

УДК 616-008:616-006.441

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2007 г. *Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, Л.П. Кучкина, Р.Н. Салатов*

Activity of tissue aminoxidases and concentration of biogenic amines in tumour and surrounding tissues at malignant and benign breast tumours have been studied. Similarities and differences at malignant and benign tumour processes are noted.

Важная роль нейроэндокринной системы при опухолевом росте не вызывает сомнений. Однако значение гормонов и ферментов, участвующих во взаимоотношении опухолевой ткани и непосредственно граничащей с ней перифокальной зоной, остается малоизученным. Биогенные амины, такие как серотонин, гистамин, мелатонин, катехоламины в онкологическом плане представляют интерес как вещества, способные влиять на скорость и уровень пролиферации клеток. Исследования показали, что в карциноме молочной железы гистохимическими методами идентифицированы серотонин, гистамин, мелатонин и β -эндорфин [1]. Инактивация биогенных аминов происходит путем дезаминирования под действием аминоксидаз. Метаболизм серотонина происходит посредством моноаминоксидазы типа А (МАО-А), гистамина посредством ферментов декарбоксилазы, N-метилтрансферазы, а также диаминоксидазы (ДАО). С одной стороны, аминоксидазы обеспечивают биологическую инактивацию аминов, участвуют в защите организма от токсических экзогенных или образующихся в органах и тканях биогенных аминов. С другой – дезаминирование биогенных аминов, приводит к образованию новых веществ, которые могут самостоятельно оказывать влияние на различные метаболические процессы, в том числе и пролиферацию клеток. Биогенные амины участвуют в осуществлении процессов аллергии и воспаления, кинетике пролиферативных процессов и реализации стрессорной реакции.

Представляло интерес изучение активности тканевых аминоксидаз и содержания биогенных аминов в опухолевой и окружающей ее ткани при злокачественных и доброкачественных опухолях в молочной железе.

Материалы и методы

Исследования проводили на операционном материале, полученном от 16 женщин с фиброаденомами (ФКБ) и 12 женщин с аденокарциномами (РМЖ). Ткань для исследования брали сразу после операции. Активность МАО-А определяли с субстратом серотонином, ДАО – с гистамином [2]. Полученные результаты, характеризующие каталитическую активность, выражали в мкмольх окисленного субстрата на 1 мг белка ткани за 1 ч инкубации (мкмоль/мг/ч). Содержание биогенных аминов (серотонин, 5ОИУК, гистамин, мелатонин) определяли в 10%-м гомогенате [3]. В качестве контроля исследовалась ткань условно интактной молочной железы у женщин, оперирован-

ных по поводу олеогранулеммы. Полученные данные обработаны статистически параметрическим методом Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Изучение аминоксидаз у пациенток с ФКБ показало (таблица), что в опухолевой ткани активность МАО-А не отличалась от условно интактной ткани молочной железы, тогда как активность ДАО оказалась повышена в 3,7 раза. В перифокальной зоне при фиброаденомах отмечено повышение МАО-А в 1,8 раза и ДАО в 1,7 раза по сравнению с интактной молочной железой. В случае злокачественного роста в ткани опухоли МАО-А была снижена в 1,6 раза, а ДАО повышена в 1,7 раза. В перифокальной зоне активность МАО-А и ДАО не отличалась от интактной молочной железы.

Содержание серотонина как в опухолевой, так и в перифокальной ткани при ФКБ было повышено в 2 раза по сравнению с условно интактной тканью молочной железы. При злокачественном росте повышение 5НТ в опухоли оказалось достоверно выше в 1,7 раза по сравнению с ФКБ и в 3,3 раза по сравнению с интактной тканью молочной железы. В перифокальной зоне при аденокарциномах концентрация серотонина была также повышена более чем в 2 раза по сравнению с интактной тканью, но не отличалась от показателей при ФКБ. При изменении содержания серотонина в опухолевой и перифокальной зоне у больных с опухолевым ростом (доброкачественным и злокачественным) в молочной железе концентрация метаболита 5НТ – 5ОИУК в ткани достоверно не изменилась (таблица).

