

О.М. Бакурова, Б.Г. Борзенко, Т.А. Швець, Л.В. Соколовська

## Кооперативний вплив на інтенсивність проліферації слизової оболонки шлунка ферментів нуклеотидного обміну

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького, кафедра біохімії

**Ключові слова:** ензими, виразкова хвороба, рак шлунка

Одним із сучасних напрямків патофізіології та патохімії є проведення молекулярно-генетичних досліджень для визначення особливостей канцерогенезу. Безумовно, важливим є з'ясування молекулярно-клітинних особливостей ранніх етапів канцерогенезу, що може надати нових можливостей для своєчасного діагностування, терапії та ін. Відомо, що розвиток неопластичної трансформації шлунка відбувається на фоні морфологічних змін слизової, наприклад, при хронічній атрофії, при виразковій хворобі. Ці стани належать до передракових. Регіонарна гіпоксія має значний вплив як на ульцерогенез, так і на розвиток та прогресію пухлин шлунка. При цьому відбувається синтез білкових факторів, які в свою чергу реалізують молекулярну відповідь клітин слизової оболонки шлунка на гіпоксію. Аденосиндезаміназа (АДА) є ферментом, який контролює клітинні рівні аденозину. Завдяки чисельним регуляторним ефектам останнього її активність може бути пов'язана, наприклад, з інтенсивністю гіпоксійних процесів, або проліферацією. Є відомості про те, що активність ферменту також корелює з гістопатологією пухлин. Спільним фактором патогенезу виразкової хвороби (ВХ) та раку шлунка (РШ) є ангиогенез, який ініціюють гіпоксіезалежні фактори ангиогенезу. Одним з них є фактор росту ендотеліальних клітин тромбоцитарного походження, або тимідинфосфорилаза (ТФ, PD/ECGF).

**Мета дослідження** – визначити особливості активності АДА, ТФ при патологічних станах, які розвинулись на фоні тканинної гіпоксії та змін проліферації, а саме при виразковій хворобі (ВХ), раці шлунка (РШ).

**Матеріали та методи.** В ході роботи обстежено тканини СОШ в місцях виразок та у віддалених ділянках у 20 хворих ВХ, аналогічно обстежено 41 зразок при раці шлунка. В якості контролю вивчено ферментативну активність у віддалених від Locus morbi ділянках СОШ.

Активність ТФ визначали за збільшенням екстинкції тимідину на СФ-46 при довжині хвилі 300 нм. Активність ключового ферменту катаболізму аденозина – АДА досліджували спектрофотометрично по зростанню екстинкції інозину в гомогенатах тканин. При статистичній обробці результатів застосовувались параметричні та непараметричні показники.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено зростання активності ТФ в периульцерозній зоні порівняно з віддаленими ділянками СОШ, при цьому виявилось, що за її активністю група пацієнтів з виразковою хворобою виявилась неоднорідна. Виявилось, що для її змін при ВХ також мав значення комплекс патоморфологічних змін СОШ. В разі перебігу ВХ на фоні хронічного атрофічного гастриту, передракових змін (дисплазії та/або кишкової метаплазії) активність ферменту, що корелює, як з інтенсивністю ангиогенезу, так і проліферації була максимальною ( $83,75 \pm 6,22$  на відміну від  $62,00 \pm 7,13$  нмоль/хв•мг, порівняно з віддаленими ділянками СОШ –  $40,05 \pm 5,96$  нмоль/хв•мг;  $p < 0,01$ ). Вона наближалась до активності ферменту при РШ ( $88,01 \pm 5,32$  нмоль/хв•мг).

Активність АДА також була пов'язана із зростанням інтенсивності проліферації при вивчаємих патологічних станах. Так тільки в разі наявності атрофічного гастриту, передракових змін в СОШ її активність в периульцерозній зоні достовірно зростала до  $18,73 \pm 5,17$  нмоль/хв•мг порівняно з віддаленими ділянками СОШ ( $9,15 \pm 1,28$  нмоль/хв•мг;  $p < 0,05$ ). Якщо розвиток виразки шлунка відбувався на фоні поверхневого гастриту активність АДА складала  $10,83 \pm 2,39$  нмоль/хв•мг, в СОШ  $7,15 \pm 2,05$  нмоль/хв•мг;  $p > 0,05$ . Як і активність ТФ, максимальну активність АДА було встановлено в пухлинах:  $23,15 \pm 3,32$  нмоль/хв•мг при РШ. Крім цього у віддалених від пухлини зонах СОШ також спостерігалась тенденція до її підвищення –  $13,91 \pm 2,68$  нмоль/хв•мг.

Відомо, що клітинні рівні тимідинтрифосфату (ТТФ) лімітують швидкість синтезу ДНК. Підвищення тканинної активності ТФ – фермента "запасного" шляху синтезу нуклеотидів, що активується при регенераторній проліферації та домінує при пухлинному рості, безперечно сприяє зростанню концентрації ТТФ. При цьому АДА може постачати субстрати для "запасного" шляху синтезу нуклеотидів, та забезпечувати посилення його активності в клітинах. Таким чином, досліджувані ензими можуть мати кооперативний ефект щодо посилення синтезу попередників ДНК за "запасним" шляхом. Отже, несприятливим фактором, який може підвищувати ризик виникнення раку шлунка, є зростання активностей ТФ, АДА при ВХ, що перебігає на фоні хронічного атрофічного гастриту та передракових змін.