

# АССОЦИАЦИЯ АКТИВНОСТИ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ С ЧАСТОТОЙ ВЫЯВЛЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПРИ СКРИНИНГЕ

**Ж.М. АМАНКУЛОВ<sup>1-3</sup>**

<sup>1</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>Диагностический центр «Orhun Medical», Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Повышенная активность естественных или натуральных клеток-киллеров (НК-клеток) связана со снижением риска развития колоректального рака (КРР). В ранее опубликованных результатах исследований изучалась связь НК-клеток и распространенности КРР у лиц с высоким риском развития рака.

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь активности НК-клеток с частотой выявления прогрессирующих аденом (ПА) и КРР в популяции со средним риском развития рака.

**Методы:** Активность НК-клеток оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА) крови у участников среднего риска образования КРР. Уровень НК-клеток ниже 200 пг/мл определялся как патологический. Информативность диагностического теста на определение активности НК-клеток оценивалась с помощью таких показателей, как чувствительность, специфичность, отрицательная и положительная прогностическая ценность, индекс клинической полезности. Коэффициент вероятности развития КРР рассчитывали с помощью логистической регрессии.

**Результаты:** Активность НК-клеток оценена у 354 лиц среднего риска (средний возраст – 59 лет; 36% – мужчины). Диагностическая точность теста на определение НК-клеток для КРР и ПА составила 76% и 72%, соответственно, а отрицательное предиктивное значение – 96%. Тест на определение НК-клеток продемонстрировал хороший отрицательный индекс клинической полезности для КРР и ПА (0,66 и 0,74, соответственно). У лиц с низким уровнем НК-клеток вероятность выявления КРР была в 7 раз выше (95%ДИ 2,3-20,3;  $p < 0,001$ ). Уровень НК-клеток был выше у мужчин по сравнению с женщинами (549 пг/мл против 500 пг/мл) и ниже у курильщиков (412 пг/мл против 544 пг/мл), у лиц, не занимающихся спортом (413 пг/мл против 654 пг/мл), у лиц, злоупотребляющих алкоголем (389 пг/мл против 476 пг/мл).

**Заключение:** Исследование показывает, что высокий уровень НК-клеток обладает потенциальной возможностью исключать КРР и ПА у лиц со средним риском развития рака.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, скрининг, аденома, натуральные киллеры.

**Введение:** Естественные или натуральные клетки-киллеры (НК-клетки) являются отдельной группой лимфоцитов врожденного иммунитета, которые известны своей цитолитической функцией и защищают организм человека от инфекции и злокачественных клеток [1]. Ингибирующие рецепторы, экспрессированные на поверхности НК-клеток, позволяют им дифференцировать здоровые клетки организма от пораженных [2] и повышают цитотоксичность НК-клеток против клеток-мишеней [3, 4], что позволяет им эффективно бороться с ростом и распространением опухолевых клеток.

Низкий уровень НК-клеток приводит к повышенному риску развития рака [5], в то время как высокий уровень НК-клеток крови связан со снижением риска развития рака. Ранее проведенные исследования показали, что НК-клетки могут быть использованы в качестве прогностического маркера при различных злокачественных процессах. Так, по мере трансформации доброкачественной аденомы толстой кишки в рак толстой кишки отмечается постепенное снижение уровня НК-клеток [6]. При уровне НК-клеток ниже 200 пг/мл было отмечено 10-кратное повышение риска выявления КРР [7].

На сегодняшний день авторам не удалось обнаружить данных об использовании теста на определение активности НК-клеток у населения со средним риском развития КРР.

Таким образом, цель исследования – изучить взаимосвязь активности НК-клеток с частотой выявления прогрессирующих аденом (ПА) и КРР в популяции со средним риском развития рака.

### **Материалы и методы:**

#### *Объект исследования*

В исследовании участвовали лица в возрасте 45-75 лет со средним риском развития рака, прошедшие скрининг КРР с применением КТ колонографии в качестве первичного метода скрининга в рамках нашего предыдущего научного исследования [8]. К группе со средним риском развития КРР относились лица, не имеющие факторов риска, таких как: персональный/семейный анамнез колоректальной неоплазии и воспалительных заболеваний кишечника, наличие наследственных синдромов, связанных с КРР, диабет II типа и др.

