

© Перепадя С.В., Жуков В.И., Зайцева О.В., Моисеенко А.С., Перепадя О.В.
УДК 616.351-006-089

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ОБМЕНА МЕДИАТОРНЫХ АМИНОКИСЛОТ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

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

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

У хворих (n=81) на колоректальний рак (КРР) різної локалізації та стадії (II-IV) пухлинного процесу в порівнянні із групою умовно здорових донорів (n=18) досліджено в сироватці крові вміст гальмівних (гліцин, таурин, γ-аміномасляна кислота (ГАМК)) й збуджуючих (глутамат, аспартат) медіаторних амінокислот, а також динаміку показників метаболічно спряженої системи ГАМК-глутамат в залежності від стадії розвитку пухлинного процесу до та після відповідного лікування. Встановлено значне зниження кількості гальмівних і збільшення концентрації збуджуючих ЦНС медіаторів, що свідчить про посилення катаболічних процесів, значну напругу захисно-приспосованих механізмів в організмі хворих. Показники нейромедіаторної системи ГАМК-глутамат можуть бути надійним критерієм ефективності патогенетичного лікування хворих на КРР.

Ключові слова: колоректальний рак, гальмівні та збуджуючі медіаторні амінокислоти.

В настоящее время большинство ученых отмечают, что в механизмах развития канцерогенеза одним из ведущих процессов является нарушение кооперативного взаимодействия интегративных систем обеспечения гомеостаза организма, а именно нервной, гормональной, иммунной и регуляторных систем тканеспецифического контроля метаболических процессов в клеточных структурах [1,3,4,6,7,9]. Известно, что регуляторные механизмы интегративных систем тесно сопряжены с медиаторными аминокислотами, принимающими участие в поддержании метаболического динамического постоянства и целостности организма на оптимальном уровне, а также обеспечивающими надежность функционирования органов и систем в условиях адаптации и напряжения защитно-приспособительных реакций [2,8].

Согласно современным представлениям, в основе сложной функциональной организации центральной нервной системы (ЦНС) лежит тонкое взаимодействие между двумя основными процессами нервной деятельности – возбуждением и торможением. Как возбуждение, так и торможение в ЦНС обеспечивается химическими нейротрансмиттерами, способными взаимодействовать с соответствующими рецепторными образованиями нейрональных мембран. Состояние медиаторных процессов и постоянное взаимодействие между ними имеет принципиальное значение для обеспечения гомеостаза организма и его адаптации к меняющимся внешним и внутренним факторам на основе принципа системно-антисистемного кооперативного взаимодействия. Нарушение такой сопряженной работы может приводить к развитию патологии не только со стороны ЦНС, но и других систем организма, в том числе и развитию опухолевого процесса [1]. Среди нейротрансмиттеров наряду с ацетилхолином, нейропептидами и моноаминами (адреналин, серотонин, норадреналин, дофамин, гистамин и др.) важное место принадлежит нескольким нейромедиаторным аминокислотам, одни из которых рассматриваются как возбуждающие (глутамат, аспартат), другие – как тормозные медиаторы ЦНС (глицин, таурин, γ-аминомасляная кислота (ГАМК)) [2,8,10].

Целью работы явилось изучение содержания в сыворотке крови больных колоректальным раком ме-

диаторных аминокислот и обоснование их прогностической роли в патогенезе формирования данного заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследовано и проведено лечение 81 больного колоректальным раком (КРР) в возрасте от 40 до 73 лет. В зависимости от локализации опухоли больные были распределены следующим образом: рак прямой кишки (РПК) – 37 больных (20 мужчин; 17 женщин); рак поперечно-ободочной кишки (РПОК) – 14 больных (8 мужчин; 6 женщин); рак слепой кишки (РСлК) – 16 больных (9 мужчин; 7 женщин) и рак сигмовидной кишки (РСигК) – 14 больных (8 мужчин; 6 женщин). Следует отметить, что из всех обследованных больных первая (I) стадия опухолевого процесса не была выявлена. РПК со второй (II), третьей (III) и четвертой (IV) стадиями заболевания был установлен соответственно у 8, 21 и 8 больных. РПОК с II стадией не выявлен, тогда как у 6 больных определялась III стадия и у 8 - IV стадия опухолевого процесса. РСлК III стадии обнаружен у 9; IV стадии – у 7 больных. РСигК III стадии установлен у 8; IV стадии – у 6 больных. Больных с II стадией опухолевого процесса не было выявлено при РПОК, РСлК и РСигК. Группу сравнения (n=18) представляли условно здоровые доноры аналогичного возраста и пола. Все больные находились на стационарном лечении в отделениях Харьковского областного онкологического центра.

Программа исследования предусматривала определение в сыворотке крови больных РПК и условно здоровых доноров содержания тормозных медиаторных аминокислот – ГАМК, глицин, таурин и возбуждающих – глутамат, аспартат. Для идентификации аминокислот использовался метод ионообменной хроматографии на ионитах. Регистрация и определение количественного содержания аминокислот осуществлялись на автоматическом анализаторе аминокислот Т339 (Чехословакия) при сравнении полученных результатов со стандартными калибровочными графиками концентраций растворов аминокислот общепринятым методом по прилагаемой инструкции [5]. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием методов вариационной

статистики с оценкой достоверности различий по Стьюденту-Фишеру.

