

Таким образом, данные об энергетическом и функциональном состоянии органов и систем измерительного профиля в описываемых группах больных, полученные при помощи ЭАФ, позволяют нам сформулировать как минимум два вывода. Во-первых, положительные результаты применяемых воздействий проявляются на уровне как общего измерительного профиля, так и управляющего звена адаптации – гипоталамуса. Последние особенно выражены в группе с применением магнитного поля, вероятно в связи с тем, что именно гипоталамическая область мозга является главным центральным звеном реагирования на электромагнитные поля [5]. Во-вторых, использование в ЭАФ относительных (асимметрии на ИТ), а не абсолютных (рука-рука) показателей энергетического и функционального состояния органов и систем онкологических больных является наиболее информативным. Такой методический подход уже оправдал себя при попытке опосредованного определения степени распространенности опухолевого процесса при колоректальном раке, подконтрольном или утратившем контроль регуляции со стороны высшего звена вегетативной нервной системы [6]. При таком подходе асимметричность показателей ЭАФ в двух парах гипоталамических точек определяет основное информа-

ционно-диагностическое значение для тестирования распространенности злокачественного процесса. Учитывая общие патогенетические основы опухолевой прогрессии, можно считать, что и при раке легкого неблагоприятным прогностическим признаком дисрегуляции вегетативных функций является высокий удельный вес резких асимметрий на обеих парах ИТ гипоталамуса. В свою очередь, снижение их количества мы расцениваем как признак оптимизации регуляторных процессов под влиянием аутогемохимиотерапии и особенно слабого низкочастотного электромагнитного поля.

Литература

1. Voll R. // Medizin heute. 1960. Heft 3.
2. Россман Х., Россман А. Электроakupunktura по Р. Фоллю: Пер. с нем. М., 2000.
3. Задерин В.П., Чилингариц С.Г. // Отечественная онкология: основные пути развития. М., 2001. С. 44–49.
4. Zubovskiy G.A. Ультразвуковая диагностика и электроakupunktura. М., 1990.
5. Холодов Ю.А., Шишло М.А. Электромагнитные поля в нейрофизиологии. М., 1979.
6. Марьяновская Г.Я. и др. // Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении: VII конгр. с междунар. участием. Турция. Кемер, 2005. С. 61.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

2 ноября 2006 г.

УДК 616 – 008: 615.7: 616 – 006.81

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ТКАНИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ И ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ ДО И ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА АУТОПЛАЗМЕ

© 2006 г. Ю.С. Сидоренко, Е.М. Франциянц, В.В. Позднякова, Н.Д. Черярина

The state of free radical processes in tissue of skin melanoma and peritumoral zone has been studied before and after chemotherapy on autoplasm.

Окислительный стресс, протекающий на организменном уровне, называют одной из причин возникновения рака. Это связано со «срывом» систем адаптации, так как известно, что развитие адаптивных реакций организма на субклеточном уровне определяется динамическим равновесием между процессами свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. Свободные радикалы участвуют во всех стадиях существования опухоли, начиная с момента малигнизации клеток, поддерживают рост опухоли, ее инвазивность и метастатический потенциал. К факторам риска возникновения злокачественной опухоли относят и системные нарушения в уровне антиоксидантной защиты. Имеется тесная взаимосвязь между показателями активности перекисления и метаболической активностью опухоли, которая считается информативной для прогноза клинического течения рака некоторых локализаций и оценки эффективности его лечения [1]. Существуют и исследования, показывающие непосредственную связь активности процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты в ткани опухоли не только с ее метаболической активностью, но и цитотоксическим действием противоопухолевых агентов [2–4].

Материалы и методы

Исследовали 30 больных меланомой кожи I–III стадии. Всем пациентам первым этапом комплекс-

ного лечения была выполнена паратуморальная аутоплазмохимиотерапия (ПАПХТ). Для этого пунктировали локтевую вену, забирали 40 мл крови, центрифугировали при 1500 об/мин, отбирали плазму крови (10 мл), инкубировали в термостате в течение 30 мин, при температуре 37 °С с цисплатином – 10 мг, затем добавляли 10 мг метотрексата и 600 мг циклофосфана. Полученную смесь цитостатиков вводили под контролем УЗИ в подкожную жировую клетчатку (непосредственно под основание очага опухоли) с четырех парно противоположных сторон, отступая в среднем на 2–3 см от края опухоли. На следующий день начинали курс дистанционной гамма-терапии (ДГТ). Через 5 сеансов ДГТ проводили идентичную вторую паратуморальную инфузию. Суммарные дозы химиопрепаратов составили: цисплатин – 20 мг, метотрексат – 20 мг, циклофосфан – 1200 мг. Через два дня после последнего введения химиопрепаратов на плазме и облучения больных оперировали в объеме широкого иссечения первичного очага при необходимости с пластикой послеоперационного дефекта.