Критерии исключения: (1) перенесенный острый воспалительный процесс в течение 4 недель или хронические заболевания, такие как вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита В или С, (2) наличие злокачественных заболеваний в анамнезе, (3) использование лекарств, которые могут повлиять на функцию НК-клеток, например, иммуносупрессивные препараты, терапевтические иммуноглобулины, метилпреднизолон, антикоагулянты и т.д. [9-11].

#### *Дизайн исследования*

Проведено проспективное перекрестное обсервационное исследование. Исследование было

одобрено локальным этическим комитетом при Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). Все участники подписали добровольное информированное согласие.

В день проведения КТ колонографии отбирали 1 мл венозной крови в пробирку NK Vue (ATGen, Южная Корея) с использованием стандартного антекубитального подхода. Определение активности

НК-клеток проводили в соответствии с ранее описанным установленным методом [12]. Во время теста образец крови стимулировали цитокином. В результате НК-клетки выделяли интерферон-гамма, который впоследствии определяли количественно с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (рисунок 1). Был установлен диапазон 24,5-2500 пг/мл; уровень НК-клеток ниже 200 пг/мл считался патологическим.

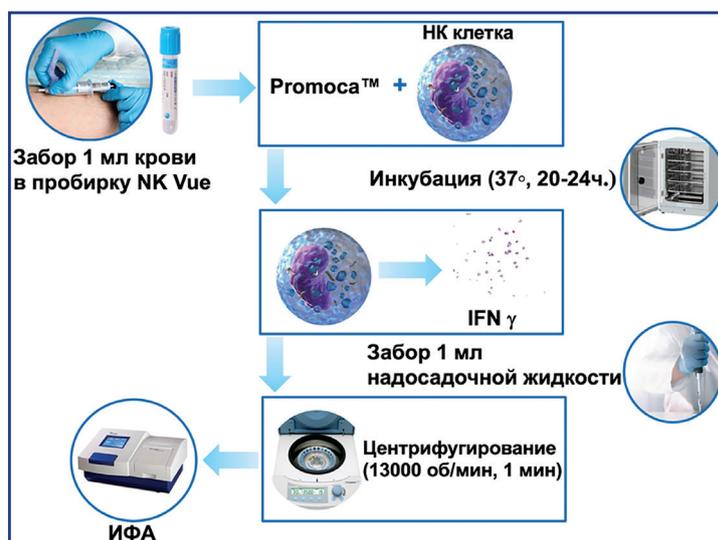


Рисунок 1 – Этапы проведения ИФА на определение активности НК-клеток

Все участники прошли КТ-колонографию, результаты которой классифицировали в соответствии с категориями системы интерпретации КТ-колонографии (C-RADS) [13]. Колоноскопию и гистопатологическую оценку проводили в соответствии со стандартными методами [14]. По результатам гистопатологии поражения толстой кишки классифицировали как карциному, зубчатые или аденоматозные полипы. Аденомы более 10 мм и/или содержащие 25% и более ворсинчатого компонента и/или с выраженной дисплазией классифицировали как ПА.

#### Анализ данных

Показатели наличия НК-клеток оценивали для групп участников с аденомой толстой кишки и КРР. Информативность теста НК-клеток оценивали с помощью основных статистических показателей, таких как чувствительность, специфичность, отрицательная и положительная прогностическая ценность, отношение правдоподобия, общая точность теста, индекс клинической полезности и другие. Для определения оптимального значения отсечки НК-клеток была построена ROC-кривая. Корреляционный анализ Пирсона использовали для определения связи между активностью НК-клеток и социально-демографическими и медицинскими характеристиками участников. Результаты считались статистически значимыми при значении  $p$  менее 0,05. Все статистические анализы проводили с использованием программного обеспечения SPSS.

**Результаты:** В настоящее исследование были включены 354 бессимптомных лица со средним риском развития, прошедших колоректальный скрининг с применением КТ колонографии в качестве первичного метода скрининга. Средний возраст обследуемых составил 59 лет.

