponomareva@qmu.kz

⁴ Заведующий отделением абдоминальной хирургии и онкохирургии, Многопрофильная Больница №3 города Караганды, Караганда, Казахстан. E-mail: Assylbek_001@mail.ru

Резюме

Колоректальный рак является одной из частых в структуре онкологических заболеваний, как в Республике Казахстан, так и по всему миру, занимая 3-4 место по распространенности.

Цель работы: оценить перспективность изучения взаимосвязи уровней маркеров повреждения энтероцитов и внеклеточных нейтрофильных ловушек при осложненном операбельном колоректальном раке.

Определение нейтрофильных ловушек, повышение уровней которых коррелирует с течением колоректального рака может потенциально указывать на риск возникновения послеоперационных осложнений. Стоит указать, что на данный момент настоящая методика не отработана и результаты мало изучены, что позволяет судить о возможностях дальнейших научных разработок в данной области.

Ключевые слова: колоректальный рак, биомаркеры воспаления, маркеры повреждения энтероцитов, осложнение, внеклеточные нейтрофильные ловушки.

Corresponding author: Nuraly Shyngys, 1st year doctoral student in the specialty "Medicine", Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan.
Postal code: 100000
Address: Kazakhstan, Karaganda, Gogol str., 40
Phone: +7 (7212) 50-39-30
E-mail: nuraly@qmu.kz

Oncology.kz 2023; 2 (7): 23-27
Received: 18-02-2023
Accepted: 14-03-2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Колоректальный рак (КРР) является одной из частых в структуре онкологических заболеваний, как в Республике Казахстан, так и по всему миру, занимая 3-4 место по распространенности. КРР занимает до 10% от общего числа выявляемых злокачественных новообразований при этом, смертность от данной локализации опухолей занимает 2 место по всему миру (уступая по данным показателям лишь раку молочной железы и раку легких) [1-4].

Важным аспектом лечения при КРР является проведение радикальных операций, как правило, включающих в себя резекцию пораженного участка органа с лимфодиссекцией, однако отмечается высокая частота послеоперационных осложнений (до 35%), что диктует разработку их более эффективную профилактику. На современном этапе клинической медицины внедряется диагностический метод определения уровня биомаркеров в крови, однако эффективность и перспективность его требует дальнейшего исследования [5-7].

Таким образом, оценка уровня биомаркеров крови, таких как СРБ, ПКТ, CD64 рост лейкоцитов и нейтрофилов и др. является одним из перспективных способов диагностики осложнений после хирургического вмешательства КРР. Эти биомаркеры

Методология

Произведен обзор научной литературы по заданной теме. При проведении поиска литературы были использованы следующие ключевые слова: <колоректальный рак>, <биомаркеры воспаления>,

Осложнения операбельного колоректального рака

В результате поздней диагностики заболевания значительное число пациентов поступает в клинику с осложненными формами КРР. К наиболее частым осложнениям относят обтурационную толстокишечную непроходимость, параканкротные гнойно-воспалительные осложнения (толстокишечными и параректальными свищами, паракольными абсцессами), перфорация и кровотечение, а также инвазию опухоли в соседние органы и анатомические образования (мочевой пузырь, сегменты тонкой и толстой кишки, влагалище и т.д.) [5,8]. Частота встречаемости указанных видов осложнений отличаются от ситуации, запущенности самого процесса. На возникновение какого-либо вида осложнения и ее прогрессирования влияет ряд факторов, таких как локализация, анатомические формы и стадии опухолевого процесса.

По данным доступной литературы наиболее частыми осложнениями КРР являются обтурационная кишечная непроходимость (20-85,5%), перфорация кишки на фоне распада опухоли (0,39-18%), кровотечение (0,78-14,7%), прорастание опухоли в соседние органы и ткани (1,5-44,2%), перифокальные гнойно-воспалительные процессы (5-29,9%) [9,10]. Обтурационная кишечная непроходимость является одним из частых осложнений рака толстой кишки. Она развивается у 26,4-69% больных колоректальным раком [5-10].

В большинстве случаев пациенты с обтурационным илеусом – лица пожилого и старческого возраста со значительным «букетом» сопутствующих заболеваний (нередко, в стадии декомпенсации).

помогут идентифицировать пациентов с высокой вероятностью инфекционных осложнений, так как являются прямым показанием для более раннего проведения дополнительных методов диагностики осложнений [8,9].

