

Rubin A. I. Роль гомеостатических механизмов в формировании результативности платинолечения больных с раком яичника = Role homeostatic mechanisms in the formation of performance platinum treatment of patients with ovarian cancer. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(6):405-414. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.55835>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3593>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.05.2016. Revised 25.05.2016. Accepted: 16.06.2016.

РОЛЬ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ФОРМИРОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ПЛАТИНОЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАКОМ ЯИЧНИКА

А. И. Рыбин

Одесский национальный медицинский университет

Реферат

Автор, на основании анализа результатов исследования гомеостатических механизмов (детоксикационная функция печени, цикл оксида азота; обмен серусодержащих аминокислот) у 121 больной раком яичника и разной чувствительностью к препаратам платины, приходит к заключению, что реализация генетически определенной чувствительности рака яичника к препаратам платины связана с этими механизмами. Автор полагает, что активность цикла оксида азота влияет на уровень эндогенной интоксикации и устойчивость организма к внешним воздействиям. Уровень содержания SS-SH групп и их связь с белковыми или липопротеидными комплексами, очевидно, определяет уровень сульфид-платиновых комплексов, а состояние детоксикационной системы, возможно, определяет жизни таких комплексов и эффективность лечения, соответственно.

Ключевые слова: рак яичника, гомеостатические механизмы; SS-SH группы, оксид азота.

ROLE HOMEOSTATISTIC MECHANISMS IN THE FORMATION OF PERFORMANCE PLATINUM TREATMENT OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

A. I. Rybin

Odessa National Medical University

Abstract

The author, based on the analysis results of the study homeostatic mechanisms (liver detoxification function, nitric oxide cycle, exchange of sulfur-containing amino acids) in 121 patients with ovarian cancer and different sensitivities to drugs of platinum, comes to the conclusion that the implementation of a genetically determined sensitivity of ovarian cancer to the drugs of platinum associated with these mechanisms. The author believes that the activity of nitric oxide cycle affect the level of endogenous intoxication and the body's resistance to external influences. The level of SS-SH groups content and their relation to protein or lipoprotein complexes, obviously determines the level of sulphide-platinum complexes, and the state of detoxification system may determine the lifetime of such systems and the effectiveness of treatment, respectively.

Keywords: ovarian cancer, homeostatic mechanisms; SS-SH group, the nitrogen oxide.

По данным международного агентства по изучению рака ежегодно в мире регистрируется более 165 000 новых случаев рака яичников (РЯ), и более 100 тыс. женщин погибают от злокачественных новообразований яичников. По показателям смертности РЯ опережает рак тела и шейки матки, занимая 5 место среди причин смерти от всех опухолей у женщин. Летальность больных РЯ на первом году после установления диагноза составляет 35 % [1, 2, 6, 9]. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, общая пятилетняя выживаемость больных РЯ не превышает 35-40 % [1, 7, 8, 11]. Данные обстоятельства объясняются асимптоматичным течением РЯ на

ранних стадиях, приводящим к поздней диагностике заболевания, когда выполнение радикального оперативного вмешательства не представляется возможным.

На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения РЯ в стадиях I B-III C является оперативное вмешательство с последующим курсом послеоперативной химиотерапии. Препаратом выбора химиотерапии, на сегодняшний день, является платина, которая, изменяя состояние ядерной ДНК опухолевых клеток, активно блокирует клеточную пролиферацию. Однако до 30 % пациенток с раком яичника являются первично-резистентными к платиновой химиотерапии. Резистентность к препаратам платины рассматривают как многофакторное явление, связанное с рядом индивидуальных метаболических особенностей клеток опухолевой ткани. В своих предыдущих работах [3] мы показали, что чувствительность рака яичника к платиновой химиотерапии коррелирует с мутацией генов MLH 1; MSH-2 CFS-20. В то же время ряд авторов [5] указывают на патогенетическое значение дизрегуляционной патологии в онкогенезе. Реакция организма в целом на препараты платины обусловлена еще и тем, что по существу они являются для организма человека чужеродным соединением (ксенобиотиком). В утилизации таких соединений большую роль играет система детоксикации организма человека. Однако в доступной литературе мы не встретили данных об особенностях системы детоксикации у больных с раком яичника. Кроме того, говоря о процессах детоксикации и гуморальной регуляции мы должны обратить внимание на группу аминокислот, играющих важную роль в существовании организма – серусодержащие аминокислоты (цистеин-цистин, метионин). Эти аминокислоты входят в состав многих белков и, кроме осуществления вторичной и третичной структуры белка (за счет образования SS-мостиков) обеспечивают протекание реакций транскрипирования, протеолиза; участвуют в формировании мембран; осуществлении реакций окислительно-восстановительных циклов. У серусодержащих аминокислот есть еще одно свойство, имеющее прямое отношение к химиотерапии онкопроцессов, это – способность связывать металлы за счет их взаимодействия с SH группами, возникающие тиосоединения в значительной степени обуславливают токсическое действие металлов [4, 10].

