непосредственной близости к опухоли и в наибольшем отдалении от опухоли в блоке удаляемых препаратов. Также была исследована антиоксидантная активность различных участков лимфатического узла. Для исследования использовались макропрепараты 30 пациентов, прооперированных по поводу рака молочной железы (n=17) и плоскоклеточного рака нижней губы (n=13).

Результаты и обсуждение.

В ходе проводимого исследования были получены следующие предварительные результаты:

- во всех исследуемых образцах была выявлена антиоксидантная активность.

- в жировой клетчатке, расположенной в наибольшем отдалении от опухоли антиоксидантная активность была существенно ниже, чем активность в жировой клетчатке, расположенной в непосредственной близости от опухоли.

- антиоксидантная активность в нормальных лимфатических узлах выше, чем в пораженных метастазами лимфатических узлах.

Выводы.

Из серии проведенных исследований можно заключить, что различные участки лимфатического имеют различную АОА, что может свидетельствовать о разной функциональной активности. Исследования в данном направлении продолжают, с целью выявления закономерностей изменения свободно-радикальных процессов и антиоксидантной активности в процессе метастазирования.

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ТКАНИ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ РАКА

*Е.М. Франциянц, Ю.А. Геворкян,
Н.В. Солдаткина, А.В. Дашков*

Ростовский НИОИ, г. Ростов-на-Дону

В настоящее время для прогноза клинического течения рака некоторых локализаций и оценки эффективности лечения используют показатели активности процессов перекисидации липидов клеточных мембран, так как установлена тесная информативная взаимосвязь между этими показателями и метаболической активностью опухоли. Существуют и исследования, показывающие непосредственную связь активности процессов перекисидного окисления липидов и антиоксидантов в ткани опухоли не только с ее

метаболической активностью, но и готовностью опухоли отвечать на цитотоксическое действие противоопухолевых агентов.

Цель исследования: изучение активности свободнорадикальных процессов ткани злокачественных опухолей молочной железы и их перифокальной зоны в зависимости от вариантов течения рака: синхронный, метакронный и одиночный.

Материал и методы.

В исследование включены 226 больных в возрасте от 39 до 47 лет, которым 1 этапом лечения выполняли операцию, то есть опухоль молочной железы соответствовала 1-2 стадии (T₁₋₂N₀₋₁M₀), гистологический преобладал инфильтрирующий протоковый рак (82%). В ткани злокачественных узловых опухолей молочной железы: одиночной (n=100), синхронной (39 больных), второй метакронной (n=87), а также в ткани перифокальной зоны опухолей исследовали: диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА), сульфгидрильные группы (СГ), витамины А и Е, супероксиддисмутазу (СОД), пероксидазу, каталазу, суммарную пероксидазную активность (СПА).

Результаты и обсуждение.

Установлено, что в ткани одиночной опухоли молочной железы уровень одного из продуктов перекисидного окисления липидов – МДА снижен по сравнению с интактной тканью на 33,8%, а при синхронной и метакронной опухоли – на 33,5% и 43,1% соответственно. Это сопровождалось снижением содержания в опухоли витаминов-антиоксидантов. Так, уровень витамина А при всех вариантах роста опухоли был снижен в среднем на 65%, витамина Е – на 48,5%, 56,7% и 58,8% соответственно. Коэффициент соотношения витаминов Е и А, отражающий способность клеточных мембран к окислению, повышен в ткани одиночной опухоли на 50%, синхронной – на 21,4%, метакронной – на 40,9%.

Активность антиоксидантных ферментов изменялась не однонаправленно. Так, общая активность СОД в ткани опухоли молочной железы при всех вариантах роста была примерно одинаковой и в среднем в 2,1 раза превосходила показатель в интактной ткани молочной железы. Причем, это было обусловлено возрастанием активности как Cu-Zn-зависимого, так и Mn-зависимого изоферментов, которые были повышены по сравнению с интактной тканью в среднем в 1,4 и 2,4 раза соответственно. СПА и активность каталазы в ткани опухоли, напротив, снижались: при одиночной опухоли на 22,6% и 65,6% соответственно, при синхронной – на 28,6% и 68,7%, а при метакронной – на 22,6% и 75%. Естественно, коэффициенты СОД/СПА и