Было выявлено 10 случаев КРР и 32 случая ПА. Кроме того, было выявлено 6 случаев острого/подострого колита. По результатам колоноскопии и гистологического исследования участники были разделены на четыре группы: (1) контроль, (2) аденома толстой кишки, (3) колит и (4) КРР.

При качественной оценке медиана активности НК-клеток составила 549 пг/мл у мужчин и 500 пг/мл у женщин. Медиана НК-клеток была выше у некурящих (544 пг/мл против 412 пг/мл) и у физически активных участников (654 пг/мл против 413 пг/мл у физически неактивных). У злоупотребляющих алкоголем уровень активности НК-клеток составил 389 пг/мл, в то время как у непьющих – 476 пг/мл.

Как показано в таблице 1, у лиц с низким уровнем НК-клеток вероятность диагностирования КРР была в 7 раз выше, чем у лиц с более высоким уровнем НК-клеток ( $p < 0,001$ ). Наиболее значительные различия распространенности КРР в зависимости от наличия НК-клеток наблюдались у женщин: вероятность выявления КРР в 23 раза выше по сравнению с мужчинами.

Таблица 1 – Частота выявления КРР в зависимости от уровня активности НК-клеток

	Активность НК-клеток $\leq 200$ пг/мл			Активность НК-клеток $\geq 201$ пг/мл		
	NN	ОШ [95% ДИ]	$p$	NN	ОШ [95% ДИ]	$p$
Мужчины	35	3 [0,7-12]	0,15	93	0,4 [0,1-1,5]	0,15
Женщины	58	23 [2,8-191]	0,004	168	0,04 [0,01-0,4]	0,21
Оба пола	93	7 [2-20,3]	$< 0,001$	261	0,2 [0,05-0,4]	0,06

Медиана активности НК-клеток у пациентов с КРР составила 140 пг/мл, у пациентов с ПА толстой кишки – 392 пг/мл. В контрольной группе уровень НК-клеток был выше по сравнению с другими группами: медиана – 545 пг/мл,  $p < 0,05$  (рисунок 2).

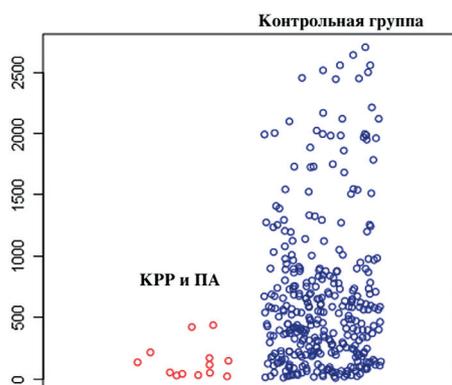


Рисунок 2 – Уровень активности НК-клеток

В настоящем исследовании максимальный индекс Юдена (0,693) был достигнут при уровне НК-клеток 200 пг/мл. Частота ложноотрицательных результатов теста в диагностике КРР при данном значении составила 13%.

Чувствительность теста для выявления КРР была значительно выше, чем для ПА (71% против 21%). Точность теста НК-клеток для выявления КРР составила 76%, при чувствительности 71% и специфичности 76%. Точность теста в диагностике ПА составила 72%. Отрицательная прогностическая ценность теста была высокой для групп КРР и ПА – 99% и 98%, соответственно (таблица 2).

Тест на определение активности НК-клеток продемонстрировал хорошую клиническую полезность для исключения ПА и КРР с отрицательным индексом клинической полезности (CUI-) 0,7 и 0,6, соответственно, в то время как положительный CUI был очень низким – 0,05 [95% ДИ 0,02-0,1] против 0,01 [95% ДИ 0-0,1] для ПА и КРР, соответственно.

