

УДК: 577.175.5:577.175.7:616.33-006.66

ПРИНА МИХАЙЛІВНА ВАСИЛЬЄВА¹, МИКОЛА ВІЛІСНОВИЧ КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ²,
ЮРІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ ВІННІК³, ВІКТОР ІВАНОВИЧ ЖУКОВ¹,
ЮЛІЯ АНАТОЛІВНА БОГДАН²

¹ Харківський національний медичний університет

² ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

³ Харківська медична академія післядипломної освіти

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ БІОГЕННИХ МОНОАМІНІВ І ПРОЦЕСІВ ДЕЗАМІНУВАННЯ У ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

Мета роботи. Вивчити стан симпатoadреналової і серотонінергічної медіаторної системи у хворих на гастроканцерогенез та їх прогностичне значення для оцінки тяжкості перебігу захворювання.

Матеріали та методи. Досліджували стан ерготропної і трофотропної функції організму в 44 хворих на рак шлунка (РШ) віком 43–68 років. Програма дослідження передбачала визначення у плазмі крові адреналіну, норадреналіну, дигідроксифенілаланіну, дофаміну, серотоніну, а у тромбоцитах — моноаміноксидази (МАО-В).

Результати. Дослідження симпатoadреналової системи і активності дезамінування біогенних амінів у хворих на аденокарциному шлунка показали зниження у плазмі крові вмісту діоксифенілаланіну, дофаміну, норадреналіну, адреналіну на фоні підвищення серотоніну і активності тромбоцитарної МАО-В відповідно при II, III і IV стадії розвитку гастроканцерогенезу.

Висновки. Розвиток канцерогенезу супроводжується пригніченням синтезу дигідроксифенілаланіну (ДОФА), дофаміну, норадреналіну, адреналіну і підвищенням синтезу серотоніну та активності процесів окиснювального дезамінування катехоламінів, що віддзеркалює зниження ерготропної і активацію трофотропної функції організму.

Ключові слова: дигідроксифенілаланін, дофамін, норадреналін, адреналін, гастроканцерогенез.

Останніми роками структура захворювання і смертності в розвинених країнах світу принципово змінилась. Головне місце зайняли злоякісні пухлини, ішемічна хвороба серця, гіпертонія, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, діабет, психічні захворювання [1]. На сьогодні накопичена достатня інформація для оцінки важливої ролі нейроендокринної системи при всіх перелічених патологічних процесах [2, 3]. Нейроендокринна система належить до категорії функціональних суперсистем, що має складну структурну організацію, надійність якої забезпечується зворотними зв'язками і відповідає каскадом реакцій на будь-яку фізіологічну або патологічну дію. Не викликає сумніву важлива роль симпатoadреналової системи (САС), її гормонів і медіаторів у забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму [3]. Будучи одночасно гормонами мозкового шару надниркових залоз і медіаторами нервової системи, катехоламіни беруть участь у створенні необхідних умов для забезпечення гомеостатичної функції

організму в екстремальних умовах [2, 3]. Необхідно зазначити, що, з одного боку, нервова і ендокринна системи відіграють важливу роль у виникненні і рості злоякісних пухлин, формуванні протипухлинного захисту, а з іншого — пухлинний процес викликає глибокі порушення системного, тканинного і клітинного рівнів нейрогуморальної регуляції. Такі порушення, у свою чергу, виступають додатковим фактором прогресії пухлини. Це призводить, з одного боку, до дезорганізації внутрішньоклітинних процесів, а з іншого — до різкого збудження адренергічних структур, що змінюється врешті-решт глибоким пригніченням її активності [4–7].

Симпатoadреналова нервова система залучається до різноманітних метаболічних процесів. За характером своєї дії вона належить до сполук ерготропного ряду, що реалізують швидку мобілізацію енергетичних ресурсів організму і забезпечують функціонування різних систем. Численні дослідження показали, що нейромедіатори здатні впливати на ядерні процеси: синтез ДНК, індукцію конформаційних змін у структурі ДНК, обмін аденінових нуклеотидів і таке

© І. М. Васильєва, М. В. Красносельський, Ю. О. Віннік,
В. І. Жуков, Ю. А. Богдан, 2015

інше [3, 4]. Ефекти катехоламінів впливають практично на всі органи і функції організму: мозок, серце, кровообіг, м'язи шлунково-кишкового тракту, матку, очі, бронхи, селезінку, центральну нервову систему, скелетні м'язи, згортання крові, перерозподіл калорій та багато інших фізіологічних функцій [3]. Не викликає сумніву важлива роль САС і медіаторів у забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму і створенні необхідних умов для забезпечення життєдіяльності організму [2, 3]. Внаслідок своєї важливої ролі в системі нейрогуморальної регуляції функцій організму, біогенні аміни привертють велику увагу як показники можливого прогнозування не тільки виникнення захворювання, але й ефективності лікування.

