

условии развития канцерогенеза являются ингибирование биоэнергетики, восстановительных синтезов в организме и активация катаболических процессов.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, метаболические показатели.

**УДК** 616.351-006-089

### СТАН МОНІТОРИНГОВИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК І ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Перепада С.В.

**Резюме.** У хворих (n=87) на колоректальний рак (КРР) при різних стадіях (I-IV) захворювання у сироватці крові досліджені активності наступних ферментів: аланінової і аспарагінової амінотрансфераз, гама-глутаматтранспептидази, лужної фосфатази, креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази, також визначено вміст загального білірубіна, глюкози, сечовини, креатиніну, загального білка, холестерину, триацилгліцеринів і альбумінів. Результати дослідження стану моніторингових показників у хворих на КРР виявили поліорганичні порушення метаболических процесів, в основі яких лежить мембранна патологія. Ведучими патогенетичними ланками мембранної патології при умові розвитку канцерогенеза є інгібування біоенергетики, відновних синтезів в організмі й активація катаболических процесів.

**Ключові слова:** колоректальний рак, метаболическі показники.

**UDC** 616.351-006-089

### STATE of MONITORING METABOLIC INDICES in PATIENTS with COLORECTAL CANCER and its PROGNOSTIC IMPORTANCE

Perepadya S.V.

**Summary.** In patients (n=87) receiving colorectal cancer (CRC) with different stages (I-IV) of illness in blood serum it was investigated fermentic activity of alanine and asparagine aminotransferases, gamma-glutamyltranspeptidase, alkaline phosphatase, creatinphosphokinase, lactatdehydrogenase, it was determined content of total bilirubin, glucose, urea, creatinine, total proteine, cholesterolin, triacylglycerin and albumines. Results of monitoring indices state research in patients with CRC detected polyorganic disturbances in metabolic processes, in base there is membrane pathology. Leading pathogenic links of membrane pathology under condition of development of carcinogenesis there are inhibition of biopower processes, synthesis reduction in organism and activation of catabolic processes.

**Key words:** colorectal cancer, metabolic indices.

Стаття надійшла 14.01.2011 р.

**УДК** 616.351-006-089

С.В. Перепада, А.С. Моисеенко, В.И. Жуков, О.В. Зайцева, О.В. Перепада

### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИСТОГОРМОНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОНКОЛОГИИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Работа является фрагментом приоритетной научно-технической темы МОЗ Украины «Розробка технології хрономодульованої радіохемотерапії іноперабельних хворих на рак шийки матки і прямої кишки» (№ держреєстрації 0104U000166 від 2008 р.).

**Вступление.** Одной из актуальных проблем практической медицины является изучение эндогенных биологически-активных веществ липидной природы – простагландинов. Они включают большую группу метаболитов арахидоновой кислоты: классические простагландины,

простациклины, лейкотриены и тромбоксаны. Изучение простагландинов началось более 50 лет тому назад, когда У. Эйлер описал необычные свойства семенной жидкости животных и людей, из которой впоследствии С. Бергстрем выделил в кристаллическом виде активные факторы, назвав их простагландинами группы F (ПГФ) (растворимые в фосфатном буфере) и простагландинами группы E (ПГЕ) (растворимые в эфире) [2].

