

© О.М. Бакурова, О.Ю. Попович, К.О. Миронова, Р.В. Іщенко, Я.Г. Жебеленко, С.О. Зуйков, Б.Г. Борзенко, 2011

УДК 577.15 : [616-002.44 + 616.33-006.6]- 053.008

О.М. БАКУРОВА, О.Ю. ПОПОВИЧ, К.О. МИРОНОВА, Р.В. ІЩЕНКО, Я.Г. ЖЕБЕЛЕНКО, С.О. ЗУЙКОВ, Б.Г. БОРЗЕНКО

*Донецький національний медичний університет імені М.Горького, кафедра біохімії, кафедра онкології; Донецький обласний протипухлинний центр, Донецьк*

## **ЗМІНИ АКТИВНОСТІ АДЕНОЗИНДЕЗАМІНАЗИ ПРИ ПІДВИЩЕНОМУ ОНКОРИЗИКУ ТА КАРЦИНОМАХ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ**

Вивчали активність аденозиндезамінази у здорових людей, у хворих на виразкову хворобу шлунка, рак шлунка, мастопатію, рак грудної залози. Значне підвищення активності аденозиндезамінази за реєстроване в ракових клітинах. Активність ферменту в сироватці крові взаємозв'язана з активністю в тканинах. Результати показали, що активність ферменту посилюється при підвищенні ризику неопластичної трансформації пептичної виразки шлунка або мастопатії. Встановлено зниження активності ферменту в лейкоцитах крові онкологічного хворого. Це супроводжувалося дисфункцією цих клітин і погіршувало перебіг хвороби.

**Ключові слова:** ферментативний тест, виразкова хвороба, мастопатія, рак шлунка, рак грудей, лімфоцити

**Вступ.** Одним з перспективних напрямків щодо покращення ефективності лікування раку, прогнозу виживання є застосування онкофетальних маркерів, рецепторів гормонів, рівнів експресії онкогенів та інших молекулярних маркерів, що є визнаними як прогностично значущі. Іноді широкому впровадженню того чи іншого показника заважають його вартість, відсутність спеціального обладнання. Тому певну цікавість щодо можливості застосування при індивідуальному динамічному спостереженні, на наш погляд, може стати визначення сироваткової активності аденозиндезамінази (АДА). Цей ензиматичний тест легко впроваджується, визнаний придатним для широкого застосування [1]. Далеко не повний перелік карцином різних локалізацій, для яких є визнаною діагностична значущість визначення змін активності АДА як в тканинах, так і в сироватці крові, а саме – злоякісні пухлини грудної залози, язика [3], легенів [2], шлунка, ободової та прямої кишки. Паралельно з вивченням змін активності АДА в сироватці ми досліджували їх в лімфоцитах периферійної крові, оскільки імунна дисфункція, що виникає в організмі хворих на рак, може бути безпосередньо пов'язаною зі змінами активності АДА [4].

**Мета дослідження.** Виявити зміни активності аденозиндезамінази в тканинах, сироватці та лімфоцитах периферійної крові при передракових станах та у хворих на рак шлунка, грудної залози. Визначити кореляційні зв'язки між активністю ензима та характером патологічного процесу.

**Матеріали та методи.** Активність аденозиндезамінази визначали в гомогенатах тканин, сироватці та лімфоцитах крові 44 хворих на рак шлунка (РШ)  $T_{3-4}N_{0-x}M_0$ , у 31 хворої на рак грудної залози (РГЗ), у 30 пацієнтів з виразковою хворобою (ВХ), у 12 хворих з фіброзно-кістозною мастопатією (ФКМ) та в контрольній групі, яку склали 52 умо-

вно здорові людини [5]. Вік обстежених складав 46 – 60 років. Активність АДА визначали за змінами оптичної щільності при 265 нм на СФ-46 внаслідок дезамінування аденозина до інозина. Вміст білку в пробі визначали за методом Лоурі. Під час статистичної обробки результатів застосовувались параметричні та непараметричні критерії, програми пакету «MedStat».