Результаты и их обсуждение

Исследования выявили выраженные изменения пула свободных плазменных нейромедиаторов и их

дисбаланс в условиях развития онкопатологии по сравнению с показателями условно здоровых доноров (табл. 1).

Таблица 1
Динамика содержания медиаторных аминокислот у больных КРР в зависимости от локализации патологического процесса до лечения

Локализация опухоли, группа наблюдения (n=81)	Показатели, М±m (нмоль/мл)				
	Глутамат	Аспартат	ГАМК	Глицин	Таурин
РПК (n=37)	30,84±1,97*	6,20±0,43*	22,46±1,23*	35,16±1,78*	17,36±1,22*
РПОК (n=14)	31,60±2,25*	5,87±0,24*	24,30±1,15*	32,48±2,10*	18,25±1,46*
РСлК (n=16)	27,46±1,18*	6,15±0,32*	21,87±1,52*	37,56±1,84*	19,10±1,37*
РСигК (n=14)	29,26±1,20*	5,43±0,26*	26,14±1,68*	33,42±1,65*	21,40±2,10*
Условно здоровые, группа сравнения (n=18)	22,58±1,35	4,10±0,38	46,73±1,86	51,27±2,14	27,43±1,76

Примечание: * – различия с условно здоровыми достоверные, $p < 0,05$.

В сыворотке крови больных КРР относительно группы сравнения обнаружено повышение уровней возбуждающих медиаторных аминокислот глутамата, аспартата и снижение концентрации тормозных медиаторных аминокислот – ГАМК, глицина, таурина. Так, содержание глутамата и аспартата увеличилось при РПК соответственно на 36,6% и 51,2%; при РПОК – 39,9% и 43,2%; при РСлК – 21,6% и 50,0%; при РСигК – 29,6% и 32,4%. Концентрации ГАМК и глицина снижались при всех формах злокачественного роста на 52,0% и 31,4%; 48,0% и 36,6%; 53,2% и 26,7%; 44,1% и 34,8%, соответственно у больных РПК, РПОК, РСлК и РСигК. Концентрация таурина в сыворотке крови больных в условиях развития РПК, РПОК, РСлК и РСигК снижалась на 36,7%; 33,5%; 30,4% и 22,0%. Локализация опухолевого процесса практически не влияла на динамику содержания нейромедиаторных аминокислот, отличия во всех случаях были статистически недостоверными среди общей группы больных КРР. Не обнаружено изменений в уровнях и динамике концентраций медиаторных аминокислот среди мужчин и женщин.

Наблюдаемая картина уровней медиаторных аминокислот может быть связана с глубокой перестройкой метаболизма у больных КРР, развитием дефицита энергообеспеченности тканей и нарушением сопряженности взаимодействия при этом процессов возбуждения и торможения, что является следствием срыва защитно-приспособительных механизмов обеспечения гомеостаза.

Наиболее существенные сдвиги определялись в энергетически взаимосвязанной метаболической системе ГАМК-глутамат. Свидетельством тому являлось снижение во всех группах больных КРР метаболичес-

кого коэффициента ГАМК/глутамат. Так, при РСигК он был равен 0,89; при РСлК – 0,80; при РПОК – 0,77 и при РПК – 0,73, тогда как у группы условно здоровых пациентов он составлял 2,07. Для аспартата, глицина, таурина эти изменения были аналогичными, но менее выраженными.

Изучение состояния метаболически сопряженной нейромедиаторной системы ГАМК-глутамат у больных КРР выявило значимую зависимость от стадии развития и степени тяжести болезни (табл. 2). В условиях прогрессирования опухолевого процесса концентрация глутамата в сыворотке крови увеличивалась, тогда как для ГАМК наблюдалось ее значительное снижение. Расчет метаболического коэффициента ГАМК/глутамат до лечения пациентов при II; III и IV стадиях болезни соответствовал значениям 0,96; 0,83 и 0,71. После проведенного адекватного патогенетического лечения наблюдался рост данного показателя до значений 1,51; 1,36 и 1,08. Обращает на себя внимание факт весомого отличия значений метаболического коэффициента ГАМК/глутамат у группы больных КРР и условно здоровых как до, так и после лечения. Необходимо отметить, что изменения концентраций глутамата у больных до и после лечения были статистически недостоверными, тогда как уровень ГАМК значительно повышался в процессе патогенетического лечения. Из этого следует, что увеличение метаболического коэффициента ГАМК/глутамат происходит в основном за счет увеличения содержания в сыворотке крови ГАМК и свидетельствует об усилении и активации защитно-приспособительных механизмов в организме, особенно при II и III стадиях развития опухолевого процесса.

