

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что нейроспецифические АТ, присутствующие в ликворе больных шизофренией, могут служить причиной развития оксидантного стресса в ткани мозга. Сходство нарушения процесса СРО в мозге крыс при введении цельного ликвора и фракции АТ позволяет говорить о том, что установленные ранее ультраструктурные и биохимические нарушения в мозге реципиентов цельного ликвора больных шизофренией [11] являются нейроиммунным повреждением.

Известно, что патологические процессы в нервной ткани начинаются с ее повреждения, которое служит причиной формирования эндогенных механизмов патологии [12]. Часто первичным повреждающим фактором является стресс, сопровождающийся активацией СРО в ЦНС [13], повышением проницаемости гемато-энцефалического барьера. Инактивация образовавшихся промежуточных продуктов СРО – один из важнейших механизмов защиты мозга от окислительного повреждения и сохранения его нормальных функций. Результаты нашего исследования показали, что ликвор является важным звеном АО системы мозга, которая инактивирует продукты СРО, поступившие из мозга и крови. Снижение емкости антиоксидантной системы ликвора приводит к накоплению в нем физиологически активных веществ, агрессивных по отношению к ткани мозга. Следовательно, ликвор из среды защиты мозга [14] превращается в среду эндогенного вторичного повреждения. Изменение иммунохимических характеристик мембран нервной ткани вследствие окислительного повреждения [15] приводит к появлению интратекальных антител к антигенам мозга и формированию аутоиммунного конфликта. Появление в ликворе нейроантител становится следующим этапом формирования эндогенного повреждения мозга. Высокая специфичность антител по отношению к определенным антигенам объясняет

избирательность развития оксидантного стресса в отдельных структурах мозга крыс при введении ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией. Очевидно, нейроспецифические АТ ликвора являются фактором, закрепляющим патологический процесс в определенную форму заболевания.

Литература

1. Завалишин И.А., Захарова М.Н. // Вестник академии медицинских наук РФ. 1999. № 1. С. 28–33.
2. Крыжановский Г.Н. // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1996. Т. 96. № 1. С. 5–11.
3. Макаров А.Ю. // Успехи физиологических наук. 1992. Т. 23. № 4. С. 40–49.
4. Полетаев А.Б., Селифанова О.П. // Нейрохимия. 1987. Т. 6. С. 572–581.
5. Владимиров А.Ю., Шерстнев М.П., Азимбиев Т.К. // Биофизика. 1992. № 6. С. 1041–1047.
6. Белых В.Б., Окладников Г.Л., Калинин В.В. // Клиническая лабораторная диагностика. 1992. № 5/6. С. 55–58.
7. Цветанова Е.М. Ликворология. Киев. 1986.
8. Corstese I., Tafi R., Grimaldi L.M. // Proc. of the National Acad. Of Science of the USA. 1996. Vol. 93. № 20. P. 11063–11067.
9. Тоголян Н.А., Грязева И.В., Климович А.А. // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1997. Т. 97. № 5. С. 34–37.
10. Ganduli R., Brar J.S., Rabin B.S. // Harvard Rev. of Psychiatry. 1994. Vol. 2. № 2. P. 70–83.
11. Вилков Г.А., Бардахчан Э.А., Киров П.И. // Журн. невропатологии и психиатрии. 1987. Т. 87. № 5. С. 735–738.
12. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. М., 2002.
13. Зборовская И.А., Банников М.В. // Вестник РАМН. 1995. № 6. С. 53–60.
14. Nicholson C. // Trends neurosci. 1999. Vol. 22(4). P. 143–145.
15. Опарина Т.И., Голубева А.Г. // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 1994. Т. 117. № 2. С. 215–219.

Ростовский государственный педагогический университет
Ростовский государственный медицинский университет

1 июня 2002 г.

УДК 616–008:615–032.7:611.661–606.6

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГИДРОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ ПОСЛЕ ЛОКАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

© 2003 г. Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц, Т.А. Федотова, Н.Д. Черярина

The change of parameters of hydrolytic activity (cathepsin D, activity of acid and alkaline phosphatases, acidstable inhibitors) in a tissue of an uterine tumour (adenocarcinoma) before and after combined local chemotherapy can serve as the factor for the prognosis of disease current.