**Результати досліджень та їх обговорення.** За результатами досліджень ферментативної активності в тканинах слизової оболонки шлунка (СОШ) у пацієнтів з виразкою та при раці шлунка (РШ) (див. рис. 1), достовірне зростання активності АДА встановлено при ВХ за наявності передракових змін ( $p < 0,05$ ) в СОШ (ВХ 2-а група), в той час при відсутності таких змін достовірного зростання активності в периульцерозній зоні порівняно з віддаленою СОШ краю резекції не виявлено ( $p > 0,05$ ). Отже для тканинної АДА виявлено підвищення активності в місцях ураження (Locus morbi) в 2-й гр ВХ (W критерій Вілкоксона 55,0,  $p < 0,001$ ) і при РШ (W 233,0,  $p < 0,001$ ), тобто за умов посилення проліферативної активності тканини.

Таким чином, за активністю АДА група пацієнтів з ВХ виявилася неоднорідною та розділилася на дві групи (1 і 2 групи). В 2-й групі, в переважній більшості випадків перебіг хвороби був ускладнений кровотечами або стенозуванням, перфорацією або ж пенетрацією. Вважаємо прогностично важливим той факт, що ускладнений перебіг поєднувався з наявністю передракового стану – хронічного атрофічного гастриту (ХАГ) і, як правило, з розвитком передракових змін СОШ, тобто дисплазій різного ступеня і (або) кишкової метаплазії. При визначенні сироваткової активності АДА в цих трьох категоріях пацієнтів, встановлено достовірне підвищення активності у 2-й групі ВХ та

при РШ ( $3,05 \pm 0,42$ ,  $p > 0,05$ ;  $4,64 \pm 0,83$ ,  $p < 0,05$ ;  $7,13 \pm 1,49$ ,  $p < 0,05$ ; порівняно з контролем  $2,23 \pm 0,22$  нмоль/хв·мг). Слід зазначити, що зростання активності АДА в сироватці крові при РШ максимальне, вона достовірно вища в порівнянні з її активністю в 1-ій групі ВХ.

При наявності фіброзно-кістозної мастопатії (ФКМ) рівні сироваткової активності АДА склали  $3,58 \pm 0,29$  нмоль/ хв·мг ( $p < 0,05$ ), при РМЗ I ст  $3,82 \pm 0,01$  нмоль/ хв·мг ( $p < 0,05$ ), РМЗ II ст  $3,98 \pm 0,04$  нмоль/ хв·мг ( $p < 0,01$ ), РМЗ III ст  $4,28 \pm 0,28$  нмоль/ хв·мг ( $p < 0,01$ ), РМЗ IV ст  $4,94 \pm 0,14$  нмоль/ хв·мг ( $p < 0,01$ ), порівняно з активністю

ензиму у контрольній групі жінок ( $1,68 \pm 0,22$  нмоль/хв·мг). Ці дані добре узгоджуються з відомостями щодо наявності кореляції між зміною активності АДА в тканинах та сироватці крові [5], що підтверджує можливість дослідження активності АДА в крові як ензиматичний тест контролю змін проліферативної активності тканин. Відомо, що АДА може постачати субстрати для „запасного” шляху синтезу нуклеотидів, та забезпечувати посилення його активності в пухлинних клітинах.

Дані про зміни ферментативної активності в сироватці крові та в лімфоцитах залежно від локалізації пухлинного процесу наведено у таблиці 1.