СОД/каталаза, отражающие эффективность работы естественного каскада антиокислительных ферментов, были увеличены вне зависимости от варианта роста опухоли, причем приблизительно одинаково, в 1,5 раза. Уровень общих СГ в ткани одиночной и метахронной опухоли был на 25,9% и 48,1% выше, чем в интактной ткани, а при синхронной, напротив, на 22% ниже. Причем, при одиночной опухоли это было за счет повышения на 85,7% небелковых СГ, при неизменном содержании белковых. В ткани синхронной опухоли изменение количества общих СГ было связано с падением по сравнению с показателями в интактной ткани только белковых СГ на 25%. Во второй метахронной опухоли увеличение количества общих СГ сопровождалось резкими изменениями в содержании их белковых и не белковых компонентов. Так, уровень содержания белковых СГ был снижен в 1,8 раза, а низкомолекулярных тиолов, напротив, повышен в 4,1 раза. В целом можно говорить о том, что в ткани опухоли молочной железы вне зависимости от варианта роста свободнорадикальные процессы были репрессированы. Это подтверждалось снижением содержания МДА, происходящем на фоне нарушения в работе каскада антиокислительных ферментов, повышенной способности мембран ткани опухоли к окислению за счет неравномерного снижения уровня витаминов А и Е, являющихся синергистами. Различия касались только уровня и соотношения СГ белков и низкомолекулярных тиолов.

В перифокальной зоне одиночной и метахронной опухоли содержание МДА достоверно не отличалось от показателя в интактной ткани молочной железы, тогда как в перифокальной зоне синхронной опухоли его уровень был снижен на 26,6%. Уровень витаминов - антиоксидантов А и Е в перифокальной зоне опухоли вне зависимости от варианта роста был одинаково снижен в среднем на 39,5% и 32% соответственно относительно интактной ткани молочной железы, однако, во всех случаях оставался выше, чем в соответствующей ткани опухоли: одиночной – на 86,7% и 32%, синхронной – на 66,7% и 57,1%, метахронной – на 66,7% и 65% соответственно. Общая активность СОД в перифокальной зоне опухоли была одинаковой при всех вариантах роста и превосходила активность фермента в интактной ткани в - 4,7 раза, а в ткани опухоли - в 2,1 раза. При этом следует отметить, что активность Cu-Zn-зависимого изофермента была в пределах значений, характерных для интактной ткани, а указанное повышение общей активности СОД было обусловлено Mn-зависимым изоферментом, активность которого вне зависимости от варианта роста опухоли в перифокальной зоне в

6,5 раза превосходила активность изофермента в интактной ткани и в 2,7 раза – в ткани опухоли. СПА в перифокальной зоне опухоли вне зависимости от варианта роста достоверно не отличалась от показателей в интактной ткани. Естественно, одинаковыми были и коэффициенты СОД/СПА. Уровень общих СГ в перифокальной зоне одиночной и синхронной опухоли был на 59,3%, а при метахронной опухоли - в 2 раза выше, чем в интактной ткани молочной железы и в 1,3 раза, 2 раза и 2,7 раза выше, чем в соответствующих опухолях (табл.1-3). Причем, во всех случаях это происходило за счет увеличения количества СГ низкомолекулярных тиолов: в перифокальной зоне одиночной и синхронной опухоли это увеличение составило относительно интактной ткани молочной железы 2,7 раза, а при метахронной – 4,7 раза.

Анализируя полученные результаты, хотелось бы остановиться на особенности активности перекисного окисления липидов и антиокислительной системы в ткани опухоли, прежде всего, активности антиокислительных ферментов. Наши результаты согласуются с данными литературы о повышении СОД в ткани опухоли молочной железы относительно интактной ткани. Хотя, имеются исследования, указывающие на снижение активности также и каталазы в ткани опухоли других локализаций. Возможно, механизм изменения активности ферментов следует искать в активации протеолитических ферментов, способствующих изменению работы генов, точечным мутациям. Во всяком случае, диссонанс в работе каскада антиокислительных ферментов приводит к нарушению процессов утилизации ОН⁻ - радикала, ответственного, за гетерогенность опухолевой ткани, для которой характерен высокий уровень пролиферации и дедифференцировка. Известно, что эти процессы в эпителиальных клетках молочной железы зависят от ядерных рецепторов ретиноидов и мембранных рецепторов. Ретиноиды, в частности витамин А, контролируют рост и деление клеток рака молочной железы, а недостаточность этого витамина обуславливает и свидетельствует о повышенной пролиферации. С другой стороны, уровень содержания витаминов А и Е определяет способность клеток к апоптозу, а их недостаток снижает уровень апоптоза вплоть до его отмены. Известна также роль супероксиддисмутазы в целом окислительного стресса в механизмах апоптоза, и полученные нами результаты свидетельствуют о нарушении этого процесса вне зависимости от варианта роста опухоли.