Была изучена активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, суммарная пероксидазная активность (СПА), коэффициенты СОД/СПА, СОД/каталаза, уровень содержания малонового диальдегида (МДА), витаминов Е и А в образцах ткани опухоли и

ее перифокальной зоны до и после проведения химиотерапии, а также в интактной коже [5–9].

Результаты исследования

Состояние свободнорадикальных процессов в ткани опухоли (меланома кожи)

Результаты исследования представлены в таблице. Установлено, что в ткани опухоли, не подвергавшейся химиотерапевтическому воздействию, содержание одного из конечных продуктов липоперекисления – МДА было снижено в 5,6 раза относительно интактной кожи. Это сопровождалось уменьшением некоторых показателей неферментативного звена антиокислительной защиты. Так, уровень витаминов А и Е был снижен относительно контрольных величин на 30 и 42,2 % при уменьшении коэффициента соотношения Е/А на 16,7 %.

Активность ферментов антиокислительной защиты ткани опухоли без химиотерапевтического воздействия было разнонаправленной. Отмечено снижение общей активности СОД, а также Cu-Zn- и Mn-зависимого изоферментов – в 7,7, 3,1 и 9,1 раза по сравнению с интактной кожей. Вместе с тем активность каталазы и СПА, напротив, была выше, чем в интактной коже – в 1,7 и 11,4 раза соответственно. В этой связи коэффициенты соотношения СОД общ./каталаза и СОД общ./СПА, отражающие эффективность работы физиологического каскада антиоксидантных ферментов, были снижены в 13,8 и 88 раз.

Учитывая полученные нами результаты изучения свободнорадикальных процессов, можно отметить, что меланома кожи без воздействий имела агрессив-

ный пролиферативный характер, характеризовалась низким содержанием митохондрий и, естественно, нарушением процессов энергообеспечения. Наше предположение подтверждается данными других авторов, показавших, что митохондрии меланомы отличаются повышенным потенциалом окисления липидов и увеличенным в 8–10 раз содержанием продуктов ПОЛ, что в свою очередь приводит к угнетению энергетических процессов [4, 5].

После проведения паратуморальной химиотерапии на аутоплазме в уровне содержания продуктов ПОЛ и звеньях антиокислительной системы ткани меланомы кожи произошли значимые изменения. Так, содержание МДА увеличилось по сравнению с фоновыми величинами на 73,8 %, однако оставалось в 3,2 раза ниже, чем в интактной коже. Общая активность СОД возросла по сравнению с показателем до химиотерапии в 3,1 раза, при равном увеличении активности Mn-СОД и Cu-Zn-СОД. При этом активность последнего изофермента достигла показателя в интактной ткани. Активность каталазы в ткани опухоли после паратуморального введения химиопрепаратов снизилась в 2 раза, а СПА – в 14,5 по сравнению с показателями без лечения и достоверно не отличались от значений в интактной коже. Естественно, коэффициенты соотношения СОД/СПА и СОД/каталаза увеличились относительно фоновых значений в 44,5 раза и 6,1 раза соответственно, однако оставались в среднем в 2 раза ниже контрольных показателей. После проведения химиотерапии содержание витаминов Е и А также достигло уровня показателей в интактной ткани (таблица).

Некоторые показатели свободнорадикальных процессов ткани меланомы кожи и ее перифокальной зоны