Исходя из всего вышесказанного, целью нашей работы была оценка роли реакций детоксикации, уровня биоактивных молекул и уровня тиосоединений в формировании платиновой резистентности у больных с раком яичников.

Материалы и методы исследований

Материалом настоящего исследования послужили данные, полученные при обследовании 121 больной женщины в возрасте 55-66 года, у которых диагностирован рак яичника. При поступлении у них проводили пробу на чувствительность к платиновым соединениям. По результатам пробы все женщины были ранжированы на три группы: I группа – 43 женщины, которые показали чувствительность к платиновым препаратам. II группа – 29 женщин, которые продемонстрировали резистентность к платиновым препаратам. III группа – 49 женщин, которые при проведении пробы демонстрировали рефрактерность к препаратам платины. У всех женщин при первичном осмотре проводили отбор крови и мочи, в которых определяли содержание NOx (суммарные нитриты нитраты) по методу П.П. Голиковой и А.Ю. Николаевой [12].

При проведении оперативного вмешательства у больных отбирали кусочки удаленной опухоли объемом до 1 см², которые разделяли на 2 части. Из одной части после фиксации не более 36 часов 4 % параформом, изготавливали криостатные срезы, толщиной 11 мкм, на которых гистохимическим методом оценивали активность NO-синтазы. Результаты исследований подвергали стандартной статистической обработке. Из второй части кусочка, после замораживания его жидким азотом, изготавливали криостатные срезы, на которых щелочной тетразолиевой реакцией [12] определяли содержание SS-SH групп.

Оценка результатов реакции производилась по цветовой шкале. Наличие синего цвета оценивалось как наличие исследуемых групп, не связанных с липидами. Оттенки синего цвета позволяли судить об изменении количества SS-SH групп. Появление красноватого цвета – наличие SS-SH групп, связанных с липопротеидами, а густота красной окраски – об уровне содержания этих групп.

Кроме того, в крови и моче, отобранных при первичном осмотре, по прописям Горячковского [12] определяли активность аланинаминотрансферазы (АлТ), аспаратаминотрансферазы [АсТ] – ферментов трансминирования гепатоцитов, отражающих уровень детоксикационной активности печени; кроме того в моче и сыворотке крови определяли содержание мочевины – показатель активности катаболических процессов в организме и выделительной компоненты системы детоксикации.

Результаты исследований и их обсуждение

По данным клинического наблюдения для больных в каждой из ранжированных групп были характерны отличия в течении патологического процесса. У больных

первой группы опухоль развивалась медленно, проявлений нарушений в оценке своего состояния не выявлено, через 12 месяцев после оперативного вмешательства рецидивы заболевания не выявлены. У больных второй группы опухоль развивалась достаточно быстро, субъективно отмечалась боль в области таза, общая слабость, сонливость; в 40 % случаев этой группы в течение 6 месяцев после операции, фиксировались рецидивы опухоли. В третьей группе опухоль у больных развивалась стремительно (до 6 месяцев), субъективно: выраженная боль в тазу, нарушение менструального цикла, слабость, сонливость, в 100 % случаев в течение 6 месяцев после операции фиксировались рецидивы.