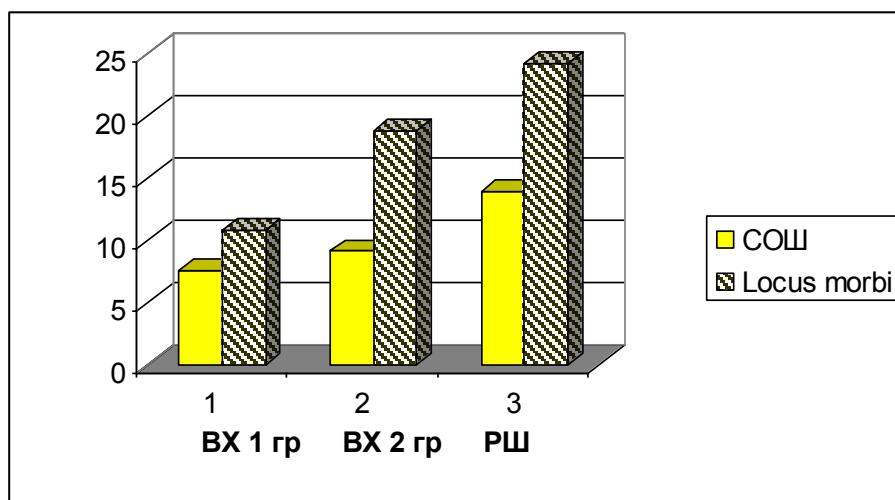


Рис. 1. Активність АДА в тканинах СОШ при виразковій хворобі та раці шлунка, нмоль/хв·мг

Таблиця 1

Зміни активності АДА в сироватці та лімфоцитах крові в нормі та при раці залежно від статі, нмоль/хв·мг

Діагноз	Сироватка	Лімфоцити
Контроль, чоловіки (n = 36)	$1,74 \pm 0,22$	$178,38 \pm 12,07$
РШ, чоловіки (n = 30)	$9,46 \pm 2,63^{**}$	$89,63 \pm 3,61^*$
Контроль, жінки (n = 16)	$1,68 \pm 0,22$	$150,00 \pm 10,02$
РШ жінки (n = 14)	$6,28 \pm 0,94^{**}$	$27,17 \pm 3,20^{**}$
РМЗ (n = 31)	$8,88 \pm 1,01^{**}$	$44,07 \pm 3,12^{**}$

Примітка: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , порівняно із контролем

Встановили достовірне зниження активності фермента в лімфоцитах при різних локалізаціях карцином. Було проведено порівняння середніх значень вимірюваної активності показника лімфоцитів у чоловіків та жінок, встановлена статистично значуща відмінність активності залежно від статі ( $p < 0,001$ ), що узгоджується з іншими дослідженнями [6]. Відомо, що зниження лімфоцитарної активності ензиму веде до дисфункції цих клітин [7]. Нами було досліджено такі показники функціональної активності

лімфоцитів, як реакція розеткоутворення, індекс стимуляції лімфоцитів (див. рис. 2). Останній показник в лімфоцитах хворих на рак знижений до  $16,38 \pm 2,33$ , порівняно з нормою  $65,44 \pm 2,40$  ( $p < 0,001$ ). Наявність лімфоцитарної дисфункції може сприяти прогресії та метастазуванню раку. Таким чином, зміни активності фермента в лімфоцитах корелюють з їх функцією, отже є можливим застосування такого ферментативного сито теста лімфоцитарної дисфункції.

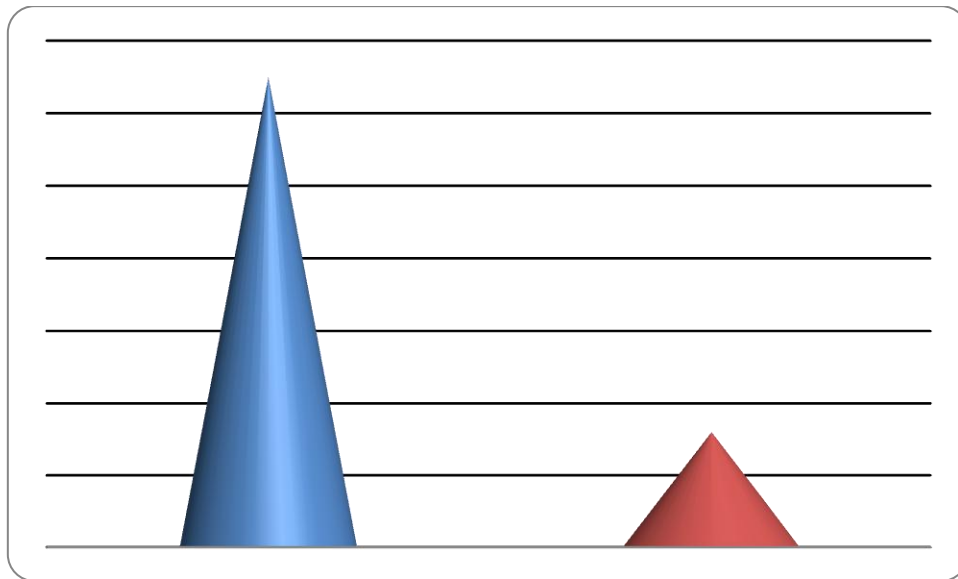


Рис. 2. Індекс стимуляції лімфоцитів у здорових та у хворих на рак шлунка ( $T_{3-4}N_{0-x}M_0$ )