Однако, результаты проведенных многочисленных исследований по оценке и изучению уровня перечисленных биомаркеров воспаления и их роли в возникновении осложнений КРР весьма противоречивые, и вопрос о роли данных вышеуказанных биомаркеров в диагностике послеоперационных инфекций у пациентов с КРР все еще остается открытым [9-10, 18-23].

Интерес к различным биомаркерам воспаления, таким как маркеры проницаемости кишечной стенки и внеклеточные нейтрофильные ловушки растет из года в год, так же, как и к проблеме эффективных методов предупреждения послеоперационных осложнений у пациентов с КРР.

Цель работы: оценить перспективность изучения взаимосвязи уровней маркеров повреждения энтероцитов и внеклеточных нейтрофильных ловушек при осложненном операбельном колоректальном раке.

<маркеры повреждения энтероцитов>, <маркеры повреждения энтероцитов>, <внеклеточные нейтрофильные ловушки> с использованием баз Pubmed, и Google Scholar.

Около половины всех наблюдений представляют случаи заболевания в запущенной стадии. По данным доступной литературы, послеоперационная летальность достигает осложненного КРР достигает до 46,5% [8-10].

Факторы, влияющие на возникновение осложнений колоректального рака

Одним из важнейших факторов влияющих на возникновение осложнений являются инфекционно-воспалительные изменения в зоне вмешательства, ассоциированные с транслокацией кишечной микрофлоры. На наличие транслокации может указать широкий спектр биомаркеров, которые можно разделить на непосредственно маркеры бактериальной транслокации, связанные с детекцией различных антигенов и следов генома патогенных микроорганизмов, и маркеры повреждения энтероцитов. Последние указывают на патогенетическое звено механизма бактериальной транслокации (нарушение барьерной функции кишечной стенки) и могут быть использованы в качестве метода ранней диагностики инфекционно-воспалительных осложнений [].

Зонулин – аналог токсина холерного вибриона ZOT (Zonula occludens toxin), участвует в функционировании плотных контактов между клетками эпителия слизистой кишечника. Он связывается со своим рецептором (ZR) на поверхности эпителия и усиливает каскад реакций, приводящих к расширению межклеточных контактов и увеличению проницаемости кишечника.

Зонулин позволяет модулировать барьер кишечной стенки путем разобщения межклеточных связей энтероцитов, что характеризует раннюю фазу инфекционных осложнений. Данный белок вовлечен в локальную иммунную сеть кишечника, и его дисрегуляция может провоцировать патогенез инфекционных осложнений. Зонулин селективно повышает проницаемость кишечного барьера, и повышение его уровня в крови, как правило, индуцировано определенными патогенными микроорганизмами кишечной микробиоты, что связывает роль этого белка как важное звено в цепи между изменениями кишечной микрофлоры и функции барьерной функции кишечной стенки [16-20].

Белок, связывающий жирные кислоты кишечного типа (FABP2, I-FABP) является одним из внутриклеточных белков и принимает участие в транспортировке и метаболизме длинноцепочечных жирных кислот. Семейство белков FABP обладает хорошими диагностическими характеристиками: 1) растворимы в цитоплазме; 2) высоко специфичны к ткани, из которой происходят; 3) содержатся в клетке в высокой концентрации; 4) имеют низкую молекулярную массу (15 кДа) [18,19].

Эти характеристики позволяют использовать появление данного маркера в периферической крови в качестве чувствительного и специфичного маркера повреждения ткани. Установлена связь наличия роли данного белка в канцерогенезе значительного ряда различного рода опухолей, в том числе и колоректального рака, помимо этого, результаты

Выводы

Определение нейтрофильных ловушек, повышение уровней которых коррелирует с течением КРР может потенциально указывать на риск возникновения послеоперационных осложнений. Стоит указать, что на данный момент настоящая методика не отработана и результаты мало изучены, что позволяет судить о возможностях дальнейших научных разработок в данной области.

Однако в ходе анализа статей и обзоров было найдено весьма ограниченное количество работ по изучению корреляции уровней данных биомаркеров

последних исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи повышения уровня I-FABP и степени повреждения тонкой кишки как воспалительного, так и ишемического характера, при таких заболеваниях как мезентериальный тромбоз и кишечная непроходимость [20-23]. Также накоплены достаточно убедительные данные о том, что данный маркер может использоваться как маркер послеоперационных осложнений при вмешательствах на толстой кишке при КРР [23-27].