Результаты биохимического определения содержания NOx (суммарных нитритов/нитратов), активности АлТ и АсТ, а также мочевины в плазме крови и мочи приведены в таблицах 1 и 2. Согласно данным таблиц, для больных со спокойным течением процесса и чувствительных к действию препаратов платины, характерно содержание NOx в плазме ниже границ физиологической нормы, активности ферментов трансаминирования (АлТ и АсТ) также близка к нижней границе физиологической нормы и активность их сбалансирована как у здоровых людей. Содержание NOx в моче почти в три раза ниже нормы, т.е. поддержание их содержания в плазме осуществляется за счет уменьшения их выведения из организма.

Таблица 1

Содержание NOx в биологических жидкостях больных
с разным клиническим течением рака яичника

Показатель	NOx мкмоль/л сыворотки крови	NOx мкмоль/л мочи
Группа		
Контроль	34-46	34-46
I группа	30,34±2,71	11,15±2,40
II группа	33,13±1,10	17,87±1,40
III группа	36,0±1,90	36,37±2,15

Таблица 2

Показатели системы детоксикации у больных РЯ до начала лечения

Группа		Показатель	Контроль	I группа	II группа	III группа
АлТ U/L			4-40	9,0±1,70	7,43±0,9	31,32±4,41
АсТ U/L			4-40	10,86±2,31	12,69±3,71	32,24±3,80
Мочевина	Плазма		2,1-8,2 ммоль/л	6,97±2,31	6,48±2,11	3,59±1,1
	Моча		4,28±7,14 ммоль/л	5,10±1,33	9,76±0,7	8,15±1,30

Результаты гистохимического выявления содержания SS-SH групп в ткани опухоли у больных этой группы показали следующее.

В стенке единичных сосудов, встречающихся в опухоли, определялись мелкие синие или сине-фиолетовые гранулы. Фоновая окраска неравномерная, участки сине-фиолетовой или синей окраски чередовались с участками бледно-фиолетовой окраски. В телах фибробластов имела место фиолетово-синяя зернистость. Поскольку щелочная тетразолиевая реакция на SS-SH-группы дает в случае присутствия нелипидных SS-SH-групп синюю окраску, а в случае присутствия липидных групп – красную, можно полагать, что для больных первой группы характерно высокое содержание нелипидных SS-SH-групп. Поскольку серусодержащие аминокислоты участвуют в образовании сульфид-металлических комплексов, являющихся наиболее токсичными формами соединений металлов, можно полагать, что чувствительность к препаратам платины у больных данной группы обусловлена высоким содержанием SH-групп. Высокая же чувствительность к платине создает благоприятный прогноз для лечения этих больных. Благоприятному же прогнозу способствует сниженная активность детоксикационных возможностей гепатоцитов, что удлиняет период действия металлотеонеиновых комплексов, о чем свидетельствует близкое на верхней границе физиологической

нормы содержание мочевины – продукта катаболизма белков. Благоприятному исходу лечения способствует и сниженный уровень NOx, т.к. в этом случае не будет увеличиваться образование сверхтоксичных нейрзоаминов в ответ на присутствие ксенобиотиков соответственно сохранится близкое к норме состояние жизнедеятельности организма.

Для больных 2 группы (резистентных к действию платиновых препаратов) характерно содержание NOx в крови до уровня нижней границы физиологической нормы (таблица 1), а в моче только вдвое меньше, чем в крови. В первой группе эта разница существенней, однако, тенденция к депонированию NOx общая. По данным гистохимических исследований активности NO-синтазы в опухоли у этих больных – эритроциты в просвете единичных сосудов серовато-песочного цвета: фоновая окраска серо-фиолетовая, а в сосудах определяются (по контуру стенки) единичные мелкие черные гранулы. В целом можно говорить о слабой активности NO-синтазы в ткани опухоли. Поскольку у этих больных содержание NOx близко к норме, а активность NO-синтазы понижена, можно полагать, что потребности в оксиде азота обеспечиваются его образованием из нитритов-нитратов, а это способствует дополнительному образованию нитрзоаминов и, соответственно, к увеличению токсической нагрузки на организм. Одновременно у них отмечается слабая детоксикационная способность гепатоцитов, что приводит к усиленному распаду белков (увеличение мочевины в моче), что должно негативно сказываться на состоянии всего организма.