В дальнейшем были открыты и синтезированы в чистом виде другие группы простагландинов серии А, В, С, Д, Е, F, G, H, I, которые отличаются заместителем в своей структуре. Все простагландины синтезируются из ненасыщенных жирных кислот (линоленовая, арахидоновая, экзопентаеновая). При этом независимо от места локализации всегда в результате первой ферментативной реакции образуется ПГН. Другие катализаторы впоследствии проявляют строгую специфичность в зависимости от органа или тканей, что обеспечивает синтез определенного простагландина в отдельных клетках, органах или тканях. Классические ПГЕ и ПГФ, например, синтезируются в репродуктивной системе, ПГД – в нервной ткани, простациклин и тромбосан – в системе крови и т.д. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований установлено, что простагландины обладают высокой биологической активностью по отношению к различным органам, системам и функциям организма: кровотоку, репродуктивной функции, развитию воспалительных процессов, иммунному ответу, функционированию пищеварительной, дыхательной, выделительной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Простагландины изменяют уровень артериального давления, влияют на микроциркуляцию сосудистого русла, деятельность сердца. Они принимают участие в патогенезе артериальной гипертензии, атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемических поражений головного мозга [1,4,5]. Убедительно показана роль простагландинов в механизмах развития острой почечной недостаточности и патологии органов дыхания, нарушении углеводного обмена при сахарном диабете и других дисфункциях эндокринной системы [1,4]. Простагландины, выполняя функцию тканевых гормонов, участвуют в развитии и формировании клеточных и гуморальных иммунологических реакций, влияют на генеративную функцию, обеспечивают регуляторное и метаболическое воздействие на все виды обмена – белковый, углеводный, жировой, нуклеиновый, водно-солевой [5,6].

Метаболизм различных групп простагландинов значительно изменяется при острых отравлениях и хронических интоксикациях, особенно в органах и тканях, которые обеспечивают ведущую роль в детоксикации ксенобиотиков [3].

**Целью работы** явилось исследование в сыворотке крови больных колоректальным ра-

ком отдельных представителей простагландинов, простациклинов и лейкотриенов и обоснование их прогностической роли при выборе оптимальной патогенетической терапии.

**Объект и методы исследования.** Обследовано  $n=87$  пациентов в возрасте от 40 до 73 лет с онкопатологией толстого кишечника. Группа сравнения была представлена условно здоровыми пациентами аналогичного возраста и пола, не предъявляющих жалобы на состояние здоровья ( $n=21$ ). Клиническими и лабораторно-диагностическими методами у больных был подтвержден диагноз рак толстого кишечника. Рак прямой кишки (РПК) выявлен у 43 человек (24 мужчин и 19 женщин), рак поперечно-ободочной кишки (РПОК) установлен у 14 пациентов (8 мужчин, 6 женщин), рак слепой кишки (РСлК) обнаружен у 16 больных (9 мужчин, 7 женщин), рак сигмовидной кишки (РСигК) установлен у 14 пациентов (8 мужчин, 6 женщин) В зависимости от стадии заболелания: первая (I) стадия опухолевого процесса диагностирована у 6 человек (4 мужчин, 2 женщины) по наличию полипоза прямой кишки (РПК). Вторая (II), третья (III) и четвертая (IV) стадии при РПК выявлены у 8; 21; 8 пациентов; у 6 больных определена III стадия и у 8 – IV стадия РПОК; рак слепой кишки установлен у 9 и 7 пациентов соответственно с III и IV стадиями опухолевого процесса; РСигК выявлен у 8 (III стадия ) и у 6 (IV стадия) пациентов. Больных со II стадией канцерогенеза не обнаружено при РПОК, РСлК и РСигК. Программа исследования предусматривала определение в сыворотке крови больных КРР и условно здоровой группы наблюдения уровней тканевых гистогормонов – простагландинов, простациклинов и лейкотриенов. Оценка состояния гистогормонов проводилась до проведения соответствующего лечения в первые – третьи сутки после госпитализации больных в стационар. Простагландины группы E (ПГЕ<sub>1</sub>, ПГЕ<sub>2</sub>) определяли радиоиммунным методом с помощью наборов реактивов фирмы Advanced magnetic inc. Изучение содержания в сыворотке крови лейкотриенов C<sub>4</sub> и B<sub>4</sub> осуществлялось с помощью радиоиммунологических наборов фирмы Amersham international ple. (Великобритания) по методу, описанному В. Samuelsson et al. [3,5,6]. При определении простагландинов группы F (ПГФ<sub>1</sub> и ПГФ<sub>2</sub> – простациклины) использовался диагностический набор изотопов АНВНР (ПГФ<sub>1</sub> и ПГФ<sub>2</sub> – <sup>3</sup>H- для радиоиммунологического анализа ПГФ<sub>1</sub> и ПГФ<sub>2</sub>)

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по Стьюденту – Фишеру.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Результаты исследования содержания тканевых гистогормонов в сыворотке крови больных КРР в зависимости от локализации опухолевого процесса представлены в табл.1.

