

УДК 616-006: 612.62

## СИСТЕМА «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ-АНТИОКСИДАНТОВ» В ОРГАНИЗМЕ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕ В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Абакумова Т.В., Генинг Т.П., Антонеева И.И., Арсланова Д.Р.,  
Генинг С.О., Емелькин Н.В.

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск,  
e-mail: Naum-53@yandex.ru

При обследовании больных первичным раком яичников, находящихся на I–IV стадии по FIGO, и экспериментального канцерогенеза на модели асцитной опухоли яичников крыс, оценивали состояние системы «перекисное окисление липидов-антиоксиданты» в плазме крови и эритроцитах. Для этого определяли концентрацию малонового диальдегида, активность каталазы, глутатион-редуктазы и супероксиддисмутазы. Установлено нарастание уровня малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах в динамике опухолевой прогрессии, как в клинике, так и эксперименте. Активность ферментативного звена антиоксидантной системы была разнонаправленной и позволяет предполагать переход системы «перекисное окисление липидов-антиоксиданты» в организме-опухоленосителе на более высокий уровень функционирования, что возможно является результатом мембранотоксической активности опухолевых клеток.

**Ключевые слова:** рак яичников, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система

## THE SYSTEM «LIPIDPEROXIDATION-ANTIOXIDANTS» IN THE HOST-TUMOR IN CLINIC AND EXPERIMENT

Abakumova T.V., Gening T.P., Antoneeva I.I., Arslanova D.R., Gening S.O., Emelkin N.V.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: Naum-53@yandex.ru

At inspection of the sick of a primary cancer ovary which are on I-IV stages on FIGO, and an experimental carcinogenesis on model ascitic tumors of ovaries of rats, estimated a system condition «lipidperoxidation-antioxidants» in a blood plasma and erythrocytes. For this purpose defined concentration malondialdehyde, activity of a catalase, glutation-reduktazy and superoxide dismutase. Level increase malondialdehyde in a blood plasma and erythrocytes in dynamics of a tumoral progression, as in clinic, and experiment is established. Activity of an enzymatic link of antioxidatic system was differently directed and allows to assume system transition « lipidperoxidation-antioxidants» in an host-tumor on higher level of functioning that probably grows out membranotoxic of activity of tumoral cells.

**Keywords:** cancer ovaries, lipidperoxidation, antioxidatic system

Активированные кислородные метаболиты (АКМ) являются обязательными компонентами нормального функционирования клеток [3]. Они играют важную роль в регуляции активности ферментов, поддержании стабильности мембран, транскрипции некоторых генов, являются необходимыми элементами функционирования ряда медиаторных систем и выступают в качестве посредников в формировании клеточного ответа [7].

Антиоксидантная система (АО) в клетке является иерархической и представлена не менее, чем тремя уровнями (ступенями) защиты. Первый и наиболее эффективный – антикислородный, реализован в виде митохондриального дыхания. Второй ступенью АО системы в клетке является антирадикальная ступень, предназначенная для ингибирования свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Определенная категория естественных соединений выполняет функцию инактивации различных АКМ и тем самым обрывает цепные перекисногенные реакции. Третья ступень защиты – антиперекисная, на которой образовавшиеся перекиси разрушаются

соответствующими ферментами или в результате их взаимодействия с определенными соединениями [8]. Наиболее известными АО ферментами, действующими на этих уровнях, являются супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и пероксидаза. В случае дефектности первой линии защиты возникает очевидная гипероксия вследствие слабой утилизации  $O_2$  в отсутствие ограничений его поступления в клетку. Недостаточность митохондриального дыхания объективно становится ключевым фактором в создании перекисногенного стресса. Это ведет к развитию в клетке дестабилизирующих процессов и приводит к неэффективности второй и третьей ступени защиты, которые в этом случае не справляются с большим потоком свободных радикалов и перекисей.

Как результат недостаточного митохондриального дыхания, приводящего к повышению содержания в неопластических клетках АКМ, рассматривают повышение в них и малоновый диальдегид (МДА), и высокую экспрессию ферментов СОД и каталазы в опухолевой ткани по сравнению с окружающей неопухоловой [1].

Исходя из вышеизложенного целью исследования была оценка функционального состояния системы «ПОЛ-АО» в организме-опухоленосителе в динамике канцерогенеза при раке яичников в клинике и эксперименте.

### Материал и методы исследования

Было обследовано 145 больных первичным раком яичников (РЯ), находившихся в I-IV стадии заболевания (по FIGO), получивших лечение на базе Ульяновского областного клинического онкологического диспансера. Контрольную группу составили практически здоровые женщины-доноры.