**Таблица 2 – Диагностическая ценность теста на определение активности НК-клеток в диагностике колоректальных неоплазий**

Показатели	КРР		ПА	
	Значение 95% ДИ		Значение 95% ДИ	
Чувствительность	71%	[42-91,6]	21%	[8-39,7]
Специфичность	76%	[70,7-80]	73%	[68-78]
Позитивное ОП	2,9	[2,0-4,3]	1,1	[0,4-1,6]
Негативное ОП	0,4	[0,2-0,9]	1,1	[0,9-1,3]
ППЗ	7,8%	[5,5-11]	1,3%	[0,6-2,7]
НПЗ	99%	[98-99,5]	98%	[98-98,5]
Точность	76%	[71-79,9]	72%	[67-77]
Распространенность	2,8%		1,7%	

**Обсуждение:** В данном исследовании впервые была оценена связь уровня активности НК-клеток с распространенностью КРР и ПА в популяции со средним риском развития рака. Тест НК-клеток показал хорошую диагностическую точность в выявлении КРР и ПА, однако чувствительность и специфичность были ниже, чем в ранее опубликованных исследованиях [7]. В частности, в канадском исследовании, в котором участвовали лица с высоким риском КРР, тест на активность НК-клеток показал чувствительность 87% и специфичность 64% в диагностике КРР.

Низкая чувствительность теста в выявлении ПА и очень низкие положительные значения CUI как для КРР, так и для ПА ограничивают клиническую полезность данного теста в качестве первичного метода скрининга КРР и ПА. Однако высокое негативное предиктивное значение теста при обеих патологиях предполагает его потенциальную способность исключить заболевание у лиц со средним риском развития КРР.

Настоящее исследование показало, что вероятность возникновения рака толстой кишки очень низка в популяции среднего риска, если уровень НК-клеток выше 200 пг/мл. Риск возникновения злокачественных новообразований толстой кишки в 7 раз выше у участников с активностью НК-клеток ниже 200 пг/мл. Ранее было показано, что у лиц с низким уровнем НК-клеток риск диагностирования КРР был в 10 раз выше, чем у тех, кто имел активность НК-клеток выше 200 пг/мл [7]. Но необходимо отметить, что участники в указанном исследовании имели высокий риск развития рака и отличались от участников, включенных в настоящее исследование.

В данном исследовании у пациентов с КРР была снижена активность НК-клеток. Исследование Tallerico с соавт. продемонстрировало, что дифференцированные клетки КРР высокоустойчивы к НК-клеткам [15]. Также было показано, что при иммуногистохимической оценке раковой ткани при КРР наблюдалась низкая плотность или отсутствие инфильтрированных НК-клеток [16]. Однако авторы обнаружили повышенную плотность инфильтрированных НК-клеток в ткани аденомы толстой кишки по сравнению с окружающей нормальной слизистой. Полученные результаты показали, что у участников с ПА медиана активности НК-клеток была ниже, чем у здоровых людей. Таким образом, можно предположить, что аденомы толстой кишки подвергаются воздействию НК-клеток, поскольку НК-клетки все еще могут мигрировать в ткань аденомы, как показало исследование Halama с соавт. [16], но функция клеток явно нарушена. Однако на сегодняшний день нет данных, позволяющих сделать вывод, что высокий уровень НК-клеток в сыворотке крови или высокая плотность инфильтрированных НК-клеток в ткани аденомы может предотвратить трансформацию аденомы в рак или замедлить этот процесс. Поэтому изучение влияния НК-клеток на рак толстой кишки важно для поиска путей создания онкопротекторной среды и разработки противораковых препаратов.

**Результаты** настоящего исследования подтверждают, что у лиц, занимающихся физическими упражнениями, уровень НК-клеток выше, чем у физически неактивных участников. Эти результаты соответствуют ранее опубли-

кованным данным о повышении противоракового иммунитета при регулярной физической активности [17].

Нами также было обнаружено, что активность НК-клеток была выше у некурящих по сравнению с курящими. Что касается употребления алкоголя, то средний уровень НК-клеток в этой группе был ниже, чем у курящих и физически неактивных участников. Эти факты заслуживают особого внимания, так как позволяют предположить, что курение и чрезмерное употребление алкоголя могут быть причиной снижения иммунитета и, как следствие, повышения риска развития рака. И наоборот, повышенный уровень НК-клеток может защищать от воздействия злокачественных клеток. Недавно Legaz с соавт. установили, что наличие иммуноглобулин-подобных рецепторов, экспрессируемых на поверхности НК-клеток, оказывает защитное действие от алкогольного цирроза, который является основным фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [18]. Однако эти гипотезы требуют подтверждения дальнейшими исследованиями.

