

СОДЕРЖАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИДА АЗОТА В КРОВИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Нескубина И.В., Шалашина Е.В., Горошинская И.А.

ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий»

В структуре клинических проявлений опухолевой болезни синдром эндогенной интоксикации занимает одно из ведущих мест. Известно, что важную роль в формировании эндогенной интоксикации при новообразованиях играют процессы свободнорадикального окисления, продукты которого оказывают токсическое действие на системы организма. Не однозначна роль оксида азота и его производных в случае опухолевой прогрессии т.к. нитраты под влиянием микрофлоры зачастую становятся причиной возникновения опухолей, а сам оксид азота может синтезироваться в цитотоксических клетках, кроме того, не совсем понятна роль компонентов физиологического депо оксида азота в случае опухолевой болезни. Целью данной работы явилось исследование содержания производных оксида азота в крови больных местнораспространенным и генерализованным раком легкого, а так же у больных с одиночными и множественными метастазами в головной мозг в зависимости от выраженности эндогенной интоксикации.

В этой связи были обследованы 29 больных местнораспространенным раком легкого (II В-III стадии) и 9 больных генерализованным раком легкого (IV стадия) в возрасте 40-69 лет. Больные с церебральными метастазами (33 человека в возрасте 40-69 лет) были разделены на две группы в зависимости от количества очагов, в первую группу вошли данные от 20 больных с одиночным метастазом в головной мозг, во вторую группу - 13 с множественными метастазами в головной мозг, у данной категории больных так же были обнаружены метастазы в легкие, плевру, надпочечники, кости, печень и массивное поражение отдельных лимфоузлов (IV стадия заболевания).

Уровень продуктов оксида азота определяли и рассчитывали с использованием выведенных молярных коэффициентов экстинкции по методу Степура И.И. и соавт., 1997; Лобышева И.И. и соавт., 1999 и выражали пероксинитрит в нМ/мг белка, нитрозогемоглобин при 418 нм в ус. ед./мг гемоглобина и при 545 нм в нМ/мг гемоглобина. Рассчитывали также коэффициент интоксикации, отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов по формуле $KI = (MCM_{254}/ЭКА) \cdot 1000$. О степени выраженности эндогенной интоксикации судили по величине КИ, в случае, когда КИ был выше нормы не более чем в 1,5 раза говорили о менее выраженной степени эндогенной интоксикации, а когда КИ превышал норму в среднем в 8 раз - о высокой степени эндогенной интоксикации.

Исследуя уровень пероксинитрита в крови больных с изучаемыми локализациями злокачественного процесса, обнаружили его повышенное содержание у всех больных. При этом у больных с высокой степенью эндогенной интоксикации (генерализованный рак легкого и множественные церебральные метастазы) уровень пероксинитрита достоверно превышал соответствующие значения у пациентов с менее выраженной степенью эндогенной интоксикации (местнораспространенный рак легкого, одиночные метастазы в головной мозг): на 64% и 55% соответственно. Исследуя уровень нитрозилгемоглобина, регистрируемого при двух длинах волн (418 нм и 545нм) оказалось, у больных раком легкого с высокой степенью эндогенной интоксикации (генерализованный рак легкого) уровень нитрозилгемоглобина на 114,7% и 143% превышал значения у больных с меньшей степенью эндогенной интоксикации (местнораспространенная форма заболевания). Аналогичные изменения наблюдались и у больных метастатической болезнью головного мозга: у больных с высокой степенью эндогенной интоксикации (множественные церебральные поражения) уровень нитрозилгемоглобина на 124,7% при 418нм и на 53,6% при 545нм превышал значения, характерные для больных с меньшей степенью эндогенной интоксикации (одиночный церебральный метастаз). Следовательно, высокий уровень нитрозилгемоглобина и пероксинитрита характерен для больных с распространенным опухолевым процессом. Поскольку повышенное содержание нитрозилгемоглобина обнаруживается в деоксигенированной крови, при этом нитрозилгемоглобин вызывает снижение сродства гемоглобина к кислороду (Зинчук В.В., 2003; Бескровная Е.В. и соавт., 2006), это в еще большей степени усиливает гипоксию тканей, характерную для организма, пораженного опухолью. В создавшихся гипоксических условиях происходит высвобождение из нитрозилгемоглобина оксида азота, при этом он конкурирует с супероксиддисмутазой за супероксидный анион-радикал, образуя высокотоксичный пероксинитрит (Зинчук В.В., Степура Т.Л., 2006). Таким образом, полученные нами данные позволяют прийти к заключению, что в крови больных с изучаемыми локализациями злокачественного процесса уровень пероксинитрита нарастает по мере прогрессирования опухолевого процесса и вносит существенный вклад в формирование эндогенной интоксикации, а повышенный уровень нитрозилгемоглобина свидетельствует о нарастающей гипоксии у больных генерализованным раком легкого и множественными церебральными метастазами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бескровная Е.В., Мосур Е.Ю., Семиколонова Н.А., Юревич И.А. Количественный спекрофотометрический анализ нитрозилгемоглобина // Медицинская физика. 2006. № 1. С. 69-72.

2. Зинчук В.В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина // Успехи физиол. наук. 2003. Т. 34. № 2. С. 33-45.
3. Зинчук В.В., Степуро Т.Л. Действие пероксинитрита на сродство гемоглобина к кислороду // Биофизика. 2006. Т. 51. вып. 1. С. 32-38.
4. Лобышева И.И., Сереженков В.А., Ванин А.Ф. Взаимодействие динитрозильных тиолсодержащих комплексов железа с пероксинитритом и перекисью водорода *in vitro* // Биохимия. 1999. Т. 64. вып. 2. С. 194-200.
5. Степуро И.И., Чайковская Н.А., Солодунов А.А., Арцукевич А.Н. Образование NO в процессе окисления ферроформ гемоглобина нитритом // Биохимия. 1997. Т. 62. вып. 9. С. 1122-1129.