**Висновки.** Таким чином, встановлені зміни активності АДА в тканинах, сироватці та лімфоцитах крові у онкологічних хворих та у пацієнтів з виразковою хворобою, мастопатією, дозволяють рекомендувати застосування цього ферментативного

тесту до комплексу заходів, що можуть використовуватись як для моніторингу в групах підвищеного онкоризику, так і у хворих на рак для визначення активності процесу, в тому числі під час комплексного лікування.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бакурова О.М. Зміни активності ферментів обміну нуклеотидів у пацієнтів із виразковою хворобою та раком шлунка // О.М. Бакурова, С.О. Зуйков, Я.Г. Жебеленко// Науковий Вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». — 2008. — Вип. 34. — С. 3—5.
2. Бакурова О.М. Порушення обміну клітин крові при раці шлунка // О.М. Бакурова, Б.Г. Борзенко, К.О. Миронова // Перспективи медицини та біології. — 2011. — Т.3, № 1(додаток). — С. 45—46.
3. Evaluation of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in HIV-seropositive subjects and its association with lactate dehydrogenase and protein levels / F.V. Pinheiro, V.C. Pimentel, R.N. Moresco.[et al.]// Biomed. Pharmacother. — 2010. — Vol.64, №4. — P. 302—305.
4. Oladipo O.O. Adenosine deaminase activity in subjects with normal pregnancy, pregnancy induced hypertension and pre-eclampsia / O.O. Oladipo, B.B. Afolabi, A.O. Okorodudu / West Afr. J. Med. — 2009. — Vol.28, №3. — P. 161—164.
5. Predictive role of adenosine deaminase for differential diagnosis of tuberculosis and malignant pleural effusion in Turkey/ P.B Yildiz, E.E. Yazar, D. Gorgun [et al.]// Asian Pac. J. Cancer Prev. — 2011. — №12(2). — P. 419—423.
6. Rai B. Adenosine deaminase in saliva as a diagnostic marker of squamous cell carcinoma of tongue / B. Rai, J. Kaur, R. Jacobs, // Clin Oral Investig. — 2011. — №15(3). — P. 347—349.
7. Sleep and Brain Energy Levels: ATP Changes during Sleep / M. Dworak, R.W. McCarley, T. Kim [et al.]// J Neurosci. — 2010. — № 3. — P. 9007—9016.

H. M. BAKUROVA, O.Y. POPOVYCH, K.O. MIRONOVA, R.V. ISCHENKO, Y.G. ZHEBELENKO, S.A. ZUIKOV, B.G. BORZENKO

*Donetsk National Medical University, Department of Biochemistry, Department of Oncology, Donetsk regional tumor center, Donetsk*

#### THE ADENOSINE DEAMINASE ACTIVITY CHANGES IN HIGH ONCOLOGICAL RISK DECREASING AND IN CARCINOMAS OF DIFFERENT LOCALISATIONS

The adenosine deaminase activity studied in healthy people, those with different types of peptic ulcer and cancer stomach and in mastopathy, and breast cancer. A significant increase in activity of adenosine deaminase was registered in cancer tissues. The enzyme activity in blood serum was correlated with activity in tissues. There findings suggest that, as the effect activity of enzyme is more expressed as will high the risk of development of neoplastic transformation of a peptic ulcer or mastopathy. The decrease of enzyme activity was determined in oncological patient's white blood cells. It was accompanied by cells dysfunction and could to improve disease.

**Key words:** enzymes test, peptic ulcer, mastopathy, gastric cancer, breast cancer, white blood cells

**Стаття надійшла до редакції: 6.04.2011 р.**