Для моделирования опухоли использованы инбредные крысы в возрасте 4 месяцев массой 120 г ( $n = 16$ ), которым внутривенно переливали штамм ОЯ (асцитная опухоль яичника, банк опухолевых штаммов РОНЦ им. Блохина). На 5-е (логарифмическая стадия) и 14-е сутки (терминальная стадия) у животных-опухоленосителей под эфирным наркозом забирались периферическая кровь.

Интенсивность ПОЛ оценивали по концентрации МДА в плазме крови и эритроцитах [2]. Ферментативный компонент системы АО защиты оценивали по активности каталазы и глутатионредуктазы (ГР) в плазме крови и эритроцитах, а также СОД в эритроцитах [2].

Статистическая значимость полученных результатов оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (Stata 6.0).

### Результаты исследования и их обсуждение

Нами установлено, что уровень МДА в плазме и эритроцитах крови животных-опухоленосителей в процессе прогрессирования опухоли возрастает (табл. 1).

Таблица 1

Уровень МДА в плазме и эритроцитах крови животных на разных стадиях экспериментального РЯ

Стадия	Плазма	Эритроциты
Контроль	3,25 ± 0,280	362,7 ± 15,20
Логарифмическая	7,52 ± 0,430	485,9 ± 35,60
Терминальная	10,04 ± 0,470*	682,3 ± 58,70*

Примечание: \* – данные относительно соответствующего показателя на предыдущей стадии роста опухоли.

Таблица 2  
Активность АО-ферментов в эритроцитах крыс при прогрессировании экспериментального РЯ

	СОД, усл.ед./л	Каталаза, ммоль/мин/л	ГР, ммоль/мин/л
Контроль	158,9 ± 9,15	7,8 ± 0,35	49,4 ± 2,61
Log-фаза	203,9 ± 27,2	11,3 ± 0,65	47,6 ± 3,81
Term-фаза	235,4 ± 30,3*	14,8 ± 0,79*	38,4 ± 5,36*

Примечание: \* – данные относительно соответствующего показателя на предыдущей стадии роста опухоли.

Оценка процессов ПОЛ при повреждении эритроцитарных мембран важна потому, что эритроциты содержат мощный катализатор перекисного окисления (ПО) – гемоглобин, а в омывающей их плазме имеются транспортируемое негемовое железо и липиды, содержащие перекиси. Система АО, тормозящих ПО, а также сывороточный альбумин, связывающий перекиси липидов, в норме успешно справляются с «перекисной опасностью», но нарушение какого-либо звена в этих защитных системах ведет к повреждению мембран эритроцитов [5].

Ферментативные компоненты АО системы в плазме крови представлены ГР, каталазой. Активность каталазы в плазме крови животных-опухоленосителей изменяется волнообразно, возрастая на логарифмической стадии и снижаясь на терминальной (рис. 1). ГР в плазме крови у животных с РЯ на начальной стадии роста снижалась по отношению к контролю и несколько возрастала к терминальной стадии (см. рис. 1).

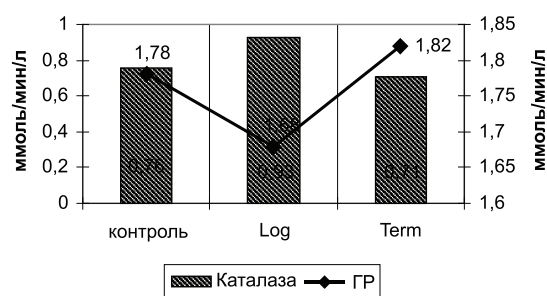


Рис. 1. ГР и каталаза в плазме крови крыс на разных стадиях развития экспериментального РЯ

Ферментативное звено АО системы в эритроцитах представлено СОД, ГР, каталазой в табл. 2.

Из представленных данных следует, что на фоне нарастания уровня МДА в плазме и эритроцитах животных с экспериментальным РЯ динамика активности ферментативного звена АО системы является разнонаправленной.

Результаты исследования показателей системы ПОЛ-АО у больных РЯ представлены на рис. 2, 3, 4.