Таблица 1

Содержание тканевых гистогормонов в сыворотке крови больных КРР в зависимости от локализации опухолевого процесса ( $M \pm m$ )

Локализация (группа наблюдения)	Показатели (пг/мл)					
	ПГЕ1	ПГЕ2	ПГФ2	6-кето-ПГФ1	Лейкотриен - С4	Лейкотриен - В4
РПК (n=43)	4824,3±158,6*	3604,5±138,7*	22,6±1,7*	7,3±0,8*	304,2±17,6*	13,7±1,6*
РПОК (n=14)	4720,8±201,5*	5904,6±218,7*	18,3±1,2*	9,1±0,7*	283,6±20,5*	12,5±0,9*
РСлК (n=16)	4692,7±210,3*	3840,7±205,4*	20,4±2,3*	6,8±1,4*	270,3±30,8*	11,4±1,3*
РсигК (n=14)	5263,4±147,6*	3795,6±213,2*	17,8±2,1*	7,9±1,2*	265,2±32,4*	15,8±1,6*
Условно здоровые (n=21)	2635,7±258,2	1763,5±120,7	38,4±2,1	15,7±0,6	529,7±26,3	29,8±2,5

Примечание: \* – различия достоверные по сравнению с «условно здоровыми»,  $p < 0,05$ .

Обнаружено увеличение у больных КРР содержания простагландинов группы Е (ПГЕ<sub>1</sub> и ПГЕ<sub>2</sub>) более чем в 1,7 раза во всех случаях по сравнению с группой условно здоровых людей. В зависимости от локализации опухолевого процесса различия были незначительными. Вместе с тем, наиболее высокие уровни ПГЕ<sub>1</sub> наблюдались при РСигК, а ПГЕ<sub>2</sub> – при РПОК. Самые низкие концентрации этих гистогормонов отмечались у больных при РСлК и РПК. Увеличение содержания в сыворотке крови ПГЕ<sub>1</sub> и ПГЕ<sub>2</sub> может свидетельствовать об активации фосфолипазы - А, которая катализирует реакцию расщепления эфирной связи фосфолипида во втором положении, что сопряжено с накоплением токсичных изоформ фосфолипидов и повреждением клеточных мембран [3,6]. С другой стороны, рост концентрации данных простагландинов может быть связан с усилением активности фермента циклооксигеназы и накоплением перекисей, эндоперекисей и гидроперекисей, обладающих мембраноповреждающим действием. Известно, что наиболее интенсивно осуществляется обмен простагландинов группы Е и F в репродуктивной, выделительной и пищеварительной системе [1]. Повышение в сыворотке крови уровней ПГЕ<sub>1</sub>, ПГЕ<sub>2</sub> и снижение у ПГФ<sub>1</sub>, ПГФ<sub>2</sub>, может указывать на увеличение скорости катаболических процессов и снижение восстановительных синтезов в органах этих систем и систем крови. Такая динамика концентраций ПГЕ<sub>1</sub>, ПГЕ<sub>2</sub>, ПГФ<sub>1</sub> и ПГФ<sub>2</sub> отражает ингибирование секреции желудочно-кишечным трактом, формирование гастрита, увеличение продукции мукополисахаридов слизистой ЖКТ, бикарбонатов, гистамина секреторным аппаратом желудка. Со стороны сосудистого русла будет преобладать вазодилаторный эффект в связи со значительным ингибированием синтеза простаглицлина – 6-кето-ПГФ<sub>1</sub> и ПГФ<sub>2</sub>. Образование простаглицлина и ПГФ<sub>2</sub> является прерогативой клеток сосудистого эпителия и клеток соединительной ткани, обеспечивающих коммуникативные межклеточные взаимодействия [1,5,6]. Снижение уровней простагландинов в сыворотке крови больных КРР