Вполне возможно, что воспаление может генерировать многочисленные факторы роста и хемоаттрактанты, которые способствуют пролиферации, адгезии и миграции раковых клеток. Во время врожденного иммунного ответа нейтрофилы играют ключевую роль, напрямую поглощая вторгшиеся патогены или высвобождая антимикробные агенты для их уничтожения. В дополнение к фагоцитозу нейтрофилы могут образовывать липкие сетчатые структуры деконденсированных хроматиновых филаментов, украшенных гистонами и белками нейтрофильных гранул, известных как внеклеточные нейтрофильные ловушки (NET). В ходе анализа литературы собраны данные что NET участвуют в процессе канцерогенеза и метастазировании [29,30]. Рецидив и метастазирование могут быть связаны с образованием NET в результате периоперационного системного воспаления, такого как сепсис или образование NET на месте операционных ран [30-34].

у пациентов с колоректальным раком и взаимосвязью их уровней с послеоперационными инфекционно-воспалительными осложнениями, что приводит нас к выводу о перспективности данных методов в качестве ранних маркеров возникновения послеоперационных осложнений при операциях у пациентов с колоректальным раком, что может сказываться не только на течении послеоперационного периода, но и коррелирует с дальнейшим прогнозом заболевания.

Литература

1. Хожжаев А.А., Кайдарова, Д.Р., Джакипбаева А.К., Смагулова К.К. и др. Эпидемиология колоректального рака в Республике Казахстан // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2021. – №3. – С. 9-14. [[Google Scholar](#)]
2. Hozhaev A.A., Kajdarova, D.R., Dzhakipbaeva A.K., Smagulova K.K. i dr. *Jepidemiologija kolorektal'nogo raka v Respublike Kazakhstan (Epidemiology of colorectal cancer in the Republic of Kazakhstan) [in Russian]*. *Onkologija i radiologija Kazahstana*. 2021; 3: 9-14. [[Google Scholar](#)]
3. Федоров В.Э., Поделякин К.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака // *Медицинский альманах*. – 2017. – № 4 (49). – С. 145-148. [[Google Scholar](#)]
4. Fedorov V.E., Podeljakin K.A. *Jepidemiologicheskie aspekty kolorektal'nogo raka (Epidemiological aspects of colorectal cancer) [in Russian]*. *Medicinskij al'manah*. 2017; 4 (49): 145-148. [[Google Scholar](#)]
5. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M. et al. *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021; 71(3): 209-249. [[Crossref](#)]
6. Arnol M., Sierra M. S., Laversanne M., Soerjomataram I., et al. *Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality*. *Gut*, 2017; 66(4): 683-691. [[Crossref](#)]
7. Zhang L., Cao F., Zhang G., Sh L., Chen S., et al. *Trends in and predictions of colorectal cancer incidence and mortality in China from 1990 to 2025*. *Frontiers in Oncology*, 2019; 9: 98. [[Crossref](#)]
8. Hashiguchi Y., Muro K., Saito Y., Ito Y., et al. *Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer*. *International journal of clinical oncology*, 2020; 25: 1-42. [[Crossref](#)]
9. Matsuda T., Yamashita K., Hasegawa H., Oshikiri T., et al. *Recent updates in the surgical treatment of colorectal cancer*. *Annals of gastroenterological surgery*, 2018; 2(2): 129-136. [[Crossref](#)]