Метою роботи було вивчення деяких показників стану САС і серотонінергічної медіаторної системи у хворих на гастрокарциногенез та їх прогностичне значення для оцінки тяжкості перебігу захворювання.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі було досліджено стан ерготропної і тропотропної функцій організму у 44 хворих на РШ, що перебували на лікуванні в Харківському обласному онкологічному центрі, вік хворих склав 43–68 років, з різними стадіями розвитку пухлинного процесу. Клінічними та гістологічними методами у 14 пацієнтів (6 жін., 8 чол.) діагностована друга, у 17 (8 жін., 9 чол.) — третя і у 13 хворих (6 жін., 7 чол.) — четверта стадія РШ. До групи порівняння ввійшли умовно здорові люди аналогічного віку і статі (6 жін., 9 чол.) без онкопатології. Всі дослідження виконувалися до початку патогенетичного лікування в перші три доби після госпіталізації пацієнтів. Програма дослідження передбачала визначення у плазмі крові адреналіну, норадреналіну, дигідроксифеніланіну (ДОФА), дофаміну, серотоніну, а у тромбоцитах — моноаміноксидази (МАО-В).

Активність ізоферменту МАО-В у плазмі, збагаченій тромбоцитами, досліджували за швидкістю утворення продукту реакції дезамінування — бензальдегіду [8]. Катехоламіни визначали флуориметричним методом. Принцип цього методу базується на тому, що вони під дією окисників за рахунок гідроксильних груп фенольного кільця окиснюються на адренохром і норадренохром, які в присутності лугів перетворюються в амінолютини, здатні флуоресцювати під дією ультрафіолетового світла. Як окисники

використовуються йод і залізо, а стабілізатор флуоресценції — аскорбінова кислота. Вимірювання флуоресценції здійснювали при 432–535 нм для визначення адреналіну і норадреналіну; при 365–436 нм для реєстрації дофаміну і при 365–535 нм визначали флуоресценцію адреналіну, норадреналіну і ДОФА. Розрахунки концентрації у плазмі крові ДОФА, дофаміну, адреналіну і норадреналіну здійснювали спектрофлуориметричним методом на спектрофотометрі «Хітачі — МПР-4» за стандартними кривими [2, 3, 7]. Серотонін у плазмі крові досліджували спектрофлуориметричним методом при довжині хвилі збудження 360 нм і емісії — 480 нм [9].

Статистичний аналіз проводили з використанням методів варіаційної статистики і оцінки вірогідності за t-критерієм Стьюдента-Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження симпатoadреналової системи і активності дезамінування біогенних амінів у хворих на аденокарциному шлунка (АКШ) показали зниження у плазмі крові вмісту діоксифеніланіну, дофаміну, норадреналіну, адреналіну на фоні підвищення серотоніну і активності тромбоцитарної МАО-В (табл.). Дослідження виявили зниження у плазмі крові вмісту ДОФА на 19,34 %, 29,44 % і 41,30 %, дофаміну на 28,68 %, 39,98 % і 71,68 %, норадреналіну на 16,81 %, 24,47 % і 46,50 %, адреналіну на 38,92 %, 47,70 % і 59,84 % відповідно при II, III і IV стадіях розвитку гастрокарциногенезу. Відомо, що основні гормоноідні катехоламіни (адреналін, норадреналін) і дофамін значною мірою продукуються хромафінними клітинами мозкового шару наднирникових залоз, парангангіями, що розташовані біля симпатичних вузлів і ланцюга власних утворень навколо черевної аорти і в місці відходження від неї нижньої брижової артерії. У надниркових залозах переважає синтез адреналіну, поза залозою у хромафінних клітинах утворюється переважно дофамін і норадреналін. Моноаміни — дофамін, норадреналін, адреналін — синтезуються із амінокислоти L-тирозину, ключову роль у їх синтезі відіграє фермент тирозингідроксилаза. Дана реакція лімітує швидкість утворення моноамінів, і пригнічується за механізмом зворотного зв'язку одним із кінцевих продуктів — норадреналіном або адреналіном. Тирозингідроксилаза і шляхи її активації є необхідною умовою для синтезу ДОФА — попередника

Таблиця

Стан симпатoadреналової системи і активність дезамінування біогенних амінів у хворих на аденокарциному шлунка