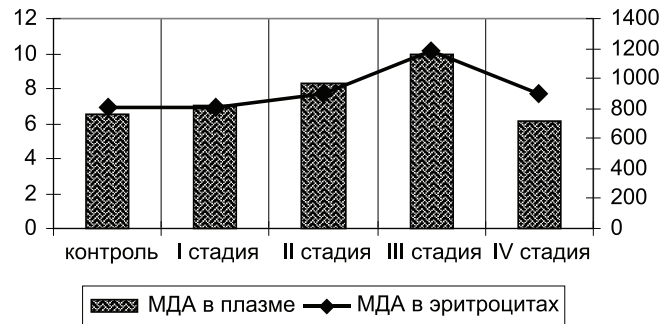


Рис. 2. Изменение уровня МДА в плазме и эритроцитах крови на разных стадиях РЯ

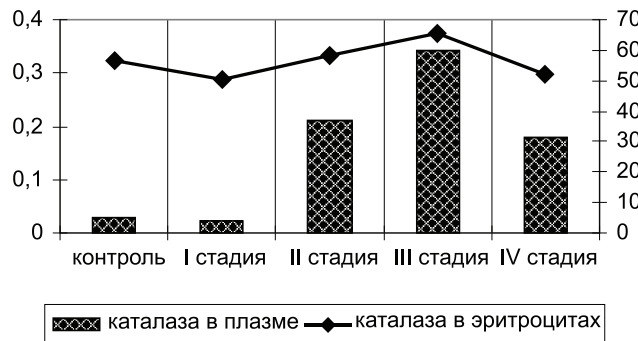


Рис. 3. Изменение активности каталазы в плазме и эритроцитах крови больных РЯ

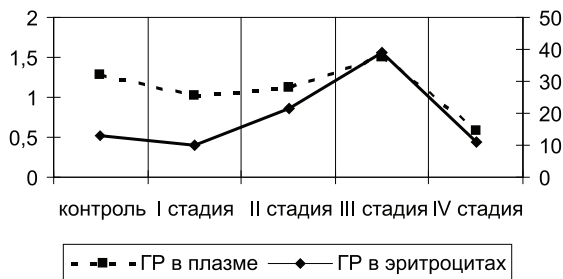


Рис. 4. Изменение активности ГР в плазме и эритроцитах крови на разных стадиях РЯ

В результате проведенных исследований нами установлено, что у больных РЯ, находящихся в I клинической стадии заболевания, уровень МДА, а также активности каталазы и ГР, как в плазме крови, так и в эритроцитах статистически достоверно не отличается от такового у доноров. У больных на II стадии наблюдается увеличение уровня МДА в плазме ( $8,3 \pm 1,02$  мкмоль/л против  $6,9 \pm 0,73$  мкмоль/л у доноров) и эритроцитах ( $894,1 \pm 73,24$  мкмоль/л против  $826,9 \pm 97,41$  мкмоль/л в контроле). Активность каталазы в плазме ( $0,21 \pm 0,039$  ммоль/с·л против  $0,03 \pm 0,003$  ммоль/с·л у здоровых женщин) и ГР в эритроцитах ( $21,5 \pm 1,27$  мкмоль/с·л против  $12,9 \pm 2,14$  мкмоль/с·л в эритроцитах доноров) крови женщин при РЯ II стадии также повышается.

На III клинической стадии заболевания имеет место статистически значимое увеличение МДА по сравнению с донорами

в плазме крови ( $9,94 \pm 1,12$  мкмоль/л против  $6,9 \pm 0,73$  мкмоль/л у доноров) и эритроцитах ( $1150,3 \pm 29,09$  мкмоль/л против  $826,9 \pm 97,41$  мкмоль/л контрольной группы).

Полученные данные, с одной стороны, согласуются с данными литературы, согласно которым в процессе прогрессии опухоли *in vivo* возникают и отбираются варианты опухолевых клеток, характеризующиеся высоким уровнем АО активности, и некоторые новообразования у человека характеризуются усилением реакции перекисного окисления [6]. Более того, существует мнение, что ускоренное и более злокачественное течение опухолевого процесса может способствовать усиленному образованию продуктов свободнорадикального окисления опухолевой ткани, а повышенное содержание перекиси может быть причиной мышечной дистрофии на последних стадиях опухолевого процесса [4]. С другой стороны, полученные данные, видимо, не соответствуют представлениям о том, что уже установившиеся опухоли характеризуются низким уровнем АО ферментов, что может быть связано с регуляторной ролью СОД в процессе деления, а необходимым условием развития и роста злокачественной опухоли является перестройка свободнорадикальных процессов в организме, сопровождающаяся подавлением активности ферментов антирадикальной защиты [9].

У больных, находящихся в IV клинической стадии РЯ уровень МДА снижается в

плазме крови практически до уровня доноров ( $6,0 \pm 0,71$  мкмоль/л). Снижение его и в эритроцитах существенно и статистически значимо по сравнению с предыдущей стадией заболевания ( $923,4 \pm 27,02$  мкмоль/л против  $1150,3 \pm 29,09$  мкмоль/л на III стадии). В то же время уровень МДА в эритроцитах на IV стадии заболевания сохраняется выше уровня доноров ( $923,4 \pm 27,02$  мкмоль/л против  $826,9 \pm 97,41$  мкмоль/л).

