

УДК: 616.5-006+616.5-006.6:616-07:577.152.34

## Состояние местного неспецифического протеиназ-ингибиторного потенциала в диспластических невусах и меланомах кожи

Д.В. Прохоров

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** меланома кожи, протеиназы, ингибиторы протеиназ

**И**зучение патогенеза меланоцитарных новообразований кожи является одной из актуальных проблем современной медицины. Это обусловлено и неуклонным ростом данной патологии и негативными последствиями при поздней обращаемости пациентов и низком уровне ранней дифференциальной диагностики [1,2,5]. При развитии злокачественных процессов важную роль могут играть нарушения баланса в системе протеиназы-ингибиторы протеиназ. Например, нарушение равновесия между трипсиноподобными лизосомальными протеиназами и их ингибиторами является важным звеном в патогенезе многих заболеваний, в том числе и при злокачественных новообразованиях кожи [3,6]. Таким образом, анализ научной литературы позволяет допустить участие протеиназ в патогенезе злокачественных новообразований кожи, однако их роль в формировании меланомы кожи изучена недостаточно. Ограничены данные о состоянии местного ингибиторного потенциала кожи при меланоцитарных новообразованиях.

### Цель исследования

Цель данного исследования установить значение местных неспецифических протеолитических механизмов в повреждении кожи при диспластических невусах и меланоме кожи.

### Материал и методы

В исследование были включены 65 пациентов КРУ «Клинический онкологический диспансер» (г. Симферополь) из них – мужчин 29 и женщин 36 в возрасте от 42 до 83 лет (средний возраст  $54,16 \pm 3,02$  года) из них у 31 пациента верифицирован диспластический невус (в количестве от 1 до 6) и у 35 меланома кожи (T1-3 N0 M0). Контрольную группу составили 20 здоровых людей. Материалом исследования служили супернатанты кожных гомогенатов.

Определение трипсиноподобной активности (ТПА) осуществляли путем измерения скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина от синтетического субстрата этилового эфира N- $\alpha$ -бензоил-L-аргинина (БАЭЭ). Определение эластазоподобной активности проводили по гидролизу синтетического субстрата N-t-вос-аланил-p-нитрофенилового эфира (БАНФЭ). Определение концентрации альфа-1-ингибитора протеиназ ( $\alpha$ 1-ИП) и кислотостабильных ингибиторов (КСИ) осуществляли по выявлению торможения расщепления трипсином БАЭЭ. Для определения кислотостабильных ингибиторов (КСИ), пробы предварительно обрабатывали для осаждения кислотолабильных белков [4]. Концентрацию белка определяли методом Лоури [7]. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов вариационной статистики с вычислением средних величин (М) и стандартной ошибки

**Показатели протеиназ-ингибиторного потенциала в коже пациентов с меланомой и диспластическими невусами**

| Группа больных             | ТПА, мкмоль/(мл×мин) | ЭПА, нмоль/(мл×мин) | АТА, мкмоль/г  | КСИ, /мл.   |
|----------------------------|----------------------|---------------------|----------------|-------------|
| Контрольная группа (n= 20) | 10,7±0,9             | 22,8±1,9            | 0,09±0,09      | 0,116±0,01  |
| С невусами (n= 31)         | 12,93±1,1            | 25,4±0,9            | 0,105±0,01     | 0,129±0,01  |
| С меланомой кожи (n= 35)   | 18,2±1,8*            | 35,0±1,1*,**        | 0,161±0,01*,** | 0,151±0,02* |

Примечание: \*-показана достоверность отличия по отношению к контрольной группе; \*\*-показана достоверность отличия между группами (меланома и невус).