Биохимический показатель	Исследуемая ткань				
	Интактная кожа	Опухоль до ХТ	Опухоль после ХТ	Перифокальная зона до ХТ	Перифокальная зона после ХТ
СОД общ., усл. ед.	171,4±15,3	22,3±2,6 ¹	68,0±4,7 ^{1,2}	46,9±6,1 ¹	72,0±5,9 ^{1,2}
СОД – Cu/Zn, усл. ед.	16,8±1,9	5,4±0,4 ¹	16,8±2,0 ²	9,3±0,8 ¹	11,2±1,1 ¹
СОД – Mn, усл. ед.	154,6±13,8	16,9±1,9 ¹	51,2±4,7 ^{1,2}	37,6±4,1 ¹	60,8±4,9 ^{1,2}
Каталаза, усл. ед.	160,0±13,3	274,0±22 ¹	140,0±12 ²	219,6±19,8 ¹	133,5±11,6 ^{1,2}
СПА, усл. ед.	1,4±0,1	16,0±1,2 ¹	1,1±0,04 ^{1,2}	13,0±1,1 ¹	2,0±0,2 ^{1,2}
СОД общ./ каталаза	1,1±0,3	0,1±0,02 ¹	0,5±0,02 ^{1,2}	0,2±0,01 ¹	0,5±0,01 ^{1,2}
СОД общ./ СПА	122,4±10,7	1,4±0,07 ¹	61,8±3,9 ^{1,2}	3,6±0,8 ¹	36,0±2,3 ^{1,2}
Витамин А, усл. ед.	7,0±0,9	4,9±0,7 ¹	7,7±0,5 ²	6,8±0,8	8,1±0,4 ²
Витамин Е, усл. ед.	16,6±1,9	9,6±1,2 ¹	16,1±2,0 ²	12,8±1,1 ¹	18,2±1,0 ²
Коэффициент Е/А	2,4±0,3	2,0±0,1	2,1±0,2	1,9±0,3	2,3±0,1
МДА, нМ/г тк	91,4±1,5	16,4±0,9 ¹	28,5±2,9 ^{1,2}	39,3±3,1 ¹	76,2±5,1 ^{1,2}

Примечание. ¹ – достоверно относительно значений в интактной ткани ($p < 0,01$); ² – достоверное относительно значений в ткани до лечения ($p < 0,01$).

Известно, что отличительным свойством окислительного метаболизма опухолевой ткани является ее устойчивость к инициаторам перекисного стресса и, как следствие этого, недостаточный уровень продуктов ПОЛ, ответственных за фрагментацию молекулы ДНК опухоли, а также извращенным энергетическим метаболизмом. Причинами этого явления могут быть модификация функционирования ферментативных систем, регулирующих ПОЛ, изменение характера работы системы, поддерживающей стационарный уровень

природных антиоксидантов – состав липидов – способность субстрата к окислению [10]. Поэтому изменение активности звеньев антиокислительной защиты, сопровождаемое накоплением продуктов ПОЛ в ткани опухоли, найденное в нашем исследовании, можно считать одним из позитивных моментов применяемой терапии.

Считаем необходимым обратить внимание на первичность изменения показателей свободнорадикального окисления. Это еще раз подтверждает мнение о

патогенетической значимости для роста и развития злокачественных новообразований свободных радикалов, обуславливающих развитие всего симптомо-комплекса опухолевой болезни. С другой стороны, столь быстрая реакция со стороны свободнорадикальных процессов при применяемом нами виде химиотерапии указывает на ее адекватность и патогенетическую обусловленность.

Состояние свободнорадикальных процессов в ткани перифокальной зоны меланомы кожи

Далее мы сочли целесообразным изучить состояние свободнорадикальных процессов в перифокальной зоне меланомы кожи в процессе предлагаемого нами способа химиотерапии. Основанием для такого исследования явился тот факт, что выявить причину нарушения тканевой системы регуляции, приводящей к злокачественному росту, можно исходя из представления о природе и механизме устойчивости гомеостатических систем [11].

Найдено, что в перифокальной зоне опухоли до начала проведения каких-либо воздействий уровень содержания продуктов ПОЛ – МДА был снижен относительно интактной кожи в 2,3 раза, однако относительно ткани опухоли уровень содержания МДА был выше в 2,4 раза. Общая активность СОД была снижена в 3,7 раза, Cu-Zn-зависимой СОД – в 1,8, Mn-зависимого изофермента СОД – в 4,1 раза по сравнению с показателями в интактной ткани. Вместе с тем активность СОД и ее изоферментов в ткани перифокальной зоны опухоли была выше, чем в ткани опухоли, в 2,1, 1,7 и 2,2 раза соответственно. Активность каталазы в перифокальной зоне меланомы была на 37,3 % выше показателей в интактной коже и на 20 % ниже, чем в ткани опухоли. СПА в перифокальной зоне была повышена в 9,3 раза относительно контрольных значений и на 18,7 % ниже, чем в ткани опухоли. Коэффициенты СОД/каталаза и СОД/СПА были ниже, чем в интактной коже, в 5,1 и 33,9 раза соответственно, однако превосходили показатели в ткани опухоли в среднем в 2,6 раза.

Уровень содержания витамина Е в перифокальной зоне опухоли без химиотерапии был на 23 % ниже, чем в интактной ткани, а уровень содержания витамина А не отличался от контрольных значений (таблица). Естественно, относительно показателей в ткани опухоли уровень витаминов был повышен на 33,3 и 38,8 % соответственно. Коэффициент соотношения витаминов Е/А не отличался от значений в ткани опухоли.