Показники	Група спостереження (M±m)			
	Умовно здорові (n = 15)	II стадія АКШ (n = 14)	III стадія АКШ (n = 17)	IV стадія АКШ (n = 13)
ДОФА (нмоль/л)	21,36 ± 1,2	17,23 ± 1,46*	14,86 ± 1,27*	12,54 ± 1,35*
Дофамін (нмоль/л)	8,58 ± 0,78	6,12 ± 0,47*	5,15 ± 0,46*	2,43 ± 0,18*
Норадреналін (нмоль/л)	6,13 ± 0,47	5,10 ± 0,36*	4,63 ± 0,35*	3,28 ± 0,22*
Адреналін (нмоль/л)	2,39 ± 0,26	1,46 ± 0,12*	1,25 ± 0,06*	0,96 ± 0,07*
Серотонін (мкмоль/л)	0,38 ± 0,04	0,52 ± 0,05*	0,67 ± 0,06*	0,75 ± 0,08*
МАО-В (нмоль/мг білка × хв)	0,56 ± 0,06	0,83 ± 0,07*	0,98 ± 0,09*	1,24 ± 0,13*

Примітка: *різниця вірогідна, p < 0,05.

дофаміну [3, 4, 7]. У регуляції синтезу цього ферменту беруть участь глюкокортикоїдні гормони. Тирозингідроксилаза локалізована в норадренергічних і дофамінергічних нейронах. Значна її активність виявляється у хвостовому ядрі, смугастому тілі, підбугорній ділянці та ядрах підкорки головного мозку тварин. У мозку, симпатичних нервах і надниркових залозах фермент локалізований переважно в цитозолі клітин та пов'язаний з мембранами. Стадія утворення ДОФА із тирозину є найповільнішою реакцією біосинтезу катехоламінів [3]. Надлишок кінцевих продуктів реакції — норадреналіну та дофаміну здатний гальмувати, нестача КА в середовищі — підвищувати активність тирозингідроксилази.

Дослідження виявили зниження ДОФА при всіх стадіях розвитку пухлинного процесу, і більшою мірою у хворих при IV стадії розвитку гастроанцирогенезу. Ці дані свідчать про можливе зниження гідроксильної активності ферменту тирозингідроксилази в умовах розвитку РШ.

Наступна стадія утворення КА — декарбоксілювання ДОФА, внаслідок чого синтезується діоксифенілетиламін (дофамін). Цей етап каталізує цитоплазматична ДОФА-декарбоксілаза з коферментом піридоксаль-6-фосфатом. Даний фермент не є лімітуючим у синтезі катехоламінів, що також підтверджує зниження активності тирозингідроксилази [3]. Перетворення дофаміну в норадреналін відбувається в присутності кисню і аскорбінової кислоти під впливом ферменту дофамін- β -гідроксилази, яка активується іонами Cu^{2+} .

Розповсюдження цього ферменту корелює з регіональним розширенням норадреналіну. Фермент є маркером норадренергічних нейронів і відсутній в дофамінергічних [3]. Аналіз свідчить, що зниження норадреналіну у плазмі крові хворих на РШ може бути пов'язано із пригніченням активності ферменту дофамін- β -гідроксилази. Процес перетворення норадреналіну в адреналін веде до заміщення атома водню аміногрупи метильним радикалом і здійснюється за допомогою ферменту фенілетаноламін-N-метилтрансферази, який міститься переважно в особливих адреналових гранулах катехоламінопродукуючих клітин.

Для здійснення процесу метилювання норадреналіну необхідна також амінокислота метіонін як донор метильного радикалу і АТФ — як акцептор його транспорту. Таким чином, інтенсивність утворення адреналіну залежить, з одного боку, від рівня біосинтезу норадреналіну, а з іншого — від запасів метильних груп метіоніну і АТФ. Система забезпечення метилювання норадреналіну і відповідно синтезу адреналіну по-різному представлена в катехоламінопродукуючих клітинах. Так, симпатергічні нервові клітини мають низький рівень активності метилювальної системи і утворюють, переважно як головний симпатичний медіатор, норадреналін.

Як нервовий медіатор у деяких клітинах головного мозку може бути також дофамін. Клітини, що містять дофамін, зосереджені в ділянці середнього мозку,

особливо їх багато в чорній субстанції і вентролатеральній покривці. Дофамінова медіаторна система відіграє важливу роль у регуляції складних рухливих реакцій і формуванні емоційного стану. Поряд з тим, надниркові залози мають велику кількість клітин, які містять адреналінові гранули, багаті на метилюючу систему, внаслідок чого вони утворюють велику кількість адреналіну. Результати досліджень доводять, що в умовах розвитку РШ значно пригнічені резервні можливості САС, її тонус і реактивність. Проте слід зазначити, що дофамін виявляється не тільки в місцях, де відбувається синтез адреналіну і норадреналіну, але незалежно від них він синтезується в печінці, легенях, кишечнику. Це вказує на те, що дофамін має особливе значення в регуляції трофічних процесів на клітинному рівні і свідчить про дисфункцію внутрішніх органів при гастроанцирогенезі. За характером особистої дії КА належать до сполук ерготропного ряду, реалізуючи швидку мобілізацію енергетичних ресурсів організму і забезпечуючи працездатність різних систем, органів і функцій.