**Заключение:** Представленные результаты показывают, что тест на определение активности НК-клеток может быть использован в качестве потенциального биомаркера для выявления лиц с высоким риском развития КРР у здорового населения. Кроме того, высокий уровень функции НК-клеток, регулярные физические упражнения, отсутствие привычек курения и злоупотребления алкоголем могут снизить вероятность выявления КРР у популяции со средним риском развития рака.

#### Список использованных источников

1. Poniewierska-Baran A., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W. The role of innate lymphoid cells in selected disease states – cancer formation, metabolic disorder and inflammation // *Arc. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 17. – P. 197-204. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.89835>.
2. Bessoles S., Grandclément C., Alari-Pahissa E., Gehrig J., Jeevan-Raj B., Held W. Adaptations of natural killer cells to self-MHC class I // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00349>.
3. Tu M.M., Mahmoud A.B., Makriganis A.P. Licensed and unlicensed NK cells: Differential roles in cancer and viral control // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00166>.
4. Thomas L.M., Peterson M.E., Long E.O. Cutting Edge: NK Cell Licensing Modulates Adhesion to Target Cells // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191. – P. 3982-3984. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301159>.
5. Vidal A.C., Howard L.E., Wiggins E., De Hoedt A.M., Shiao S.L., Knott S., Taioli E., Fowke J.H., Freedland S.J. Natural killer cell activity and prostate cancer risk in veteran men undergoing prostate biopsy // *Cancer Epidemiol.* – 2019. – № 62. – C. 101578. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101578>.
6. Jung Y.S., Kwon M.J., Park D.I., Sohn C.I., Park J.H. Association between natural killer cell activity and the risk of colorectal neoplasia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 33. – P. 833-834. <https://doi.org/10.1111/jgh.14028>.

7. Jobin G., Rodriguez-Suarez R., Betito K. Association Between Natural Killer Cell Activity and Colorectal Cancer in High-Risk Subjects Undergoing Colonoscopy // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 153. – P. 981-985. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.009>.

8. Amankulov J., Kaidarova D., Zholdybay Z., Zagurovskaya M., Baltabekov N., Gabdullina M., Ainakulova A., Tolshbayev D., Panina A., Satbayeva E., Kalieva Z. Colorectal Cancer Screening with Computed Tomography Colonography: Single Region Experience in Kazakhstan // *Clin. Endosc.* – 2022. – Vol. 55. – P. 102-110. <https://doi.org/10.5946/ce.2021.066>.

9. Pradier A., Papaserafeim M., Li N., Rietveld A., Kaestel C., Gruaz L., Vonarburg C., Sprieg R., Puga Yung G.L., Seebach J.D. Small-Molecule Immunosuppressive Drugs and Therapeutic Immunoglobulins Differentially Inhibit NK Cell Effector Functions in vitro // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 556. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00556>.

10. Ng S., Deng J., Chinnadurai R., Yuan S., Pennati A., Galipeau J. Stimulation of Natural Killer Cell-Mediated Tumor Immunity by an IL15/TGFB-Neutrotizing Fusion Protein // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76. – P. 5684-5693. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0386>.

11. Burkard M., Leischner C., Lauer U.M., Busch C., Venturelli S., Frank J. Dietary flavonoids and modulation of natural killer cells: implications in malignant and viral diseases // *J. Nutr. Biochem.* – 2017. – Vol. 46. – P. 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.01.006>.

12. Lee S.B., Cha J., Kim I.K., Yoon J.C., Lee H.J., Park S.W., Cho S., Youn D.Y., Lee H., Lee C.H., Lee J.M., Lee K.Y., Kim J. A high-throughput assay of NK cell activity in whole blood and its clinical application // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – Vol. 445. – P. 585-589. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.02.040>.

13. Pooler B.D., Kim D.H., Lam V.P., Burnside E.S., Pickhardt P.J. CT Colonography Reporting and Data System (C-RADS): Benchmark values from a clinical screening program // *Am. J. Roentgenol.* – 2014. – Vol. 202. – P. 1233-1236. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11272>.