В целом, в перифокальной зоне меланомы кожи до проведения химиотерапии отмечено нарушение соотношения в системе ПОЛ – антиоксиданты практически такое же, как и ткани самой злокачественной опухоли. Все исследованные показатели активности свободнорадикальных процессов в перифокальной зоне опухоли занимали как бы промежуточное положение между значениями в интактной ткани и самой опухоли.

Наши результаты укладываются в известную концепцию так называемого «опухолевого поля», сформулированную В.Т. Ивашкиным [12]. Термин «опухолевое поле» обозначен как «тканевой регион, пространственно окружающий злокачественную опухоль,

не имеющий морфологических признаков злокачественной перестройки, но обладающий определенными биохимическими признаками, присущими и самой опухоли». Считается, что изменения показателей метаболизма в этом регионе происходят значительно быстрее и интенсивнее, чем в отдаленных от опухоли частях организма. Этому способствует комплекс неслучайных обстоятельств и, прежде всего, опухолевый ангиогенез как необходимое условие для поддержания в периферийных клетках опухоли прооксидантного состояния, ее развития вдоль заранее подготовленных сосудистых путей, метастазирования отдельных опухолевых клеток [13]. Опухолевое поле отражает природу самих клеток, формирующих это поле и ставших таковыми под воздействием продуктов новообразования. Более того, опухолевое поле как своеобразное предопухолевое состояние с несомненными биохимическими признаками неопластического процесса предлагается именовать онкогенным, вызывающим опухоли [12].

После проведения паратуморальной химиотерапии на аутоплазме произошли значимые перестройки в свободнорадикальных процессах перифокальной зоны опухоли. Так, уровень содержания продукта ПОЛ – МДА возрос по сравнению с фоновыми показателями практически в 2 раза и достоверно не отличался от такового в интактной ткани. Увеличилась активность Cu-Zn-зависимого и Mn-зависимого изоферментов СОД и, естественно, общая активность СОД на 20,4, 61,7 и 53,5 % относительно фоновых величин. Интересно отметить, что активность СОД и ее изоферментов после лечения в ткани опухоли и ее перифокальной зоне стали достоверно неразличимы. После проведенной терапии СПА в перифокальной зоне опухоли снизилась в 2,1 раза и стала превосходить показатель в интактной ткани лишь на 43 %. Активность каталазы снизилась относительно показателя без лечения на 39,2 % и достоверно не отличалась от показателя в ткани опухоли после проведенной химиотерапии. Вместе с тем коэффициенты СОД/СПА и СОД/каталаза оставались в 2 и 3,3 раза ниже, чем контрольные величины.

После введения химиопрепаратов в перифокальной зоне опухоли отмечена нормализация уровня содержания витаминов А и Е и, естественно, коэффициента их соотношения (таблица).

Считается, что соседствующие с опухолью ткани первыми обедняются антиоксидантами, транспортируемыми из нормальных тканей в неоплазму, и первыми же воспринимают воздействие секретируемых ее продуктов, в том числе способствующих трансформации клеток [13]. С этой точки зрения влияние химиотерапии на биохимические процессы в перифокальной зоне очень важно, так как вносит дополнительную информацию о механизмах действия последней.

К положительным моментам проводимой нами химиотерапии следует отнести повышение в клетках перифокальной зоны опухоли после ее проведения уровня витаминов-антиоксидантов, особенно витамина А, обладающего противоопухолевым действием, которое связывают с влиянием этого витамина на дифференцировку клеток [14]. Известно также, что уровень содер-

жания витаминов А и Е определяет способность клеток к апоптозу, а их недостаток, что и показано в нашем исследовании ткани без лечения, снижает уровень апоптоза вплоть до его отмены. Определена роль окислительного стресса в механизмах апоптоза. Полученные нами результаты изучения свободнорадикальных процессов и антиокислительной защиты в ткани меланомы кожи и ее перифокальной зоны до проведения химиотерапии свидетельствуют о нарушении процесса апоптоза и вместе с тем указывают, что паратуморальная химиотерапия восстанавливает нарушенный процесс апоптоза в перифокальной зоне опухоли. При этом сохраняется высокая активность фосфономонераз, и хотя не полностью восстанавливается тип энергетических процессов, характерных для оксигенированных тканей, однако отмечается унификация показателей энергообеспечения в опухолевой ткани и ее перифокальной зоне. Это, прежде всего, способствует восстановлению межклеточных контактов и ослаблению действия секретируемых опухолью продуктов, среди которых особого внимания заслуживают различные факторы роста (эпидермальный и др.) Эти факторы и вызывают отдельные признаки опухолевого фенотипа, исчезающие в случае прекращения их продукции.

