



Д.В. Прохоров

Крымский государственный медицинский университет
имени С.И. Георгиевского, Симферополь

Изменения показателей протеиназ-ингибиторной системы крови при меланоцитарных новообразованиях кожи

Ключевые слова

Меланома кожи, протеиназы, ингибиторы протеиназ.

Развитие современной дерматоонкологии базируется на постоянном углублении знаний об этиологии и патогенезе злокачественных новообразований кожи, о системной реакции макроорганизма и его различных биологически активных систем. При этом особое значение приобретает выявление метаболически важных показателей, определение которых позволяет представить изменения всей системы клеточного метаболизма в условиях онкологической патологии [1, 4, 6].

Таковыми критериями могут служить компоненты биологически активных систем, играющих существенную роль в патогенезе злокачественных новообразований кожи. Одним из перспективных направлений поиска критериев может быть исследование клеточных и сывороточных протеиназ и их ингибиторов. Активация протеолиза влияет на распределение структуры соединительных тканей, фрагментов мембран и растворимых белков, является одним из универсальных ответов организма на влияние различных факторов [2, 5].

Опухоль представляет собой сложную клеточную систему с определенной внутренней организацией, которая сочетает в себе клеточные популяции и внеклеточные компоненты соединительной ткани. Известно, что опухоль вызывает ряд системных эффектов в организме, к которым можно отнести развитие кахексии, снижение мышечной массы, подавление клеточного звена иммунитета. К специфическим системным эффектам можно отнести активацию различных протеиназ, в большом количестве продуцируе-

мых опухолевыми клетками и попадающих в системный кровоток [8, 10, 12]. Установлено, что опухоли способны синтезировать активатор плазминогена, широкий спектр матриксных металлопротеиназ, различные группы катепсинов. Считается, что синтез протеиназ способствует процессам инвазии и метастазированию опухолей, а также приводит к накоплению пептидных факторов в крови, в том числе и токсичных. Кроме того, чрезмерная активация протеиназ может приводить к подавлению системы ингибиторов протеиназ. Результаты исследований изменений в протеиназ-ингибиторной системе можно использовать при диагностике опухолей и оценке эффективности различных видов лечения [9, 11, 13].

Цель работы — установление роли изменений показателей протеолитических ферментов и их ингибиторов при меланоцитарных новообразованиях кожи.

Материалы и методы

В исследование были включены 65 пациентов КРУ «Клинический онкологический диспансер» (Симферополь), из них 29 мужчин и 36 женщин в возрасте от 42 до 83 лет (средний возраст $(54,16 \pm 3,02)$ года). У 31 пациента верифицирован диагноз диспластического невуса (в количестве от 1 до 6), у 35 — меланомы кожи ($T_{1-3}N_0M_0$ по системе TNM, где T — опухоль, N — лимфатические узлы, M — метастазы). Контрольную группу составили 20 здоровых людей. Материалом исследования служила сыворотка крови больных. Определение трипсиноподобной

Таблиця. **Изменения протеиназ-ингибиторной системы сыворотки крови пациентов с диспластическими невусами и меланомой кожи**

Группа	ЭПА, мкмоль/(мл·мин)	ТПА, нмоль/(мл·мин)	КСИ, мкмоль/г	АТА, мл
Контроль (n = 20)	0,196 ± 0,2	0,223 ± 0,03	7,8 ± 0,2	29,3 ± 1,6
Невус (n = 31)	0,193 ± 0,02	0,225 ± 0,02	7,5 ± 0,2	29,3 ± 1,1
Меланома (n = 35)	0,35 ± 0,02**	0,522 ± 0,06**	11,1 ± 0,4**	50,3 ± 1,2**

Примечание. * Различия относительно контрольной группы статистически значимы (p < 0,001).

** Различия относительно группы пациентов с невусом статистически значимы (p < 0,01).

активности (ТПА) осуществляли путем измерения скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина от синтетического субстрата этилового эфира N-α-бензоил-L-аргинина (БАЭЭ). Эластазоподобную активность (ЭПА) определяли по гидролизу синтетического субстрата N-t-восаланил-p-нитрофенилового эфира. Антитрипсиновую активность (АТА) и кислотостабильные ингибиторы (КСИ) определяли по торможению расщепления трипсином БАЭЭ. Для определения КСИ пробы предварительно обрабатывали для осаждения кислотоллабильных белков [3]. Концентрацию белка определяли методом Лоури [7]. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M) и стандартной ошибки среднего значения (m), достоверными считали показатели при p < 0,05. Изменения протеиназ-ингибиторной системы сыворотки крови пациентов с диспластическими невусами и меланомой кожи представлены в таблице.