14. Stoop E.M., de Haan M.C., de Wijkerslooth T.R., Bossuyt P.M., van Balle-googijen M., Nio C.Y., van de Vijver M.J., Biemann K., Thomeer M., van Leerdam M.E., Fockens P., Stoker J., Kuipers E.J., Dekker E. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: A randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 55-62. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70283-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70283-2).

15. Tallero R., Todaro M., Di Franco S., Maccalli C., Garofalo C., Sottile R., Palmieri C., Tirinato L., Pangigadde P.N., La Rocca R., Mandelboim O., Stassi G., Di Fabrizio E., Parmiani G., Moretta A., Dieli F., Kärre K., Carbone E. Human NK cells selective targeting of colon cancer-initiating cells: a role for natural cytotoxicity receptors and MHC class I molecules // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 190. – P. 2383-2389. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201542>.

16. Halama N., Braun M., Kahlert C., Spille A., Quack C., Rahbari N., Koch M., Weitz J., Kloor M., Zoernig I., Schirmacher P., Brand K., Grabe N., Falk C.S. Natural killer cells are scarce in colorectal carcinoma tissue despite high levels of chemokines and cytokines // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17. – P. 677-687. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2173>.

17. Johnson C.M., Wei C., Ensor J.E., Smolenski D.J., Amos C.I., Levin B., Berry D.A. Meta-Analyses of colorectal cancer risk factors // *Cancer Causes Control.* – 2013. – Vol. 24. – P. 1208-1221. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0201-5>.

18. Legaz I., Bolarin J.M., Navarro E., Campillo J.A., Moya R., Pérez-Cárceles M.D., Luna A., Osuna E., Miras M., Muro M., Minguela A., Alvarez López R. KIR2DL2/S2 and KIR2DS5 in alcoholic cirrhotic patients undergoing liver transplantation // *Arch. Med. Sci.* – 2021. – № 17. – C. 764-773. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.84410>.

#### ТҰЖЫРЫМ

### СКРИНИНГ КЕЗІНДЕГІ КОЛОРЕКТАЛДЫ НЕОПЛАЗИЯЛАРДЫҢ ЖИЛІГІМЕН ТАБИҒИ КИЛЛЕР БЕЛСЕНДІЛІГІНІҢ БАЙЛАНЫСЫ

Ж.М. Аманқұлов<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Қазақ онкология және радиология ғылыми зерттеу институты) АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;  
<sup>2</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;  
<sup>3</sup>«Orhun Medical» диагностикалық орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Табиғи немесе натуралды киллерлер (НК жасушалары) белсенділігінің жоғарылауы колоректалды рак (КРР) қаупін төмендетеді. Бұрын жарияланған зерттеулердің нәтижелері НК жасушаларының қатерлі рақпен байланысын КРР даму қаупі жоғары адамдарда зерттелгенін көрсетеді.

**Зерттеудің мақсаты** – қатерлі рақ даму қаупі орташа популяциядағы НК жасушаларының белсенділігі мен үдемелі аденомалар (YA) және КРР жиілігі арасындағы байланысты зерттеу болды.

**Әдістері:** НК жасушаларының белсенділігі 25-2500 пг/мл өлшем диапазоны бар орташа қауіп тобына қатысушылардың қанының ферменттік иммундық талдауымен (ИФА) анықталды. НК жасушаларының 200 пг/мл-ден төмен деңгейі патологиялық деп есептелді. НК жасушаларының белсенділігін анықтауға арналған диагностикалық тесттің ақпараттылығы сезімталдық, спецификалық, теріс және оң болжамдық мән, клиникалық пайдалылық индексі сияқты көрсеткіштер арқылы бағаланды. Колоректалды рақ дамуының ықтималдық коэффициенті логистикалық регрессия көмегімен есептелді.