При ФКБ в ткани опухолевого узла содержание мелатонина повысилось почти в 2 раза, тогда как в перифокальной зоне концентрация данного амина не отличалась от интактной молочной железы. Противоположная ситуация наблюдалась при росте злокачественной опухоли – содержание мелатонина в опухолевой ткани было снижено в 1,8 раза и на 26 % – в перифокальной зоне.

Опухолевый рост как при ФКБ, так и при аденокарциномах вызвал существенный рост содержания гистамина как в опухолевой, так и в перифокальной зоне. Так, в солидных фиброкистозных опухолях концентрация гистамина оказалась выше, чем в интактной молочной железе, почти в 13 раз, а в перифокальной зоне – в 4 раза. При злокачественных опухолях содержание гистамина в самой опухоли было выше более чем в 13 раз и в 11,7 раза в перифокальной зоне.

Активность аминоксидаз и содержание биогенных аминов в опухолевой и перифокальной ткани молочной железы

Ткань	МАО-А, нмоль/мг белка/мин	ДАО, нмоль/мг белка/мин	5НТ, мкг/г ткани	5ОИУК, у.е	Мелатонин, нг/г ткани	Гистамин, мкг/г ткани	Гист/ДАО
Интактная ткань (10)	26,1±1,2	16,1±1,18	0,06±0,01	734,7±49,6	19,2±1,05	0,12±0,008	0,75±0,01
ФКБ опухолевая ткань (16)	26,8±2,05 ³	60,1±1,3 ^{1,2,3}	0,12±0,007 ^{1,2}	896,5±66,7	37,7±1,5 ^{1,2,3}	1,55±0,18 ^{1,3}	2,58±0,18 ^{1,2}
ФКБ п/з (16)	47,3±1,8 ^{1,2}	27,12±1,2 ¹	0,12±0,01 ¹	956,2±61,6	23,3±1,8 ²	0,5±0,09 ^{1,2}	1,84±0,09 ^{1,2}
Рак опухолевая ткань (12)	16,6±1,43 ^{1,3}	26,7±1,59 ¹	0,20±0,02 ^{1,3}	995,4±64,6	10,7±1,7 ¹	1,64±0,16 ¹	6,14±0,16 ¹
Рак п/з (12)	29,5±1,6	24,9±2,3	0,14±0,01 ¹	928±63	14,18±1,3 ¹	1,4±0,34 ¹	5,62±0,50 ¹

Примечания. 1 – различия с интактной тканью молочной железы статистически достоверны при $p < 0,05 - 0,001$; 2 – различия с злокачественными опухолями статистически достоверны при $p < 0,05 - 0,001$; 3 – различия с перифокальной зоной статистически достоверны при $p < 0,05 - 0,001$.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что в росте аденокарцином и фиброаденом в молочной железе существуют как общие моменты, так и отличия. Так, в случае неоплазии молочной железы отмечалась метаболическая недостаточность ферментативной активности МАО-А в опухолевой ткани на фоне нормальной активности в перифокальной зоне. При ФКБ активность МАО-А в опухоли не отличалась от работы фермента в здоровой молочной железе, а перифокальная зона характеризовалась гиперактивацией. При этом уровень серотонина при ФКБ как в самой опухоли, так и в перифокальной зоне оказался одинаково повышен, а 5ОИУК не отличалась от условно интактной ткани. Это указывает на то, что метаболизм серотонина в ткани молочной железы у больных с фиброаденомой происходит не только через окислительное дезаминирование, но и через N-ацетилирование с образованием мелатонина, уровень которого в опухолевой ткани выше, чем в перифокальной зоне. Доказательства противоопухолевого действия мелатонина в молочной железе были получены как в опытах *in vitro*, так и *in vivo*. Установлено, что введение мелатонина ингибирует рост спонтанных или индуцируемых опухолей молочной железы крыс и мышей [3]. В качестве модели для изучения влияния мелатонина *in vitro* в основном используется линия клеток человеческого рака молочной железы MCF-7. Доказано, что мелатонин блокирует индуцируемую эстрадиолом инвазию клеток MCF-7, противодействует адгезии и миграции клеток и снижает их способность прикрепляться к базальной мембране [4]. В ткани аденокарциномы содержание мелатонина оказалось сниженным, несмотря на высокое содержание серотонина и низкую активность МАО-А. Известно, что при частичном окислении тиоловых групп флавиновых митохондриальных МАО происходит наряду с некоторым снижением каталитической активности качественное изменение их ферментативных свойств. При этом изменяется субстратная специфичность МАО и чувствительность к действию ингибиторов: индуцируются свойства катализировать дезаминирование субстратов медьсодержащих аминоксидаз (гистамин, путресцин, кадаверин) и даже других

азотистых соединений, появляется чувствительность к ингибирующему действию реагентов, в норме не являющихся ингибиторами МАО. Такая трансформация активности МАО отмечается при ряде патологий и экстремальных воздействий [5].