может указывать на метаболическую дисфункцию сосудистого русла, нарушение обмена соединительной ткани и, как следствие, нарушение трофических процессов во многих органах и системах (иммунной, нейроэндокринной, пищеварительной, дыхательной, кроветворной, выделительной систем и др.). Следует отметить, что при РПК и РСлК концентрация простаглицлина снижалась более чем в 2 раза по сравнению с группой условно здоровых пациентов, содержание лейкотриенов С<sub>4</sub> и В<sub>4</sub> падало в 2 раза. Это обстоятельство может быть связано с ослаблением активности липооксигеназного пути окисления арахидоновой кислоты и образованием лейкотриенов, что наиболее часто отмечается в лейкоцитах, тромбоцитах, ретикулоцитах, клетках селезенки и легочной ткани [4]. Ингибирование синтеза лейкотриенов в данных органах и тканях свидетельствует о нарушении функциональной активности клеток кроветворной, иммунной и дыхательной системы, что часто отмечается у больных КРР, особенно при неоперабельной форме рака толстого кишечника.

В табл. 2 приведены результаты исследования уровней гистогормонов у больных КРР в зависимости от стадии развития канцерогенеза.

Анализ динамики содержания гистогормонов в зависимости от степени тяжести заболевания не обнаружил существенных изменений при I стадии развития опухолевого процесса, хотя в сравнении с группой условно здоровых пациентов они достоверно отличались ( $p < 0,05$ ). При II, III и IV стадиях канцерогенеза уровни ПГЕ<sub>1</sub>, ПГЕ<sub>2</sub>, ПГФ<sub>1</sub>, ПГФ<sub>2</sub>, лейкотриенов С<sub>4</sub> и В<sub>4</sub> значительно менялись и коррелировали с тяжестью патологического процесса.

Так, концентрации простагландинов ПГЕ<sub>1</sub> повышались в 1,77; 1,87 и 2,08 раза соответственно при II, III и IV стадиях заболевания. Сходная динамика увеличения в зависимости от стадии заболевания была выявлена также для ПГЕ<sub>2</sub>, ПГФ<sub>2</sub>, 6-кето-ПГФ<sub>1</sub>. Содержание лейкотриенов -С<sub>4</sub> и -В<sub>4</sub> снижалось в сыворотке крови практически в 2 раза. При IV стадии уровни ПГФ<sub>2</sub>, ПГФ<sub>1</sub>, лей-

Таблица 2

## Содержание гистогормонов в сыворотке крови больных КРР в зависимости от стадии развития канцерогенеза

Показатели (пг/мл)	Условно здоровые	Стадия болезни, (M±m)			
		I	II	III	IV
ПГЕ1	2635,6±175,3	3982,1±263,4*	4681,7±294,2*	4942,6±237,5*	5507,4±280,7*
ПГЕ2	1763,5±120,7	3607,4±225,3*	3824,6±135,4*	3982,3±264,5*	4003,7±205,6*
ПГФ2	38,4±2,1	23,4±2,7*	22,5±2,21*	19,2±1,7*	16,3±1,4*
6-кето-ПГФ1	15,7±1,03	10,6±1,7*	7,8±1,6*	6,9±0,8*	5,7±1,3*
Лейкотриен – С4	529,7±26,3	314,2±26,3*	274,6±15,8*	262,5±21,8*	250,4±22,3*
Лейкотриен – В4	29,8±2,5	27,2±1,8*	15,7±1,4*	13,8±1,2*	12,4±1,3*

Примечание: \* – различия достоверные по сравнению с «условно здоровыми»,  $P < 0,05$ .