Гистохимическое определение SS-SH групп в ткани опухоли этих больных выявило следующее. Фоновая окраска ткани опухоли серо-лиловая и красновато-лиловая. Окраска ткани неравномерная, участки одной окраски чередуются с участками другой. В фибробластах определяются мелкие красноватые или лиловые гранулы. Поскольку цветовая гамма в препаратах данной группы смещена в красную часть спектра, можно полагать, что у них выявляются SS-SH группы, связанные с липопротеидами.

Повышение содержания SS-SH групп, связанных с липопротеидами, у больных этой группы, позволяет полагать, что это мембраносвязанные соединения, т.е. образование металлотеонеинов в этом случае более диффузное (нет возможности концентрироваться в области опухоли), а поэтому лечебный эффект может быть ниже.

В группе больных рефрактерных к действию платиновых препаратов (III группа), содержание NOx в плазме крови соответствует контролю (здоровые люди). Что касается активности NO-синтазы, то при ее гистохимическом определении

эритроциты обладали темно-песочной окраской, в тоже время в ткани опухоли определялась фоновая серо-фиолетовая окраска, а в стенке единичных сосудов по внутреннему контуру отдельные, мелкие, черне гранулы, т.е. как и у больных I группы, активность этого фермента была слабой.

Для больных этой группы (таблица 2) - рефрактерных к действию платиновых препаратов и страдающих от быстрого развития патологического процесса, характерна высокая активность ферментов трансаминирования при одновременной их сбалансированности, что позволяет полагать высокую скорость трансформации ксенобиотиков, в том числе и препаратов платины. Одновременно у этих больных самое низкое среди всех обследованных содержание мочевины в плазме крови. Это возможно, связано с низкой интенсивностью процессов катаболизма в организме, в том числе и тканях опухоли, но, возможно, это обусловлено и быстрым выведением таких продуктов. В пользу последнего предположения свидетельствует превышающее норму содержание мочевины в моче.

Гистохимическое определение у больных этой группы содержания SS-SH групп показало, что фоновая окраска ткани опухоли неравномерна (в отличие от больных других групп) и меняется от красно-лиловой до лиловой. В волокнах опухолевой ткани обнаруживались средних размеров багряные и красно-лиловые гранулы. Об окраске сосудов мы не могли судить, так как в препаратах их не обнаруживалось. Цветовая гамма реакции на SS-SH-группы, у больных данной группы, позволяет полагать, что они имеются только в липопротеидных соединениях и в небольшом количестве, очевидно, это является основанием рефрактерности к платине, так как формирование сульфид-платиновых комплексов у этих больных затруднено. Это может обуславливать неблагоприятный прогноз развития болезни.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что развитие, тяжесть и прогноз течения рака яичника определяется не только изменениями на генетическом уровне, но и состоянием систем биорегулирования, детоксикации и индивидуальными особенностями метаболизма в организме больного. Можно полагать, что состояние этих механизмов определяет скорость образования сульфид-платиновых соединений, длительность их жизни и возможность поступления в опухолевую ткань. Кроме того, состояние этих механизмов влияет на уровень эндогенной интоксикации при проведении химиотерапии и, тем самым, определяет ее эффективность и устойчивость терапевтического эффекта, т.е. состояние этих механизмов может использоваться для прогноза течения патологического процесса у больных с РЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров В.Л. – Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения юлдбных – СПб: Фолиант. – 2004. – 333с.
2. М.И. Давыдов – Лекции по онкогинекологии / Под ред. М.И. Давыдовой // М.:МЕД пресс-информ., 2009. – 243с.
3. Дубинина В.Г. – Анализ мутаций генов у платино-рефракторных больных раком яичника / Дубинина В.Г., Рыбин А.И., Лысенко М.А., Кузнецова О.В. // Одесский медицинский журнал. – 2004. - №3. – С. 14-19.
4. Корочанская С.П., Абрамов Ю.Т. Роль SH-групп в механизме действия сульфидных вод при бальнеотерапии // Успехи современного естествознания. – 2004. - № 8 (приложение). – С. 71-73.
5. Крыжановский Г.Н. – Патологическая интеграция в центральной нервной системе // М.: Медицина. – 2008. – С. 52-67
6. Онкогінекологія: навч. Посібник / В.Г. Дубініна, А.І. Рибін, Н.В. Тюєва, О.В. Лукьянчук; за ред.. В.Г. Дубініної. – Одеса. ОНМедУ., 2013. – 200 с.
7. Урманичева А.Ф. – Практическая онкогинекология: избранные лекции / Урманичева А.Ф., Тюляндина С.А., Моисеенко В.М. // СПб.; ТОММ. – 2008. – 400 с.
8. Щепотин И.Б. – Алгоритмі современной онкологии / Щепотній И.Б., Бондарь Г.В., Ганул В.Л. // Киев. – Книга плюс. – 2006. – 304 с.
9. Lynch YT, Casey MI, Snyder CL, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. Mol oncol. 2009; 3:97-137.
10. Ha C., Tian S., Sun K., Wang D. Lv.J. Wang J. Hydrogen sulfide attenuates J 1-βL induced inflammatory signaling and dysfunction of osteoarthritic chondrocytes // Jnf. J. Mol. Med. – 2015. V. 35 (6).- P. 1657-1666.
11. Ovarian Cancer, Second Edition / ed. by M. Sharon Stack, David A. Fishman / Springer Science + Business Media, 2009. – 408 p.
12. Морбет И. – Клиническое руководство по лабораторным тестам / И. Морбет, Е. Тиц /// М.: Юнимед-пресс. – 2003. – 335 с.