Динамика активности ферментов АО системы на поздних стадиях РЯ имеет сходный с динамикой МДА характер. Так, активность каталазы как в плазме крови ( $0,32 \pm 0,023$  ммоль/с·л против  $0,03 \pm 0,003$  ммоль/с·л контрольной группы), так и эритроцитах больных ( $61,3 \pm 6,34$  ммоль/с·л против  $55,6 \pm 2,92$  ммоль/с·л у доноров) на III клинической стадии РЯ статистически значимо не отличается от контрольной группы, снижается на IV клинической стадии ( $0,17 \pm 0,011$  мкмоль/с·л в плазме и  $48,81 \pm 5,190$  мкмоль/с·л в эритроцитах). Активность ГР повышена как в плазме ( $1,44 \pm 0,019$  мкмоль/с·л против  $1,22 \pm 0,210$  мкмоль/с·л в группе контроля), так и в эритроцитах ( $38,9 \pm 1,34$  мкмоль/с·л против  $12,9 \pm 2,14$  мкмоль/с·л у доноров) больных на III клинической стадии, снижается на IV стадии заболевания ( $0,56 \pm 0,036$  мкмоль/с·л в плазме и  $12,42 \pm 0,721$  мкмоль/с·л в эритроцитах).

### Заключение

Активность ПОЛ и ферментов АО системы плазмы и эритроцитов крови при прогрессировании РЯ изменяется в зависимости от стадии злокачественного процесса. На II и III стадиях заболевания, характеризующихся распространением злокачественного процесса за пределы пораженного органа, имеет место достоверное и существенное увеличение показателей ПОЛ, как в плазме крови, так и в эритроцитах крови больных РЯ.

Установлено, что в плазме и эритроцитах крови животных-опухоленосителей уровень МДА значительно выше по сравнению с контрольной группой. Активность СОД и каталазы в эритроцитах животных с РЯ также повышена по сравнению со здоровыми животными. В плазме сохраняется та же динамика каталазы. Однако показатели ГР как в эритроцитах, так и в плазме крови животных на логарифмической стадии роста экспериментальной опухоли снижены. Полученные результаты позволяют предполагать переход системы ПОЛ-АО плазмы

крови и эритроцитов в процессе прогрессирования РЯ на более высокий уровень функционирования. Последнее может быть результатом мембранотоксической активности опухолевых клеток, оказывающих прямое действие на мембраны других клеток [10]. Данные могут быть использованы при разработке схем АО терапии РЯ на различных клинических стадиях заболевания.

*Работа поддержана грантом ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.».*

### Список литературы

1. Владимиров Ю.А. Нарушение барьерных свойств внутренней и наружной мембран митохондрий, некроз и апоптоз // Биологические мембраны. – 2001. – Т.19, №5. – С. 356–377.
2. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник: в 2 т. – СПб.: Интермедика, 1999. – С. 20–28.
3. Лю Б.Н. Роль митохондрий в развитии и регуляции уровня окислительного стресса в норме, при клеточных патологиях и реверсии опухолевых клеток / Б.Н. Лю, М.Б. Лю, Б.И. Исмаилов // Успехи совр. биол. – 2006. – Т.126, №4. – С. 388–398.
4. Франциянц Е.М. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Ростов-на-Дону, 1997. – 48 с.
5. Allen R.G. Oxidative stress and gene regulation / R.G. Allen, M. Tresini // Free Radic Biol Med. – 2000. – №3. – P. 463–499.
6. Cerutti C.A. Prooxidant states and tumor promotion // Science. – 1985. – Vol. 227. – P. 375–380.
7. Dröge W. Re: «influence of N-acetyl-cystein on hepatic amino acid metabolism in patients undergoing orthotopic liver transplantation» by Taut et al. // Transpl Int. – 2001. – №6. – P. 447.
8. Marth C. A randomized phase 3 trial of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian cancer and primary peritoneal carcinomas: results from a prospectively design // 15<sup>th</sup> international meeting of the ESGO. – Berlin, Germany, 2007. – P. 1185.
9. Pervin S. Potentiation of nitric oxide-induced apoptosis of MDA-MB-468 cells by farnesyltransferase inhibitor: implications in breast cancer / S. Pervin, R. Singh., C.L. Gau // Cancer Res. – 2001. – №12. – P. 4701–4706.
10. Portacal O. Coenzyme Q10 concentrations and antioxidant status in tissues of breast cancer patients // Clin. Biochem. – 2000. – №4. – P. 284–297.

### Рецензенты:

Катальмов Л.Л., д.б.н., профессор кафедры анатомии, физиологии и гигиены человека ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова», г. Ульяновск;

Родионова В.В., д.м.н., заведующий II хирургическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 16.09.2011.