

УДК 616-008

## ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ АМИНОКСИДАЗ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ АУТОГЕМОХИМИОТЕРАПИИ

© 2004 г. С.А. Зинькович, Т.И. Кучерова

We studied the influence of intraoperative autochemotherapy on the activity of monoamine oxidase (MAO), diaminoxidase (DAO) and serotonin concentration in the operative material of lung cancer patients, i.e. in tumour and visually unchanged lung tissue.

Хирургическая операция при раке легкого отличается высоким травматизмом и значительным выбросом в кровь опухолевых клеток и их комплексов, что способствует метастазированию опухоли. Большинство больных погибает не от местного рецидива, а от отдаленных метастазов.

В Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте разработан способ интраоперационной аутогемохимиотерапии (ИОАГХТ), заключающийся в мощном химиотерапевтическом воздействии, осуществляемом непосредственно во время внутригрудного этапа операции и способствующем девитализации попадающих в кровеносное русло опухолевых клеток еще до момента их имплантации [1].

Следует учитывать, что химиотерапия, наряду с лечебным эффектом, повреждает нормальные клетки и негативно влияет на весь организм в целом. Успех лечения больных раком легкого во многом зависит от общей сопротивляемости организма, в которой немаловажную роль играет аминергическая система и ее ключевые ферменты – аминоксидазы, нарушение функций которых представляет собой значимое звено в механизме расстройств гомеостаза при патологических состояниях [2, 3]. Ранее нами было показано, что эффективность локальной химиотерапии рака эндометрия сопровождается существенной модификацией активности аминоксидаз [4], что изменяет обмен веществ, как в опухолевой, так и в здоровой ткани органа [5].

Учитывая вышесказанное, целью работы являлось изучение влияния интраоперационной аутогемохимиотерапии на активность аминоксидаз в опухолевой и нормальной ткани легкого.

### Материал и методика

В исследование были взяты опухолевая и нормальная ткань легкого от 30 мужчин больных раком с I–III стадиями заболевания в возрасте 30–69 лет. 13 больным выполнена стандартная хирургическая операция (контрольная группа), 17 – хирургическое вмешательство с ИОАГХТ (основная группа). Гистологический диагноз – преимущественно плоскоклеточный и железистый

рак. Основная и контрольная группы были идентичны по возрасту и по распространенности злокачественного процесса.

Проведение ИОАГХТ проводили следующим образом: непосредственно перед операцией осуществляли забор крови больного в объеме 150–200 мл в стерильный флакон с раствором глюгицира. Далее во флакон вводили по 1000 мг циклофосфана и 5-фторурацила. Инкубацию химиопрепаратов с аутокровью осуществляли по стандартной методике в течение 30–40 мин при температуре 37 °С. Инфузию аутокрови с цитостатиками начинали до начала внутригрудных манипуляций и продолжали на протяжении выполнения ревизии легкого, его мобилизации и основных этапов оперативного вмешательства. Контакт цитостатиков с опухолью составлял не менее 60 мин.

В исследование брали опухолевую и визуально неизменную (нормальную) ткань легкого сразу после операции. Из навески готовили 10 % гомогенат на фосфатном буфере. Полученный гомогенат фильтровали и в фильтрате определяли ферментативную активность моноаминоксидазы (MAO), субстрат – серотонин-креатининсульфат и диаминоксидазы (DAO), субстрат – гистамин по методу [6]. Параллельно определяли количество белка в пробе по Лоури. Полученные результаты, характеризующие активность MAO и DAO, выражали в мкмоль окисленного субстрата на 1 мг белка ткани за 1 час инкубации (мкмоль/мг/час). Рассчитывали коэффициент отношения MAO к DAO. В опухолевой и нормальной ткани определили также содержание серотонина (5-НТ) в мкг/г ткани по методу [7].

### Результаты и их обсуждение

Как видно из представленных данных (таблица), у больных контрольной группы каталитическая активность MAO в опухоли снижена в 2,5 раза по сравнению с нормальной тканью, ферментативный уровень DAO при этом в нормальной и опухолевой ткани был одинаков. Значительное уменьшение активности MAO в опухоли, что характерно для быстрорастущих тканей (эмбриональной, регенерирующей, опухолевой), нарушило баланс изучаемых аминоксидаз в сторону DAO. Коэффициент отношения MAO к DAO снизился более чем в три раза по сравнению с нормальной тканью.