среднего значения (m), достоверными считали показатели при  $P < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что в группе пациентов с диспластическими невусами достоверных изменений показателей протеиназ-ингибиторного потенциала по сравнению с контрольной группой выявлено не было. При этом все параметры демонстрировали незначительную тенденцию роста (уровень ТПА на 11,28%, уровень ЭПА на 11,52%; уровень КСИ на 10,79%; уровень АТА на 12,03%) в сравнении с контрольной группой. В биопсийном материале пациентов с меланомой кожи изменения были выражены достоверно ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ) и в сравнении с показателями контрольной группы были повышены. Это касалось и показателей протеолиза и показателей системы ингибиторов (ТПА+69,89%; ЭПА+52,74%; КСИ+29,7%; АТА+70,93%). Такая однонаправленность роста показателей, свидетельствует о высокой функциональной активности протеиназ-ингибиторной системы в целом, которая уже на местном уровне принимает участие в формировании канцерогенного новообразования. Сравнительный анализ показал, что в злокачественном новообразовании кожи (меланома) показатели системы протеолиза достоверно выше (ТПА+52,67%  $p < 0,01$ ; ЭПА+36,96%  $p < 0,001$ ; КСИ+17,14%; АТА+52,56  $p < 0,01$ ) по сравнению с доброкачественным новообразованием (невус).

По нашему мнению выявленные изменения компонентов протеиназ-ингибиторной системы на локальном уровне соответствуют острофазной реакции сопровождающей формирование злокачественного процесса. Скорее всего, местная активация протеиназ при формировании опухоли усиливает деструктивные процессы в тканях в месте ее локализации и подтверждает возможное участие протеиназ в развитии процессов инвазии и метастазирования. Что позволяет рассматривать выявленные изменения в качестве маркера ранней дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи.

## Литература:

1. Галил-Оглы Г. А., Молочков В. А., Сергеев Ю. В. Дерматоонкология. – М.: Медицина для всех, 2005. 238 с.
2. Дубенский В. В., Дубенский Вл. В. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза, диагностики // Вестн. дерматол. – 2008. – № 6. – С. 22 – 40.
3. Кубышкин В. А. Изменения показателей протеиназ-ингибиторной системы крови при лучевой терапии злокачественных опухолей // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2010. – № 2. – С. 104 – 106.
4. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах (Методичні рекомендації) / А.В. Кубышкин, Харченко В.З., Семенюк П.Ф., Алиев А.А., Фомочкина І.І., Анисимова А.В. – Київ, 2010-28с.
5. Молочков В. А., Баганский А. С. Меланоцитарные невусы. Новые подходы к тактике врача // Росс. журн. кожн. и венерич. болезней. 2008. – № 4. – С. 35.
6. Молочков В. А., Шумский В. П. Дерматоонкология: проблемы и перспективы / Альманах клинической медицины. Т. IX. Проллиферативные заболевания кожи / Под. общ. ред. В. П. Шумского. М.: МОНІІКІІ, 2006. С. 13 – 20.
7. Скоупс Р. Методы очистки белков / Скоупс Р. [пер. с англ.] – М.: Мир, 1985. – 358 с.

## Стан місцевого неспецифічної протеїназ-інгібіторної потенціалу в диспластичні невуси і меланоми шкіри

*Д.В. Прохоров*

Досліджено стан протеїназ-інгібіторного потенціалу шкіри у 31 пацієнта з диспластичними невусами і 35 пацієнтів з меланою шкіри. Встановлено, що злоякісний пухлинний процес призводить до однонаправленої збільшення активності протеїназ та їх інгібіторів в шкірі.

Ключові слова: меланома шкіри, протеїнази, інгібітори протеїназ.

## State of local nonspecific proteinase-inhibitory building dysplastic nevi and melanoma skin

*D.V. Prokhorov*

The state of proteinase-inhibitory capacity of skin 31 patients with dysplastic nevi, and 35 patients with melanoma of the skin. Found that malignant neoplastic process leads to a unidirectional increase in the activity of proteinases and their inhibitors in the skin.

Key words: melanoma of the skin, proteinases, proteinase inhibitors.