Литература

1. Князева М.В., Павлова Т.Д., Карташов С.М. // Эксперим. онкол. 2000. № 22. С. 280.
2. Барабой В.А., Зинченко В.А. // Журн. Акад. мед. наук України. 1999. Т. 5. № 3. С. 453–469.
3. Короткина Р.Н. и др. // Рос. онкол. журн. 1999. № 2. С. 21–24.
4. Frommel T.O., Zarling E.J. // Med. Hypotheses. 1999. Vol. 52. № 1. С. 27–30.
5. Beauchamp C., Fridovich I. // Anal. Biochem. 1971. Vol. 44. Р. 276–281.
6. Королюк М.А. и др. // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–18.
7. Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике. М., 1969. С. 349–351.
8. Внуков В.В. Железосодержащие белки и протеолитическая активность в сыворотке крови при гипероксии и защитном действии мочевины: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1979.
9. Чернаускене Р.Ч., Варишквичене З.З., Грибаускас П.С. // Лаб. дело. 1984. № 6. С. 362–365.
10. Пальмина Н.П. // Свободные радикалы и антиоксиданты в химии и биологии: Юбилейная конф., посвященная 85-летию академика Н.М. Эммануэля. Москва, 29 сент., 2–4 окт. М., 2000. С. 127–130.
11. Черезов А.Е. Общая теория рака: тканевой подход. М., 1997.
12. Ивашкин В.Т., Васильев В.Ю., Северин Е.С. Уровни регуляции функциональной активности органов и тканей. Л., 1987.
13. Лю Б.Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция). Алматы, 2003.
14. Bhattacharyya P.C. // Curr. Sci. (India). 1996. Vol. 71. № 7. Р. 501–501.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

2 ноября 2006 г.

УДК 001.5:615.7:612.1:616.24-089

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ МОЗГА НА ЭТАПАХ ХИМИЧЕСКОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

© 2006 г. Е.М. Францияни, Т.И. Кучерова, В.А. Бандовкина, Ю.А. Позорелова

Antioxidant and monoaminergic systems of brain of rats at early stages of chemical carcinogenesis (1-st, 5-th and 9- th weeks) have been studied. The most pronounced changes in the brain of experimental animals have been observed at the 1-st week of carcinogenesis. It has been supposed that already at early stages of carcinogenesis there occur general moments of tumor metabolism which may be preconditions for translocation of tumors cells into brain.

В настоящее время нередким проявлением первичной опухоли являются метастазы в мозг. Статистические данные о частоте встречаемости метастатических опухолей головного мозга противоречивы и составляют от 20 до 50 %. Однако по данным аутопсий число метастазов в мозг значительно больше и достигает 70 % [1]. Раннее выявление и прогнозирование метастатических опухолей ЦНС возможно лишь при глубоком знании патогенеза развития опухолевого заболевания. Выяснить роль метаболических функций мозга в процессе опухолевого роста возможно только при проведении экспериментальных исследований.

Злокачественная опухоль, по определению В.С. Шапота, является мощным дезорганизатором гомеостаза организма, а опухолевый процесс сопровождается совокупностью паранеопластических нарушений, связанных в том числе и с изменением метаболических процессов мозга [2]. Для нормального функционирования мозга наиболее важным моментом является передача нервного импульса, в осуществлении которого непосредственное участие принимает моноаминергическая система. Ферментативные реакции аминоксидаз, основной функцией которых является дезаминирование биогенных аминов, считаются основным путем образования H_2O_2 в мозге, поэтому исследование взаимодействия между антиокислительными и медиаторными системами мозга представляет интерес на разных этапах канцерогенеза.

Целью настоящего исследования явилось изучение метаболического состояния мозга крыс (свободнорадикальных и моноаминергических систем) в динамике химического канцерогенеза (на 1, 5 и 9-й недели).

Материалы и методы

Опыты проводили в осенне-зимний период. Объектом исследования служили 56 белых беспородных крыс-самцов массой 220–250 г. Индукцию опухолей осуществляли методом подкожной инъекции химического канцерогена – бенз(а)пирена. Животным вводили по 5 мг бенз(а)пирена в виде 1%-го раствора (0,5 мл) в перекисленном оливковом масле, который был приготовлен за месяц до введения крысам. В схе-