котриенов -С<sub>4</sub> и -В<sub>4</sub> были снижены в 2,35; 2,75; 2,20; 2,40 раза по сравнению с условно здоровой группой наблюдения, что свидетельствует о глубоких метаболических нарушениях во многих периферических органах и тканях, в том числе, при формировании реакций клеточного и гуморального иммунитета [3,6].

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют, что одним из ведущих патогенетических факторов развития канцерогенеза толстого кишечника является мембранная патология, которая сопровождается образованием токсичных продуктов обмена фосфолипидов (накоплением их лизоформ), нарушением тканевого дыхания, фосфорилирования и ядерно-цитоплазматических взаимодействий по обеспечению метаболического контроля. Анализ содержания гистогормонов в сыворотке крови и учет их органоспецифической и тканеспецифической тропности позволяют судить, что при КРР наблюдаются структурно-функциональные нарушения со стороны многих систем и органов: кроветворения, дыхания, неспецифической резистентности организма, пищеварения, кровообращения и др., что в терминальной фазе болезни приводит к раз-

витию полиорганной и полисистемной недостаточности.

**Перспективы дальнейших исследований.** Планируется изучить состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных КРР, а также содержание в сыворотке крови жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В. Простагландины и репродуктивная система женщины / В.В. Абрамченко, Н.Г. Богдашкин. – Л.: Здоровье. – 1988. – 168 с.
2. Варфаламеев С.Д. Простагландины – молекулярные биорегуляторы / С.Д. Варфаламеев, А.Т. Мевх. – М.: Изд-во МГУ, 1985. – 308 с.
3. Жуков В.И. Фториды: биологическая роль и механизм действия / В.И. Жуков, О.В. Зайцева, В.И. Пивень. – Белгород. – 2006. – 224 с.
4. Караулов А.В. Роль эйкозаноидов: простагландинов, простаглицина и лейкотриенов в патогенезе бронхиальной астмы и других заболеваний легких / А.В. Караулов, В.П. Сильвестров, В.Д. Помойнецкий [и др.] // Тер. Архив. – 1996. – Вып. 58, №3. – С.123-130.
5. Кудрявцева Г.В. Простагландины: экологический потенциал действия / Г.В. Кудрявцева // Успехи современной биологии. – 1991. – Т. III, №5. – С. 698-706.
6. Порантайнен Д. О роли катехоламинов в регуляции образования простагландинов и лейкотриенов / Д. Порантайнен. Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. – М.: АМН СССР. – 1990 – С. 245-259.

УДК 616.351-006-089

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИСТОГОРМОНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОНКОЛОГИИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Перепада С.В., Моисеенко А.С., Жуков В.И., Зайцева О.В., Перепада О.В.

**Резюме.** У больных (n=87) колоректальным раком в 1-3 сутки после госпитализации в стационар в сыворотке крови исследовалось содержание тканевых гистогормонов простагландинов группы Е (ПГЕ<sub>1</sub>; ПГЕ<sub>2</sub>), группы F (ПГФ<sub>1</sub>; ПГФ<sub>2</sub>) и лейкотриенов С<sub>4</sub> и В<sub>4</sub> в зависимости от локализации и стадии (I-IV) опухолевого процесса. Референтная группа условно здоровых составила n=21 человек. Выявленная динамика уровней гистогормонов свидетельствует о глубоких метаболических нарушениях во многих периферических органах и тканях, в том числе, при формировании реакций клеточного и гуморального иммунитета, что в терминальной фазе болезни приводит к развитию полиорганной и полисистемной недостаточности.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, тканевые гистогормоны.

УДК 616.351-006-089

## ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГІСТОГОРМОНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ОНКОЛОГІЇ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА

Перепада С.В., Моисеенко А.С., Жуков В.И., Зайцева О.В., Перепада О.В.