Выводы.

В ткани опухоли молочной железы вне зависимости от варианта ее роста свободнорадикаль-

ные процессы репрессированы: снижен уровень содержания продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида, нарушена работа каскада антиокислительных ферментов, повышена способность мембран ткани опухоли к окислению за счет неравномерного снижения уровня витаминов А и Е. В перифокальной зоне опухоли вне зависимости от варианта роста повышена активность супероксиддисмутазы, снижен уровень витаминов А и Е, повышен уровень общих сульфгидрильных групп. В перифокальной зоне синхронной опухоли снижено содержание малонового диальдегида.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА, СВЕРТЫВАЮЩАЯ И АНТИСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

М.И. Франк, Е.М. Франк

Тюменский ООД

Связь онкологического процесса и повышенного коагуляционного потенциала крови обнаружена давно, стоит остро и пополняется непрерывно новыми данными, превращая факт возникновения тромбоза опасный для жизни в послеоперационном периоде в проблему снижения выживаемости онкологического больного.

От первой связи новообразования с тромбозом, обнаруженное А. Труссо в 1861 году, до настоящего времени эта взаимосвязь не ставилась под сомнение, а только подкреплялась новыми данными.

Факт роста коагуляционного потенциала крови, проявляющийся в послеоперационном периоде тромбозом глубоких вен голени при онкопатологии в 60-70%, подтвержден на протяжении лет всеми исследованиями, углублен работами по необходимости проведения антитромботической терапии для профилактики тромбозов и тромбозэмболий

Факту повышенного коагуляционного потенциала крови у онкологического больного придается всё большее значение и в последние годы исследования в этой области вылились в обнаружение того, что повышение свертывающей системы крови влияет на течение самого злокачественного процесса. В 2004 году представлены данные первого рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования, проведенного Kakkar et al. Результаты исследования были сенсационными - выяв-

лено увеличение показателя выживаемости у больных получавших препарат гепарина-далтепарин. В это исследование было включено 385 больных с далеко зашедшими стадиями (III-IV) злокачественного новообразования, которые были разделены на 2 группы:

В первой группе пациенты получали далтепарин в виде подкожных инъекций 1 раз в сутки в дозе 5000 МЕ. Во второй группе - плацебо. В результате исследования показатели выживаемости, оценка которых проводилась по методу Каплана-Мейера, через 1, 2 и 3 года после начала исследования составляли соответственно 46, 27 и 21% в первой группе, и 41, 18 и 12% во второй группе.

Также была проведена оценка группы пациентов с более благоприятным прогнозом, которые прожили 17 месяцев с момента рандомизации. В эту группу входило 55 больных, получавших далтепарин, и 47 больных, получавших плацебо. Было отмечено достоверное преобладание показателя выживаемости среди больных, получавших далтепарин, при этом показатели выживаемости через 2 и 3 года с момента рандомизации составили соответственно 78 и 60% в группе, получавшей далтепарин, и 55 и 36% среди больных, получавших плацебо.

Исследователи сделали вывод, что применение далтепарина не оказало достоверного влияния на показатели выживаемости в течение 1 года у пациентов с далеко зашедшими стадиями рака, однако, далтепарин оказал существенное влияние на 2-х и 3-х летнюю выживаемость.

Таким образом, видна необходимость снижения коагуляционного потенциала крови для увеличения выживаемости больных со злокачественными новообразованиями.

Злокачественный процесс создает условия повышающие свертываемость крови, в борьбе с этим процессом, в настоящее время основным методом является повышение противосвёртывающей системы. Исходя из знаний физиологии гемостаза основным компонентом противосвёртывающей системы, которым практически можно усилить антикоагулянтные свойства крови являются - антитромбин 3 (АТ3).

Известно, что у онкологических больных его концентрация в крови снижена. Возможно, нарушение функции печени также влияет на концентрацию АТ3 в плазме крови. Снижение сократительной способности сердца, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) вызывает снижение сердечного выброса. При этом для обеспечения нормальной работы жизненно-важных органов (головного мозга, сердца) происходит спазм артерий органов спланхнотической зоны: печени, желудочно-кишечного трак-