References

1. Vinokurov V.L. – Ovarian cancer: patterns of metastasis and the choice of adequate treatment – SPb: Foliant. – 2004. – 333p. (Rus)
2. Davidov M.I. – Lectures on oncogynecology / Ed. M.I. Davidov // M.:MED press-inform., 2009. – 243p. (Rus)
3. Dubinina V.G. – Analysis of gene mutations in patients with platinum-refractory ovarian cancer / Dubinina V.G., Rybin A.I., Lisenko M.A., Kuznecova O.V. // Odessa Medical Journal. – 2004. - №3. – P. 14-19. (Rus)
4. Korochanskaya S.P., Abramov Yu.T. The role of SH-groups in the mechanism of action of sulfide treatment with balneotherapy // The success of modern science. – 2004. - № 8 (attachment). – P. 71-73. (Rus)
5. Krizhanovskiy G.N. – Pathological integration into the central nervous system // M.: Medicina. – 2008. – P. 52-67 (Rus)
6. Oncogynecology: teach. Manual / V.G. Dubinina, A.I. Rybin, N.V. Tyueva, O.V. Luk'yanchuk; Ed.. V.G. Dubinina. – Odesa. ONMedU., 2013. – 200 p. (Ukr)
7. Urmanicheva A.Ph. – Practical cancers: Selected Lectures / Urmanicheva A.Ph., Tyulyandina S.A., Moiseenko V.M. // SPb.; TOMM. – 2008. – 400 p. (Rus)
8. Schepotniy I.B. – Algorithms of modern oncology / Schepotniy I.B., Bondar G.V., Ganul V.L. // Kiev. – Kniga plyus. – 2006. – 304 p. (Rus)
9. Lynch YT, Casey MI, Snyder CL, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol oncol.* 2009; 3:97-137.
10. Ha C., Tian S., Sun K., Wang D. Lv.J. Wang J. Hydrogen sulfide attenuates J 1- β L induced inflammatory signaling and dysfunction of osteoarthritic chondrocytes // *Jnf. J. Mol. Med.* – 2015. V. 35 (6).- P. 1657-1666.
11. Ovarian Cancer, Second Edition / ed. by M. Sharon Stack, David A. Fishman / Springer Science + Business Media, 2009. – 408 p.
12. Morbert I. – Clinical guidelines for laboratory tests / I. Morbert, E. Tic /// M.: Uynimed-press. – 2003. – 335 p. (Rus)