**Резюме.** У хворих (n=87) на колоректальний рак у 1-3 добу після госпіталізації до стаціонару у сироватці крові досліджено вміст тканинних гістогормонів простагландинів груп E (PGE<sub>1</sub>; PGE<sub>2</sub>), групи F (PGF<sub>1α</sub>; PGF<sub>2α</sub>) та лейкотриєнів C<sub>4</sub> і B<sub>4</sub> в залежності від локалізації й стадії (I-IV) пухлинного процесу. Референтна група умовно здорових складала n=21 людина. Виявлена динаміка рівнів гістогормонів свідчить про глибокі метаболічні порушення в багатьох периферичних органах і тканинах, у тому числі, при формуванні реакцій клітинного і гуморального імунітету, що в термінальній фазі хвороби призводить до розвитку поліорганної й полісистемної недостатності.

**Ключові слова:** колоректальний рак, тканинні гістогормони.

**UDC** 616.351-006-089

#### PROGNOSTIC MEANING OF HISTOHORMONES in PATHOGENESIS of COLORECTAL CANCER

Perepadya S.V., Zhukov V.I., Moiseenko A.S., Zaytseva O.V., Perepadya O.V.

**Summary.** In patients (n=87) receiving colorectal cancer during 1-3 days after hospitalization it was investigated in blood serum content of tissue histohormones prostaglandins of group E (PGE<sub>1</sub>; PGE<sub>2</sub>), group F (PGF<sub>1α</sub>; PGF<sub>2α</sub>) and leukothrienes C<sub>4</sub>; B<sub>4</sub> in dependence on localization and stage (I-IV) of illness. It is determined dynamics of levels of histohormones is evidence of deep metabolic disturbances in many peripheral organs and tissues including in forming reactions of cellular and humoral immunity that in thermal phase of illness trends to development of polyorganic and polysystemic insufficiency.

**Key words:** colorectal cancer, tissue histohormones.

Стаття надійшла 14.01.2011 р.

**УДК** 577.121:591.111.115.431

С. В. Репина, Е. В. Газо, И. Ф. Коваленко, О. А. Нардид, А. В. Шило

### ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭРИТРОЦИТОВ ГОМОИОТЕРМОВ И ГЕТЕРОТЕРМОВ КАК ОТВЕТ НА ГИПОМЕТАБОЛИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (г. Харьков)

Работа выполнена в рамках тем НИР «Фізіологічні і патофізіологічні механізми дії низьких температур на стан центральної нервової, серцево-судинної та ендокринної систем у тварин різних вікових груп» (№ гос. регистрации 0106U002162) и «Дослідження впливу низькотемпературної обробки тканини плаценти на біологічну активність її водно-солевих екстрактів відносно клітин різного походження» (№ гос. регистрации 0106U002167).

**Вступление.** Изучение явлений глубокого подавления интенсивности жизненных процессов имеет важное значение при разрешении проблем теоретической и практической медицины: долгосрочное хранение клеток, органов, тканей; проведение операций в условиях гипотермии; охлаждение и сохранение половых продуктов и т.п.

Неослабевающий интерес широкого класса исследователей – от молекулярных биологов до практических медиков – к феномену зимней спячки млекопитающих объясняется их способностью длительно переживать субнулевые температуры тела и переносить резкие и значительные по амплитуде температурные и метаболические сдвиги

при периодических выходах и входах в спячку [2, 6]. Более того, известно, что в состоянии оцепенения млекопитающие переносят без вреда для организма недостаток кислорода, действие многих ядов, заражение смертельными болезнями, действие летальных доз радиации и т.д.

Однако зимняя спячка является генетически закрепленной стратегией адаптации. Объектами практических криомедицины и криоветеринарии служат, как правило, организмы человека или животных, не обладающих такими адаптивными способностями.

В связи с этим интересным представляется исследование состояния искусственного гипобриоза по методу Анджуса-Бахметьева-Джая, сопровождающееся снижением температуры тела животного до 16°C и угнетением метаболизма, что подобно состоянию природной гибернации.

Для понимания интегрального физиологического ответа организма на состояние гипометаболизма важными являются исследования реакции клеток на глубокие изменения состояния организма в условиях, моделирующих природные. Удобной моделью для этого является эритроцит. Ме-