Таблица 2
Динамика метаболически сопряженной системы ГАМК-глутамат у больных КРР в зависимости от стадии развития опухолевого процесса до и после соответствующего лечения

Стадия болезни, группа наблюдения	Показатели, М±m (нмоль/мл)			
	Глутамат		ГАМК	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
II-стадия	27,34±1,84*	25,69±1,17*	26,19±2,65*	38,94±1,76*
III-стадия	28,67±2,83*	26,75±1,24*	23,72±1,58*	36,53±2,16*
IV-стадия	30,52±3,37*	27,18±2,48*	21,76±1,65*	29,44±1,68*
Условно здоровые, группа сравнения (n=18)	22,58±1,35		46,73±1,86	

Примечание: * – различия с группой сравнения достоверные, $p < 0,05$.

Выводы

Таким образом, анализ динамики содержания нейромедиаторных аминокислот в сыворотке крови больных КРР позволяет судить о том, что при развитии канцерогенеза наблюдается нарушение процессов, связанных с протеосинтезом. Такое суждение основано на известном правиле: недостаточность хотя бы одной из аминокислот лимитирует использование остальных для синтеза белковой молекулы [5]. При КРР наблюдается значительное снижение количества тормозных медиаторных аминокислот ГАМК, глицина, таурина и повышение концентрации возбуждающих медиаторных аминокислот глутамата, аспартата. Динамика изменения пула плазменных аминокислот у больных при раке толстого кишечника отражает не только нарушение центральных механизмов обеспечения гомеостаза, но и убедительно свидетельствует об усилении катаболических процессов, значительном напряжении защитно-приспособительных механизмов, ведущую роль в которых играет нейроэндокринная система. Метаболически сопряженная нейромедиаторная система ГАМК-глутамат может служить надежным критерием эффективности патогенетического лечения больных КРР и быть прогностически значимым показателем для профилактической оценки состояния гомеостатической функции организма.

Литература

1. Винник Ю.А. Прогностическое значение метаболитов обмена аминокислоты L-триптофана у больных раком толстого кишечника / Ю.А. Винник, С.В. Перепадя, В.И. Жуков, О.В. Зайцева // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 2. – С. 93-97.
2. Дамбинова С.А. Нейрорецепторы глутамата / С.А. Дамбинова. – Ленинград: Наука, 1989. – 144 с.
3. Ермолов А.С. Выбор метода хирургического лечения обтурационной непроходимости при опухолях ободочной кишки / А.С. Ермолов, Э.П. Рудин, Д.Д. Оюн // Хирургия. – 2004. – № 2. – С. 4-7.
4. Ефимов Г.А. Осложненный рак ободочной кишки / Г.А. Ефимов, Ю.М. Ушаков. – М.: Медицина, 1984. – 152 с.
5. Зорькин А.А. Метаболические процессы при некоторых экстремальных состояниях / Зорькин А.А., Курцер Б.М., Довжанский А.П. – Кишинев: «Штиинца», 1985. – 246 с.
6. Зюсс Р. Рак: эксперименты и гипотезы / Р. Зюсс, В. Кинцель, Дж. Д. Скрибнер. – М.: Мир. – М.: 1977. – 363 с.
7. Пахомова Г.В. Выбор объема оперативного вмешательства при обтурационной непроходимости ободочной кишки / Г.В. Пахомова, Н.С. Утешев, Т.Г. Подловченко [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 6. – С. 55-59.
8. Раевский К.С. Медиаторные аминокислоты / К.С. Раевский, В.Л.Георгиев. – М.: Медицина, 1986. – 238 с.
9. Ткач С.М. Колоректальный рак, распространенность, основные факторы риска и современные подходы к профилактике / С.М. Ткач, А.Ю. Иоффе // Украинский терапевтический журнал. – 2005. – № 2. – С. 83-88.
10. Цыганенко А.Я. Структурно-метаболические механизмы формирования нарушений клеточного и гуморального иммунитета под воздействием детергентов в связи с проблемой охраны водных экосистем / Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Щербань Н.Г. [и др.]. – Харьков, 2001. – С.238-240, 245-249.

Summary

INVESTIGATION OF TRANSMITTER AMINOACIDS EXCHANGE NEUROCHEMICAL ASPECTS IN PATIENTS RECEIVING COLORECTAL CANCER

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

Key words: colorectal cancer, inhibitory and excitant transmitter aminoacids

In patients (n=81) receiving colorectal cancer with different localization and stages (II-IV) of tumouric process with reference to group of apparently healthy donors (n=18) it was investigated in blood serum contents of inhibitory (glycine, thaurin, γ -aminobutyric acid (GABA)) and excitant (glutamate, aspartat) transmitters and also dynamics of indices of metabolically conjugatic GABA-glutamate system with dependence of tumouric process stage before and after using treatment. It was determined significant decreasing inhibitory transmitters quantity and increasing concentration of central nervous system excitant transmitters it is evidence of the growth of catabolic processes, considerable stress of adaptic mechanisms in patients. Indices of neuromediatoric GABA-glutamate system can be reliable criterium of the efficiency of using pathogenetic treatment for patients receiving colorectal cancer.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Kharkiv National Medical University, Lenin av., 4, Kharkiv, 61022

Матеріал надійшов до редакції 01.02. 2010 р.