В наших исследованиях мы отмечали повышение активности ДАО при любом опухолевом росте в молочной железе. Однако наиболее выраженное возрастание активности фермента наблюдалось в доброкачественной опухолевой ткани при ФКБ. Рост аденокарциномы приводил к повышению активности ДАО только в самой опухоли, перифокальная зона при этом не реагировала. Так как эстрогены увеличивают секрецию гистамина в ткани молочной железы, это очевидно и влечет за собой повышение активности ферментов, метаболизирующих данный амин. ДАО дезаминирует не только гистамин, но и такие полиамины, как путресцин, спермин, спермидин. Из литературных источников известна способность опухолевой ткани к высокой продукции полиаминов [6]. Показано повышение ДАО в опухолевой и окружающей ткани у больных перстневидно-клеточным раком желудка [7]. Существуют литературные сведения о том, что женщины с высоким уровнем активности этого фермента в слизи цервикального канала могут составить группу повышенного риска рака шейки матки. В наших исследованиях при опухолевом росте, несмотря на высокие абсолютные значения в ферментативной активности ДАО, коэффициент соотношения гистамина к ферменту указывал на явную недостаточность работы аминоксидазной системы. Об участии гистамина в механизмах опухолевого роста известно мало. Однако установлено возрастание гистамина при карциноме молочной железы у крыс по сравнению с этим же показателем в ткани интактной молочной железы. Считают, что влияние гистамина на процессы роста и пролиферации клеток осуществляется путем как непосредственной стимуляции им синтеза белков, нуклеиновых кислот и липидов, так и снижения цАМФ в клетках, что приводит к усилению их пролиферативных способностей [8]. Тот факт, что ферментативная активность ДАО оказалась как в опухоли, так и в окружающей зоне выше, чем в здоровой

ткани молочной железы, может свидетельствовать о повышении концентрации в ней полиаминов, что может приводить к усилению пролиферации. Однако очевидно, что данный процесс не специфичен и характерен для любой пролиферирующей ткани вне зависимости от гистоструктуры.

Таким образом, опухолевый процесс вне зависимости от гистоструктуры характеризуется повышенной активностью ДАО наряду с высоким содержанием гистамина и серотонина как в опухолевой, так и в перифокальной тканях. Возможно, что данное повышение является неспецифическим признаком при пролиферативных процессах. Однако для злокачественного роста характерно снижение содержания мелатонина как в опухолевой ткани, так и в перифокальной зоне. В случае ФКБ концентрация мелатонина в опухолевой ткани существенно повышена и не отличается от условно интактной в окружающем опухоль участке.

Литература

1. Шейнина Л.И., Кутивадзе Д.А., Сулава Т.А. АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. Обнинск, 1988. С. 83 – 86.
2. Сивораниа Г.А., Сидельников Ю.Н. // Лабораторное дело. 1991. № 2. С. 51 -54.
3. Stevens R.G., Wilson B.W., Anderson L.E. The Melatonin Hypothesis. Breast Cancer and Use of Electric Power. Columbus, Richland. 1997.
4. Panzer A. // Medical Hypotheses. 1998. Т. 50. № 5. P. 385–387.
5. Райгородская Д.И., Медведев А.Е., Горкин В.З. // Вопросы мед. химии. 1991. Т. 37. № 2. С. 46 -50.
6. Шестопалов А.В. и др. // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. науки. Приложение. 2004. №11. С. 105–109.
7. Дмитренко А.П. Прогностические факторы в лечении перстневидно-клеточного рака желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2004.
8. Kaneko T., Kobayashi K., Iaga K., Vanaihara N. // Para-neurons, their futures and funct: Proc. Int. Symp. Shikotsuko, Jul 24–27, 1979. Amsterdam. 1980. P. 169 – 170.