8. Kerin Povšič M., Ihan A., Beovič B. Post-Operative Infection Is an Independent Risk Factor for Worse Long-Term Survival after Colorectal Cancer Surgery. *Surgical Infections*. 2016; 17(6): 700-712. [\[Crossref\]](#)
9. Kashimura N., Kusachi S., Konishi T., Shimizu J., et al. Impact of surgical site infection after colorectal surgery on hospital stay and medical expenditure in Japan. *Surgery Today*. 2012; 42(7):639-645. [\[Crossref\]](#)
10. Ishmael F.T., Stellato C. Principles and applications of polymerase chain reaction: Basic science for the practicing physician. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008; 101(4): 437-443. [\[Crossref\]](#)
11. Edmiston C.E., Ledebor N.A., Buchan B.W., Spencer M., et al. Is Staphylococcal Screening and Suppression an Effective Interventional Strategy for Reduction of Surgical Site Infection? *Surgical Infections*. 2016; 17(2):158-166. [\[Crossref\]](#)
12. Shinagawa T., Tanaka T., Nozawa H., Emoto S., et al. Comparison of the guidelines for colorectal cancer in Japan, the USA and Europe. *Annals of gastroenterological surgery*, 2018; 2(1): 6-12. [\[Crossref\]](#)
13. Le M.T.G., Chiu C.C., Wang C.C., Chang C.N., et al. Trends and outcomes of surgical treatment for colorectal cancer between 2004 and 2012-an analysis using national inpatient database. *Scientific reports*, 2017; 7(1): 2006. [\[Crossref\]](#)
14. Kirchoff P., Clavien P.A., Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient safety in surgery*, 2010; 4(1): 1-13. [\[Crossref\]](#)
15. Sammour T., Kahokehr A., Srinivasa S., Bissett I.P., Hill A.G. Laparoscopic colorectal surgery is associated with a higher intraoperative complication rate than open surgery. *Annals of surgery*, 2011; 253(1): 35-43. [\[Crossref\]](#)
16. Manilich E., Vogel J. D., Kiran R. P., Church J. M., Seyidova-Khoshknabi D., Remzi F.H. Key factors associated with postoperative complications in patients undergoing colorectal surgery. *Diseases of the colon & rectum*, 2013; 56(1): 64-71. [\[Crossref\]](#)
17. Pallan A., Dedelaite M., Mirajkar N., Newman P.A., et al. Postoperative complications of colorectal cancer. *Clinical radiology*, 2021; 76(12): 896-907. [\[Crossref\]](#)
18. Law W.L., Choi H.K., Lee Y.M., Ho J.W. The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*, 2007; 14: 2559-2566. [\[Crossref\]](#)
19. Brown S.R., Mathew R., Keding A., Marshall H.C., et al. The impact of postoperative complications on long-term quality of life after curative colorectal cancer surgery. *Annals of surgery*, 2014; 259(5): 916-923. [\[Crossref\]](#)
20. Cienfuegos J. A., Baixauli J., Beorlegui C., Ortega P. M., et al. The impact of major postoperative complications on long-term outcomes following curative resection of colon cancer. *International Journal of Surgery*, 2018; 52: 303-308. [\[Crossref\]](#)
21. Reisinger K. W., Poeze M., Hulsewé K. W., van Acker B. A., et al. Accurate prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery using plasma markers for intestinal damage and inflammation. *Journal of the American College of Surgeons*, 2014; 219(4): 744-751. [\[Crossref\]](#)
22. Li Z. H., Huang M. J., Zhan X. W., Wang L., et al. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*, 2013; 97(1): 117-126. [\[Crossref\]](#)
23. Yang Y., Xia Y., Chen H., Hong L., et al. The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: short-term outcomes of a randomized controlled trial. *Oncotarget*, 2016; 7(7): 8432. [\[Crossref\]](#)
24. Ahmadi A.R., Sadeghian M., Alipour M., Taher S.A., et al. The effects of probiotic/synbiotic on serum level of zonulin as a biomarker of intestinal permeability: A systematic review and meta-analysis. *Iranian Journal of Public Health*, 2020; 49(7): 1222. [\[Crossref\]](#)
25. Schroeder F., Jolly C.A., Cho T.H., Frolov A. Fatty acid binding protein isoforms: structure and function. *Chemistry and Physics of Lipids*, 1998; 92(1): 1-25. [\[Crossref\]](#)
26. Amiri M., Yousefnia S., Forootan F. S., Peymani M., et al. Diverse roles of fatty acid binding proteins (FABPs) in development and pathogenesis of cancers. *Gene*, 2018; 676: 171-183. [\[Crossref\]](#)
27. Gollin G., Marks C., Marks W. H. Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. *Surgery*, 1993; 113; 5: 545-551. [\[Crossref\]](#)
28. Cronk D. R., Houseworth T. P., Cuadrado D. G., Herbert G. S., et al. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction. *Current surgery*. 2006; 63(5): 322-325. [\[Crossref\]](#)
29. Kanda T., Fujii H., Tani T., Murakami H., et al. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology*. 1996; 110(2): 339-343. [\[Crossref\]](#)
30. Hyšple R., Tichá A., Kaška M., Žaloudková L., et al. Markers of perioperative bowel complications in colorectal surgery patients. *Disease Markers*, 2015. [\[Crossref\]](#)
31. Plat V. D., Derix J. P. M., Jongen A.C., Nielsen K., et al. Diagnostic accuracy of urinary intestinal fatty acid binding protein in detecting colorectal anastomotic leakage. *Techniques in coloproctology*, 2020; 24: 449-454. [\[Crossref\]](#)
32. Coffelt S. B., Wellenstein M. D., de Visser K. E. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nature Reviews Cancer*, 2016; 16(7): 431-446. [\[Crossref\]](#)
33. Park J., Wysock R. W., Amoozgar Z., Maiorino L., et al. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps. *Science translational medicine*, 2016; 8(361): 361ra138-361ra138. [\[Crossref\]](#)
34. Eustache J.H., Tohme S., Milete S., Rayes R.F., et al. Casting A Wide Net On Surgery: The Central Role of Neutrophil Extracellular Traps. *Ann Surg*. 2020; 272(2): 77-283. [\[Crossref\]](#)