**Нәтижелері:** НК жасушаларының белсенділігі орташа қауіп тобындағы 354 адамда бағаланды (орташа жасы 59 жас; олардың 36%-ы ерлер). КРР және YA үшін НК жасушаларын анықтауға арналған сынақтың диагностикалық дәлдігі сәйкесінше 76% және 72% құрады, ал теріс болжау мәні 96% болды. НК жасушаларының сынағы КРР және YA үшін жақсы теріс клиникалық пайдалылық индексін көрсетті (түсініше 0,66 және 0,74). НК жасушаларының деңгейі төмен адамдарда КРР диагнозы 7 есе жиі болды (95% СИ 2,3-20,3;  $p < 0,001$ ). НК жасушаларының деңгейі әйелдермен салыстырғанда ерлерде жоғары (549 пг/мл-ге және 500 пг/мл) және жоғарғы деңгей шылтым шегетіндерде (412 пг/мл-ге және 544 пг/мл), спортпен айналыспайтын қатысушыларда (413 пг/мл-ге және 654 пг/мл), алкогольді асыра пайдаланатын адамдарда анықталды (476 пг/мл-ге және 389 пг/мл).

**Қорытынды:** Біздің зерттеуіміз көрсеткендей, НК жасушаларының жоғары деңгейі қатерлі ісіктің даму қаупі орташа адамдарда КРР және YA жоққа шығаруға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** колоректалды рак, скрининг, аденома, табиғи киллерлер.

ABSTRACT

**ASSOCIATION OF NATURAL KILLER CELLS ACTIVITY WITH THE INCIDENCE OF COLORECTAL NEOPLASIA AT SCREENING**

**J.M. Amankulov<sup>1-3</sup>**

<sup>1</sup>JSC «Kazakh Institute of Oncology and Radiology,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Non-commercial JSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>«Orhun Medical» Diagnostic Centre, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Increased natural killer cells (NK cells) activity is associated with reduced colorectal cancer (CRC) risk. Previously published studies examined the association of NK cells and CRC prevalence in individuals at high cancer risk.

**The purpose was to study the relationship between NK cell activity and the incidence of advanced adenomas (AA) and CRC in a population with average cancer risk.**

**Methods:** The activity of NK cells was assessed by enzyme immunoassay (ELISA) of blood in participants of average risk with a measurement range of 25-2500 pg/ml. The level of NK cells below 200 pg/ml was defined as pathological. The informativeness of the diagnostic test for determining NK cell activity was assessed using indicators such as sensitivity, specificity, negative and positive predictive value, and clinical utility index. The probability coefficient for the development of colorectal cancer was calculated using logistic regression.

**Results:** The activity of NK cells was assessed in 354 persons of average risk (mean age 59 years; 36% of them men). The diagnostic accuracy of NK cells determination for CRC and AA was 76% and 72%, respectively, and the negative predictive value was 96%. The NK cell test demonstrated a good negative clinical utility index for CRC and AA (0.66 and 0.74, respectively). Individuals with low levels of NK cells were seven times more likely to be diagnosed with CRC (95% CI 2.3-20.3;  $p < 0.001$ ). NK cell levels were higher in men compared to women (549 pg/mL vs 500 pg/mL) and lower in smokers (412 pg/mL versus 544 pg/mL), non-athletic participants (413 pg/mL versus 654 pg/ml), in people who abuse alcohol (389 pg/ml versus 476 pg/ml).

**Conclusion:** Our study shows that a high level of NK cells can potentially exclude CRC and AA in individuals with average cancer risk.

**Keywords:** colorectal cancer, screening, adenoma, natural killer.

**Прозрачность исследования:** Автор несет полную ответственность за содержание данной статьи.

**Конфликт интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Данное исследование профинансировано в рамках НТП ВР11065390 (ПЦФ МЗ РК).

**Вклад автора:** вклад в концепцию – Аманкулов Ж.М.; научный дизайн – Аманкулов Ж.М.; исполнение заявленного научного исследования – Аманкулов Ж.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Аманкулов Ж.М.; создание научной статьи – Аманкулов Ж.М.

**Сведения об авторе:**

Аманкулов Жандос Муктарович (корреспондирующий автор) – заведующий отделением радиологии и ядерной медицины АО «Каззахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», 050022, пр-т Абая 91, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013514213, e-mail: zhandos.amankulov@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7389-3119>.