Рак тела матки (РТМ) является одной из наиболее распространенных форм онкогинекологических заболеваний и отличается выраженной резистентностью к проведению химиотерапевтического лечения [1, 2]. Локальная внутриматочная химиотерапия больных, разработанная в нашем институте, позволяет преодолеть транспортный барьер и резистентность клеток карциномы эндометрия за счет непосредственного

контакта и внутриопухолевого введения цитостатиков. При этом способе химиотерапии создается возможность длительного контакта опухоли с высокой концентрацией противоопухолевых агентов. Однако не изучены биохимические механизмы реализации противоопухолевого эффекта при локальной химиотерапии.

Давно стало очевидным, что протеолиз – это особая форма биологического контроля. Ограниченный протеолиз является пусковым механизмом различных биологических процессов и обеспечивает необходимый физиологический ответ организма на меняющиеся условия или поступающий извне сигнал. Регуляторную функцию ферменты протеолиза играют в таких сложнейших биологических процессах, как деление и трансформация клеток, морфогенез, метаморфоз, адаптационная перестройка обмена и т. д. Нарушение функций протеолитических ферментов и их регуляции лежат в основе и многих патологических состояний [3–5].

Повышение уровня соотношения протеиназа/ингибитор может вызвать нарушение регуляции внутриклеточных протеолитических систем, так как она находится под контролем рецепторномедиаторных процессов [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния гидролитической и протеолитической активности в ткани интактного эндометрия, гиперпластического эндометрия и аденокарциномы эндометрия до и после локальной химиотерапии.

Материал и методика

В исследование включены 49 больных с III стадией рака эндометрия в возрастном интервале между 47 и 83 годами. Все больные с верифицированным диагнозом. Преимущественным морфологическим вариантом опухоли эндометрия в 85 % случаев была эндометриоидная аденокарцинома средней и низкой степени дифференцировки.

Уточняющая диагностика степени распространенности карциномы эндометрия, по данным УЗИ, комбинированной гинекографии, исследования подвижности тазового дна, позволила определить у 44 больных IIIA стадию РТМ (прорастание серозной оболочки матки, метастазы в яичники), у 3 больных – IIIB стадию процесса (метастазы в стенку влагалища), и у 2 пациенток – IIIC стадия с метастазами в регионарные тазовые лимфоузлы.

Все больные были исходно неоперабельны.

Первым этапом комплексной терапии все пациентки получали комбинированную локальную химиотерапию: интерстициальное паратуморальное введение циклофосфана (разовая доза 1200 – 1600 мг, суммарная – 3 – 4,8 г) и контактную внутриматочную химиотерапию фторурацилом (курсовая доза 1000 – 1750 мг) и адриабластином (курсовая доза 60 – 90 мг) на стабилизирующей кремообразной основе.

Хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии и селективной тазовой лимфодиссекции предпринято у всех больных через 5 – 7 дней после окончания курса локальной химиотерапии.

Была изучена активность катепсина Д [7], антириптическая активность (АТА), кислотостабилизирующие ингибиторы (КСИ) [3], активность щелочной и кислой фосфатаз (унифицированным методом с использованием набора реактивов фирмы «Olvex») в образцы тканей условно интактного эндометрия, полученного

из перифокальной зоны злокачественной опухоли (n=20) и умеренно дифференцированной аденокарциномы эндометрия без предоперационной химиотерапии (контрольная группа, n=21) и после проведения локальной химиотерапии (основная группа, n=20) и гиперпластического эндометрия без признаков малигнизации, полученного при выскабливании полости матки (n=13).

Результаты и их обсуждение

Как видно из представленных в таблице результатов, активность катепсина Д в ткани опухоли эндометрия больных контрольной группы, т.е. без предоперационной химиотерапии, была в 2,7 раза выше, чем в ткани условно интактного эндометрия. При этом активность КСИ и АТА были снижены на 31,3 и 42,9 % соответственно. Коэффициенты соотношения кат.Д/КСИ и кат.Д/АТА в ткани злокачественной опухоли эндометрия были выше соответствующих показателей в условно интактной ткани в 3,9 и 4,7 раза.