Тоқ ішектің күрделі резекцияланатын қатерлі ісігіндегі энтероциттердің зақымдану маркерлері мен жасушадан тыс нейтрофилді тұзақтардың деңгейлері арасындағы байланысты зерттеу перспективалары

Нұралы Ш.С. ¹, Шакеев К.Т. ², Пономарева О.А. ³, Жумакаев Ас. М. ⁴

¹ «Медицина» мамандығы бойынша 1 курс докторанты, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: nuraly@qmu.kz

² Хирургиялық аурулар кафедрасының профессоры, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: Kara3007@mail.ru

³ Биомедицина кафедрасының меңгерушісі, Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: Ponomareva@qmu.kz

⁴ Абдоминальды хирургия және онкохирургия бөлімшесінің меңгерушісі, Қарағанды қаласының №3 көпсалалы ауруханасы, Қарағанды, Қазақстан. E-mail: Assylbek_001@mail.ru

Түйіндеме

Тоқ ішектің қатерлі ісігі дүние жүзінде де, Қазақстан Республикасында да онкологиялық аурулардың құрылымында жиі кездесетіндердің бірі, ал таралу деңгейі бойынша 3-4 орында болып табылады.

Жұмыстың мақсаты: асқынған резекциялық тоқ ішектің қатерлі ісігі кезінде энтероциттердің зақымдану маркерлері мен жасушадан тыс нейтрофилді тұзақтардың деңгейлері арасындағы байланысты зерттеу перспективаларын бағалау.

Нейтрофилді тұзақтарды анықтау, олардың көбеюі тоқ ішектің қатерлі ісігінің ағымымен байланысты, отадан кейінгі асқынулардың ықтимал қаупін көрсетуі мүмкін. Қазіргі уақытта бұл әдістеме әзірленбеген және нәтижелер аз зерттелген, яғни осы бағытта әрі қарай ғылыми әзірлемелерді құрастырудың қажеттілігін бағалауға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: тоқ ішектің қатерлі ісігі, қабыну биомаркерлері, энтероциттердің зақымдану маркерлері, асқынулар, жасушадан тыс нейтрофилді тұзақтар.

Prospects for Studying the Relationship Between Levels of Enterocyte Damage Markers and Extracellular Neutrophil Traps in Complicated Resectable Colorectal Cancer

Nuraly Shyngys ¹, Shakeyev Kairat ², Ponomareva Olga ³, Zhumakayev Asylbek ⁴

¹ 1st year doctoral student in the specialty "Medicine", Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: nuraly@qmu.kz

² Professor of the Department of Surgical Diseases, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: Kara3007@mail.ru

³ Head of the Department of Biomedicine, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: Ponomareva@qmu.kz

⁴ Head of the Department of Abdominal Surgery and Oncosurgery, Multidisciplinary Hospital No. 3 of the city of Karaganda, Karaganda, Kazakhstan. E-mail: Assylbek_001@mail.ru

Abstract

Colorectal cancer is one of the most frequent in the structure of oncological diseases, both in the Republic of Kazakhstan and around the world, ranking 3-4 in terms of prevalence.

The purpose of this work: to assess the prospects of studying the relationship between the levels of enterocyte damage markers and extracellular neutrophil traps in complicated resectable colorectal cancer.

Determination of neutrophil traps, the increase of which correlates with the course of colorectal cancer, may potentially indicate the risk of postoperative complications. It is worth pointing out that at the moment this technique has not been worked out and the results are little studied, which makes it possible to judge the possibilities of further scientific developments in this area.

Key words: colorectal cancer, inflammatory biomarkers, enterocyte damage markers, complication, extracellular neutrophil traps.