Оцінка вмісту у плазмі крові серотоніну і активності тромбоцитарної MAO-B виявила підвищення цих показників у хворих на РШ. Так, рівень серотоніну зростає на 36,84 %, 76,31 % і 97,36 %, тромбоцитарної MAO-B — на 48,21 %, 75,0 % і 121,42 % відповідно при II, III і IV стадіях пухлинного процесу.

Серотонін широко розповсюджений в організмі. До 95 % від загальної кількості він синтезується і зберігається в ентерохромафінних клітинах шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Серотонін міститься в комплексі з АТФ у тромбоцитах, ентерохромафіноцитах ШКТ, хромафінних гранулах клітин мозкового шару надниркових залоз, жовчних шляхах, щитоподібній залозі та ін. Цей біологічний амін абсорбується тромбоцитами, які забезпечують його зберігання і транспорт. Багато серотоніну в селезінці, де здійснюється розпад тромбоцитів, і в лейкоцитах шкіри. Він спостерігається у гіпоталамусі, чорній субстанції і серотонінергічних нейронах, де локалізується в мітохондріях і синаптичних везикулах, а також у периферичній нервовій системі. Серотонін, виконуючи функцію симпатичного медіатора і модулятора внутрішньоклітинного обміну речовин, бере участь у центральній регуляції периферичної вегетативної нервової і ендокринної систем, і відповідно, у регуляції функціональної активності і трофічного стану органів і тканин. Динаміка вмісту серотоніну у плазмі крові хворих на РШ свідчить про те, що розвиток гастроанцирогенезу супроводжується активацією трофотропної функції організму на фоні значного пригнічення ерготропних метаболічних процесів.

Зниження концентрації КА у плазмі крові може свідчити і про недостатність їх у ЦНС, що характеризує стан хронічного стресу, психічної депресії і передчасного старіння організму при РШ. Моноаміноксидази, каталізуючи реакцію окиснювального дезамінування моноамінів у ЦНС та периферичних тканинах, забезпечують їх інактивацію і захист організму від токсичних ендогенних та екзогенних амінів, регулюють

рівень нейромедіаторів і, таким чином, активність медіаторних процесів. Підвищення активності MAO-B і зниження КА у плазмі крові може супроводжуватись накопиченням альдегідів і перекису водню, що характеризується зростанням швидкості старіння організму при РШ та розвитком вільнорадикальної мембранної патології.

ВИСНОВКИ

1. Таким чином, розвиток гастроанцирогенезу супроводжується пригніченням синтезу ДОФА, дофаміну, норадреналіну, адреналіну і підвищенням синтезу серотоніну та активності процесів

окиснювального дезамінування катехоламінів, що віддзеркалює зниження ерготропної і активацію трофотропної функції організму в умовах напруження захисно-приспосувальних механізмів, спрямованих на забезпечення гомеостатичної функції організму у хворих на РШ.

2. Ступінь пригнічення ерготропної функції організму залежить від тяжкості перебігу патологічного процесу і потребує корекції, в першу чергу, біоенергетичного гомеостазу при патогенетичній терапії хворих на рак шлунка.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Рак в Украине, 2009–2010. Заболеваемость, смертность, показатели деятельности онкологической службы* : Бюл. Нац. канцер-реестра Украины. — Киев, 2011. — № 2. — 108 с.
2. *Toni R.* The neuroendocrine system: organization and homeostatic role / R. Toni // *J. Endocrinol Invest.* — 2004. — Vol. 27 (suppl. 16). — P. 35–47.
3. *Gersten O.* Stressors over the life course and neuroendocrine system dysregulation in costa ricaj aging health / O. Gersten, W. H. Dow, L. Rosero-Bixby // *J. Aging Health.* — 2010. — Vol. 22, N 6. — P. 748–771.
4. *Chakroborty D.* Catecholamines Regulate Tumor Angiogenesis / D. Chakroborty, C. Sarkar, B. Basu, P. S. Dasgupta, S. Basu // *Cancer Res.* — 2009. — Vol. 69. — P. 3727.
5. *Yang E. V.* Role for catecholamines in tumor progression / E. V. Yang // *Cancer Biol. Ther.* — 2010. — Vol. 10, N 1. — P. 30–32.
6. *Ross K.* Mapping Pathways From Stress to Cancer Progression / K. Ross // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2008. — Vol. 100, N 13. — P. 914–917.
7. *Hui A. S.* Regulation of catecholamines by sustained and intermittent hypoxia in neuroendocrine cells and sympathetic neurons. / A. S. Hui, J. B. Striet, G. Gudelsky [et al.] // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42. — P. 1130–1136.
8. *Волошина О. Н.* Способ определения моноаминоксидазной активности тромбоцитов / О. Н. Волошина, Т. А. Москвитина // *Лаб. дело.* — 1985. — № 5. — С. 289.
9. *Неродо Г. А.* Содержание серотонина и дофамина в крови у больных с онкологической патологией / Г. А. Неродо, Т. И. Кучерова, Е. В. Приходько // *Вопр. теорет. и клин. онкологии.* — 1996. — С. 108–111.