Активность кислой фосфатазы в ткани опухоли больных без предварительного лечения была повышена в 1,7 раза, а активность щелочной фосфатазы, напротив, снижена в 2 раза. Поэтому коэффициент их соотношения был почти в 4 раза выше показателя в условно интактном эндометрии.

Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что опухолевые клетки сверхэкспрессируют и секретируют протеиназы, способствующие деградации матрикса, гистогематических барьеров и инвазии опухолевых клеток. Считают, эти протеиназы можно рассматривать как диагностический/прогностический критерий при оценке степени злокачественности опухоли [4, 5, 8 – 11]. Гиперфосфорилирование в клетках опухоли, происходящее в результате активирования фосфатаз, также свидетельствует о повышенном инвазивном потенциале опухолевых клеток, реализующемся в исследуемом случае в выраженных гипоксических условиях, о чем свидетельствует резкое повышение активности именно кислой фосфатазы [4, 12]. Что касается щелочной фосфатазы, то снижение ее активности объясняется, с одной стороны, вымыванием этого фермента из ткани опухоли, так как известно, что именно щелочная фосфатаза используется как маркер злокачественного роста в экссудатах из полостей, высланных серозной оболочкой [13]. С другой стороны, снижение активности щелочной фосфатазы объясняется гипоксическим состоянием ткани опухоли.

Итак, активность некоторых показателей гидролитической системы в ткани опухоли эндометрия до начала специального лечения свидетельствовала о высокой степени ее злокачественности и выраженном инвазивном потенциале.

После проведения неoadъювантной депонирующей химиотерапии активность катепсина Д в ткани опухоли снижалась в 3,8 раза и была ниже показателя в условно интактной ткани эндометрия на 30 % (таблица). Отмечена нормализация активности КСИ и АТА, вследствие чего коэффициенты кат.Д/КСИ и кат.Д/АТА стали

также ниже показателей в условно интактной ткани на 31 и 28 % соответственно. После проведения депонирующей химиотерапии отмечена нормализация активности кислой и щелочной фосфатаз.

При использовании препаратов, стимулирующих активность ингибиторов протеаз, в опытах *in vitro* было убедительно доказано, что активность катепсина Д и ингибиторов имеет существенное значение для реализации пролиферативного потенциала и инвазивных свойств опухоли [8, 9]. Роль катепсина Д, очевидно, заключается в регуляции пресинтетической

фазы активации генома, протеолитическом расщеплении белка-репрессора пролиферации, модуляции активности онкогенов [4].

На основании полученных результатов исследования гидролитической активности ткани опухоли эндометрия после депонирующей химиотерапии можно предположить, что этот вид биохимиотерапии снижает степень злокачественности, инвазивный потенциал злокачественной опухоли, вызывая значительные перестройки энергетического обмена в ней в сторону нормализации.

Некоторые показатели гидролитической активности в ткани эндометрия

Исследуемые показатели	Ткань условно интактного эндометрия	Ткань гиперпластического эндометрия	Ткань опухоли без лечения	Ткань опухоли после лечения
Катепсин Д, нМ/г белка	116,4±18,2	172,4±9,0 ¹	312,5±46,0 ^{1,3}	81,4±6,7 ^{1,2,3}
АТА, нМ/г белка	28,9±1,4	23,4±3,9	16,5±1,1 ^{1,3}	29,3±1,4 ²
КСИ, нМ/г белка	43,1±2,2	37,9±3,4	29,6±2,4 ^{1,3}	44,6±2,1 ²
Коэффициент кат.Д/АТА	3,9±0,3	7,4±0,3 ¹	18,9±2,4 ^{1,3}	2,8±0,4 ^{1,2,3}
Коэффициент кат.Д/КСИ	2,6±0,2	4,5±0,4 ¹	10,6±2,1 ^{1,3}	1,8±0,4 ^{1,2,3}
КФ, нмоль/с.г белка	52,1±3,1	48,9±1,1	90,9±2,7 ^{1,3}	57,7±8,1 ²
ЩФ, мккат/г белка	20,2±1,4	20,3±0,8	10,6±2,1 ^{1,3}	24,5±3,8 ²
Коэффициент КФ/ЩФ	2,5±0,2	2,3±0,1	9,2±0,3 ^{1,3}	2,0±0,3 ²

Примечание. 1 – достоверно относительно значений в условно интактной ткани ($p < 0,01$);

2 – достоверно относительно фоновых значений ($p < 0,01$);

3 – достоверно относительно значений в ткани гиперпластического эндометрия ($p < 0,01$).