Результаты и обсуждение

Установлено, что в сыворотке крови больных с МК в отличие от пациентов с диспластическими невусами имеется достоверный рост показателей протеиназ-ингибиторной системы: ЭПА — на 77,02 % (p < 0,001), ТПА — на 137,23 % (p < 0,01), КСИ — на 41,89 % (p < 0,001), АТА — 71,96 %

(p < 0,01). У пациентов с диспластическими невусами достоверных изменений изученных показателей по сравнению с контрольной группой не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют о различной реакции системы протеолиза при доброкачественных и злокачественных новообразованиях кожи.

Выявленные изменения компонентов протеиназ-ингибиторной системы крови в целом соответствуют развитию острофазной реакции, а активация ингибиторов является ответной реакцией организма на развитие опухоли.

Выводы

Развитие злокачественного опухолевого процесса в организме сопровождается изменениями в протеиназ-ингибиторном балансе сыворотки крови, что проявляется повышением активности трипсиноподобных протеиназ и увеличением уровня ингибиторов протеиназ.

Доброкачественные новообразования кожи (невусы) не сопровождаются достоверными изменениями показателей протеиназ-ингибиторной системы.

Одним из достоверных маркеров ранней диагностики и дифференциации меланоцитарных новообразований кожи может быть оценка состояния протеиназ-ингибиторной системы макроорганизма.

Список литературы

1. Дубенский В.В., Дубенский Вл.В. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза, диагностики // Вестн. дерматол.— 2008.— № 6.— С. 22—40.
2. Кубышкин В.А. Изменения показателей протеиназ-ингибиторной системы крови при лучевой терапии злокачественных опухолей // Экспериментальна і клінічна медицина.— 2010.— № 2.— С. 104—106.
3. Кубишкін А.В. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах: Методичні рекомендації / Кубишкін А.В., Харченко В.З., Семенець П.Ф. та ін.— К., 2010.— 28 с.
4. Молочков В.А. Проблемы и перспективы развития дерматоонкологии // Русск. врач.— 2006.— № 2.— С. 3—5.
5. Оглобина О.Г., Арефьева Т.И. Роль протеолитических ферментов и ингибиторов в инвазии злокачественных опухолей // Биохимия.— 1994.— № 3.— С. 340—352.
6. Святенко Т.В., Михайлец Н.В., Музыка Л.В. Вопросы дерматоонкологии в практике врача-дерматолога // Естетична медицина.— 2010.— № 5—6 (17—18).— С. 62—65.
7. Скоупс Р. Методы очистки белков / Скоупс Р. [пер. с англ.]— М.: Мир, 1985.— 358 с.

8. Nagore E., Oliver V., Botella-Estrada R. et al. Prognostic factors in localized invasive cutaneous melanoma: high value of mitotic rate, vascular invasion and microscopic satellitosis // *Melanoma Res.*— 2005.— Vol. 15.— P. 169–177.
9. Nomura T. Involvement of cathepsins in the invasion, metastasis and proliferation of cancer cells / T. Nomura, N. Katunuma // *J. Med. Invest.*— 2005.— Vol. 52 (1–2).— P. 1–9.
10. Proteolytic-antiproteolytic balance and its regulation in carcinogenesis / E. Skrzydlewska, M. Sulkowska, M. Koda, S. Sulkowski // *World J. Gastroenterol.*— 2005.— N 11 (9).— P. 1251–1266.
11. Rubin H. Systemic effects of cancer: Role of multiple proteases and their toxic peptide products / H. Rubin // *Med. Sci. Monit.*— 2005.— N 11 (7).— P. 221–228.
12. Sondak V.K., Taylor J.M., Sabel M.S. et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: lessons learned from the generation of a probabilistic model // *Ann. Surg. Oncol.*— 2004.— Vol. 11.— P. 247–258.
13. Sun Z. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression / Z. Sun, P. Yang // *Lancet Oncol.*— 2004.— N 5.— P. 182–190.

Д.В. Прохоров

Зміни показників протеїназ-інгібіторної системи крові при меланоцитарних новоутвореннях шкіри

Досліджено стан протеїназ-інгібіторного потенціалу сироватки крові 31 пацієнта з диспластичними невусами і 35 пацієнтів з меланою шкіри. Встановлено, що злоякісний пухлинний процес призводить до односпрямованого збільшення активності протеїназ та їх інгібіторів.

D.V. Prokhorov

Changes in proteinase-inhibition of blood at melanocytic skin tumors

The state of proteinase-inhibitory capacity of serum of 31 patients with dysplastic nevi and 35 patients with melanoma of the skin was investigated. It was found that malignant neoplastic process leads to unidirectional increase in the activity of proteinases and their inhibitors.