Стаття надійшла до редакції 13.07.2015.

И. М. ВАСИЛЬЕВА¹, Н. В. КРАСНОСЕЛЬСКИЙ², Ю. А. ВИННИК³, В. И. ЖУКОВ¹, Ю. А. БОГДАН²

¹ Харьковский национальный медицинский университет

² ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьевы НАМН Украины», Харьков

³ Харьковская медицинская академия последипломного образования

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ И ПРОЦЕССОВ ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Цель работы. Изучение состояния симпатоадреналовой (САС) и серотонинергической медиаторных систем у больных гастроанцирогенезом и их прогностическое значение для оценки тяжести течения заболевания.

Материалы и методы. Исследовано состояние эрготропной и трофотропной функции организма у 44 больных раком желудка в возрасте 43–68 лет. Программа исследования предусматривала определение в плазме крови адреналина, норадреналина, дигидроксифенилаланина, дофамина, серотонина, а в тромбоцитах — моноаминоксидазы (MAO-B).

Результаты. Исследование САС и активности дезаминирования биогенных аминов у больных с аденокарциномой желудка показали снижение в плазме крови содержания диоксифенилаланина, дофамина, норадреналина, адреналина на фоне повышения серотонина и активности тромбоцитарной MAO соответственно при II, III и IV стадиях развития гастроанцирогенеза.

Выводы. Развитие канцерогенеза сопровождается угнетением синтеза диоксифенилаланина, дофамина, норадреналина, адреналина и повышением синтеза серотонина и активности процессов окислительного дезаминирования катехоламинов, отражает снижение эрготропной и активацию трофотропной функции организма.

Ключевые слова: диоксифенилаланин, дофамин, норадреналин, адреналин, гастроанцирогенез.

I. M. VASYLYEVA¹, N. V. KRASNOSELSKEY², Yu. A. VYNNIK³, V. I. ZHUKOV¹, Y. A. BOGDAN²

¹ *Kharkiv National Medical University*

² *SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv*

³ *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

PECULIARITIES OF BIOGENIC MONOAMINE METABOLISM AND DEAMINATION PROCESSES IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Purpose. Study of state of the sympathoadrenal and serotonergic neurotransmitter systems in patients with gastrocarcinogenesis and their predictive value for assessment of severity of the disease.

Materials and methods. The ergotropic and trophotropic body function state in 44 patients aged 43 to 68 years with gastric cancer has been studied. The research program included estimation of plasma epinephrine, norepinephrine, dihydroxyphenylalanine, dopamine, serotonin and platelet monoamine oxidase (MAO-B).

Results. Study of the sympathoadrenal system and biogenic amines deamination activity in patients with gastric adenocarcinoma showed decrease of content of dihydroxyphenylalanine, dopamine, norepinephrine, epinephrine in the blood plasma in the setting of increase of serotonin and platelet MAO activity, correspondently in II, III and IV stages of gastrocarcinogenesis development.

Conclusions. Development of carcinogenesis is accompanied by inhibition of DOPA, dopamine, norepinephrine, epinephrine synthesis and increase of serotonin synthesis as well as activity of oxidative deamination of catecholamines indicating reduction of ergotropic function and activation of trophotropic one.

Keywords: dihydroxyphenylalanine, dopamine, norepinephrine, epinephrine, gastrocarcinogenesis.

Контактна інформація:

Васильєва Ірина Михайлівна

к. біол. н., асистент кафедра біохімії ХНМУ

пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022, Україна

тел.: +38 (057) 707-73-71, +38 (067) 928-96-66

e-mail: VasilevaIra@ukr.net