Для подтверждения этого положения, а также для выяснения патогенетической значимости изученных показателей при злокачественных новообразованиях тела матки мы изучили их в ткани гиперпластического эндометрия, в котором при морфологическом исследовании не были обнаружены признаки малигнизации.

Установлено, что активность катепсина Д в ткани гиперпластического эндометрия достоверно отличалась как от показателя в ткани условно интактного эндометрия, так и от такового в ткани злокачественной опухоли. По сравнению с тканью перифокальной зоны опухоли активность катепсина Д была повышена в 1,5 раза, а относительно ткани опухоли, напротив, снижена в 1,8 раза. То есть показатель активности катепсина Д в ткани гиперпластического эндометрия занимал промежуточное положение между указанными образцами тканей. При этом величина активности КСИ и АТА достоверно не отличалась от показателей в условно интактной ткани. Естественно, что уровень коэффициентов кат.Д/КСИ и кат.Д/АТА в ткани гиперпластического эндометрия также занимал промежуточное положение между величинами показателей в ткани перифокальной зоны опухоли и в самой опухоли эндометрия (таблица).

Активность кислой и щелочной фосфатаз, а также коэффициент соотношения их активности были идентичны показателям в условно интактной ткани эндометрия и достоверно отличались от таковых в ткани злокачественной опухоли (таблица).

Очевидно, что в ткани гиперпластического эндометрия происходит усиление пролиферативной ак-

тивности, обусловленное активацией местного протеолиза вследствие повышения активности протеиназ, не уравновешенной активностью ингибиторов. Вместе с тем нельзя еще раз не подчеркнуть, что активность ингибиторов в ткани гиперпластического эндометрия не снижена, как в ткани злокачественной опухоли, а значит, процесс активации местного протеолиза носит достаточно управляемый характер. В совокупности с показателями неизменной активности фосфатаз полученные результаты свидетельствуют о том, что пластические процессы в этой ткани коренным образом отличаются от ткани злокачественной опухоли, не подвергавшейся химиотерапевтическому воздействию, где они направлены на программу воспроизводства «плюс ткани».

Мы не отождествляем ткань условно интактного эндометрия, взятого из перифокальной зоны опухоли, с полностью интактным эндометрием из тела матки без признаков патологии, так как, по данным литературы, известно, что эти ткани значительно отличаются друг от друга по ряду важных гистологических и биохимических факторов [13, 14]. Образцов такой ткани мы не имели и, естественно, исследования в ней не проводили. Поэтому изменения некоторых показателей активности гидролитической системы в ткани злокачественной опухоли, произошедшие под действием депонирующей химиотерапии, можно трактовать как относительную нормализацию, переход на уровень активности гидролитической системы, характерный для гиперпластического эндометрия. С другой стороны, полученные нами результаты дополняют

существующие представления о метаболизме ткани условно интактного эндометрия, находящегося в пределах одного органа со злокачественной опухолью. По уровню активности гидролитических процессов эта ткань оказалась близка с гиперпластическим эндометрием без признаков малигнизации.

Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989.
2. Gurpide E. // J. Nat. Cancer Inst. 1991. Vol. 83. P. 405 – 416.
3. Веремеенко К.Н. // Врач. дело. 1994. № 1. С. 8 – 13.
4. Ровенский Ю.А. // Биохимия. 1998. Т. 63. № 9. С. 1204 – 1221.
5. Goel Ashish, Chauhan Shyam S. // Indian J. Exp. Biol. 1997. Vol. 35. № 6. С. 553 – 564.
6. Барабой В.А., Зинченко В.А. // Журн. Акад. мед. наук Украины. 1999. Т. 5. № 3. С. 453 – 469.
7. Оглоблина О.Г., Арефьева Т.И. // Биохимия. 1994. Т. 59. С. 340 – 352.
8. Акбашева О.Е., Суханова Г.А. // Бюл. экспер. биол. 1999. Т. 128. № 7. С. 69 – 72.
9. Акбашева О.Е. и др. // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 45. С. 619 – 621.
10. Локишина Л.А. // Биоорган. химия. 1994. Т. 20. № 2. С. 134 – 142.
11. Morten J. et al. // Curr. Opinion Cell Biol. 1998. Vol. 10. № 5. С. 667 – 671.
12. Голубев А.М. // Вестник АМН СССР. 1984. № 8. С. 53 – 55.
13. Абраменко И.В. и др. // Врач. дело. 1991. № 12. С. 78 – 81.
14. Васильев Д.А. и др. // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 5. С. 575 – 579.