Содержание серотонина в опухоли было повышено на 40 % по сравнению с нормальной тканью легкого. Основным путем метаболизма серотонина – окислительное дезаминирование посредством MAO. Недостаточность ферментативной активности MAO логично привела к увеличению пула тканевого серотонина.

### Влияние ИОАГХТ на показатели аминергической системы злокачественной опухоли легкого

Группа		МАО-А	ДАО	МАО-А ДАО	5-НТ
Контрольная	Нормальная ткань	31,61 ± 4,36	26,07 ± 4,77	1,36 ± 0,14	0,15 ± 0,015
	Опухоль	12,70 ± 2,06*	26,58 ± 5,85	0,42 ± 0,13*	0,21 ± 0,013*
Основная	Нормальная ткань	22,90 ± 2,60	27,80 ± 6,08	1,19 ± 0,18	0,17 ± 0,01
	Опухоль	20,27 ± 2,12**	13,65 ± 1,61*	1,88 ± 0,24*,**	0,17 ± 0,01

\* Сравнение опухолевой и нормальной тканей; \*\* сравнение опухолевой ткани I и II групп, различия статистически достоверны при  $P < 0,05 - 0,001$ .

В литературе имеются противоречивые взгляды на роль серотонина при злокачественном процессе. Одни авторы считают, что серотонин ингибирует клеточную пролиферацию [8, 9], другие – стимулирует ее [10]. Кроме того, система дыхания очень чувствительна к серотонину, что выражается в возбуждении дыхания. Под влиянием этого моноамина сужается просвет артериальных и венозных сосудов малого круга кровообращения, что вызывает бронхоконстрикторный эффект. Вазоконстрикторное действие серотонина на легочные сосуды малого круга кровообращения сопровождается резким рефлекторным падением давления в большом круге, нарушением работы сердца и других органов [цит. по 11].

Инфузия аутокрови с химиопрепаратами значительно повлияла на баланс аминоксидаз в опухоли: активность МАО повысилась и не отличалась от нормальной ткани больных контрольной группы. Это повлекло за собой снижение избыточного содержания серотонина в опухоли. Уровень названного биогенного амина соответствовал таковому показателю в нормальной ткани как у больных контрольной, так и основной групп. Ферментативный уровень ДАО под влиянием ИОАГХТ снизился вдвое по сравнению с контролем и нормальной тканью основной группы. Коэффициент отношения МАО к ДАО в опухоли был повышен по сравнению с соответствующей тканью больных контрольной группы и по сравнению с нормальной тканью больных, получавших ИОАГХТ, но не отличался от нормальной ткани в контроле.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ИОАГХТ высокими дозами не только предотвращает диссеминацию злокачественного процесса, но и модифицирует каталитические свойства аминоксидаз в опухоли, не влияя при этом на активность МАО и ДАО в нормальной ткани легкого, что позволяет нормально функционировать удаленной части органа. Установленное селективное действие цитостатиков при данном способе вве-

дения дает основание для широкого применения ИОАГХТ в клинической практике.

### Литература

1. Сидоренко Ю.С., Зинькович С.А. Заявка на изобретение «Способ лечения рака легкого» № 2003111573/14 (012206). Приоритет от 21.04.2003.
2. Горкин В.З., Овчинников Л.Н. // Вопросы мед. химии. 1993. Т. 39. № 4. С. 2–9.
3. Кучерова Т.И. Роль моноаминоксидазы и нейрогуморальных факторов в патогенезе злокачественного процесса: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Ростов н/Д, 2002.
4. Моисеенко Т.И. и др. // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки. Приложение. 2003. № 2. С. 63–68.
5. Моисеенко Т.И. и др. // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки. Приложение. 2003. № 1. С. 72–76.
6. Сиворакиа Г.А., Сидельников Е.М. // Лабор. дело. 1991. № 2. С. 51–54.
7. Коган Б.М., Нечаев Н.В. // Лабор. дело. 1997. № 5. С. 301–303.
8. Balázs A., Blazsek I. Control of cell proliferation by endogenous inhibitor. Akadémiai Kiado, Budapest, 1979.
9. Gout P.W., Noble R.L., Beer C.I. // Biochem. Cell Biology. 1986. № 64. P. 659–666.
10. Дубилей П.В., Спириг Г.М. // Вопросы онкологии. 1971. Т. 27. № 5. С. 12–15.
11. Курский М.Д., Башкеев Н.С. Биохимические основы механизма действия серотонина. Киев, 1974.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт 27 апреля 2004 г.