Ростовский НИ онкологических исследований

6 декабря 2002 г.

УДК 616.15 – 006.4 – 053.2 – 08.036.868

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР (Г-КСФ) В СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

© 2003 г. Е.В. Полевиченко

A retrospective analysis of the 58 children with the cytostatic agranulocytosis, receiving G-CSF, was performed. In the group of children, having fewer, platelets count $< 50 \times 10^9/L$ and the revealed symptoms and laboratory findings of acute infection, median duration of the agranulocytosis was significantly longer ($p < 0,01$), that in the group without these criteria.

Ежегодно в России онкологические заболевания выявляются более чем у 4000 детей [1]. В 2000 г. в нашей стране каждые сутки регистрировалось не менее 10 детей, впервые заболевших злокачественными новообразованиями. В общем массиве онкопациентов дети занимают не более 0,5 % от общего числа наблюдаемых больных [1]. Однако именно редкость данной патологии детского возраста, запущенность и тяжесть клинических проявлений, а также длительно бытовавшие представления о неизлечимости детского рака определяют разряд особой сложности этих пациентов. К настоящему времени в онкопедиатрии достигнуты значительные успехи индукционной и консолидирующей химиотерапии, позволившие значительно улучшить прогноз и выживаемость детей со злокачественными заболеваниями, считавшимися ранее фатальными. По данным [2], в России более 70 % всех заболевших детей имеют шанс выздороветь от злокачественного новообразования. Одним из важнейших и обязательных компонентов современных протоколов полихимиотерапии (ПХТ) является мощная сопроводительная терапия, снижающая риск развития жизнеугрожающих осложнений ПХТ. Так, использование высоких доз цитостатиков индуцирует тяжелую миелосупрессию, что приводит к увеличению частоты и длительности эпизодов нейтропении. Например, количество эпизодов тяжелой нейтропении с числом гранулоцитов менее 500/мкл при проведении любой из современных программ лечения острого миелобластного лейкоза составляет 3–5 и общая их длитель-

ность превышает 100 дней [3]. Известно, что каждый эпизод тяжелой нейтропении длительностью более 7–10 дней связан с развитием жизнеугрожающих инфекций.

Появление методики рекомбинантных молекул ДНК позволило внедрить в клиническую практику ряд факторов роста миелоидного гемопоэза, что открыло удивительные возможности в терапии нейтропенических состояний у пациентов детского онкогематологического стационара [4, 5]. Один из них – Г-КСФ – гликопротеин, являющийся однолинейным цитокином, стимулирующим пролиферацию и дифференцировку колониобразующей единицы гранулоцитов, а также поддержание функции зрелых нейтрофилов. Реализация биологических эффектов Г-КСФ осуществляется посредством рецепторов клеточной оболочки миелоидных клеток. Рецепторы Г-КСФ состоят из одной единственной полипептидной цепи, экстрацеллюлярная часть которой отвечает за специфическое связывание лиганда, а внутриклеточная часть связана с одной из нерецепторных тирозинкиназ. Процессы фосфорилирования и дефосфорилирования, осуществляемые тирозинкиназами, обеспечивают трансдукцию сигнала Г-КСФ к пролиферации и дифференцировке клеток гранулоцитарного ряда [6].

Прогностическая оценка быстроты выхода больного из состояния агранулоцитоза является одним из важнейших практических моментов любого химиотерапевтического протокола. Решение таких актуальных вопросов лечебной тактики, как целесообраз-