

УДК 577.158:616-006-074:612.014.4

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ОРГАНИЗМЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ МЕСТ ПРОЖИВАНИЯ

© 2011 Д.В. Давыденко, Т.Г. Щербатюк, В.А. Лазарева

Нижегородская государственная медицинская академия

Поступила в редакцию 04.10.2011

Рассмотрена связь экологического неблагополучия районов проживания и про-антиоксидантного дисбаланса в организме онкологических больных. Установлено, что у больных со злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны, проживающих под влиянием умеренно напряженного и критического уровня антропогенной нагрузки, в плазме крови накапливаются высокие концентрации окисленных липидных и белковых метаболитов на фоне сниженной максимальной интенсивности хемилюминесценции и активности супeroxиддисмутазы и каталазы.

Ключевые слова: *антропогенная нагрузка, свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты*

Исследования в области эпидемиологии рака доказывают, что причиной 90-95% заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) являются канцерогенные факторы окружающей среды и образ жизни человека [1, 2]. По данным, опубликованным в государственном докладе «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году», более половины территории России характеризуется экологически неблагоприятными условиями окружающей среды. Под воздействием вредных веществ, превышающих гигиенические нормативы в 5 и более раз, в 2005-2009 гг. проживало до 50 млн. человек [3]. Взаимосвязь загрязнения атмосферного воздуха, почвы, питьевой воды, комплексной антропогенной нагрузки с распространенностью и заболеваемостью ЗНО различной локализации в различных регионах РФ, показана в Государственных докладах «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации» и в работах [2, 4-6].

Одним из эффектов воздействия на организм канцерогенных веществ является активация реакций свободнорадикального окисления, что связано как с самим механизмом токсического действия веществ, так и с истощением ресурсов эндогенных протекторов. В процессах детоксикации ксенобиотиков участвуют антиоксидантные ферменты, которые образуют комплексы с канцерогенами, обеспечивающие

включение в клетке механизмов трансформации энергетических ресурсов с участием молекулярного кислорода. В результате образуются свободные радикалы, стимулирующие процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое является универсальным механизмом в интоксикации химической этиологии. С другой стороны, про-антиоксидантный баланс реагирует на воздействие неблагоприятных факторов среды, являясь звеном адаптационных реакций [8, 9].

Цель работы: изучение нарушений окислительного гомеостаза как одного из звеньев формирования и реализации защитных адаптационных механизмов при патологическом состоянии организма в условиях неблагополучия мест проживания.

Материалы и методы. В исследование включены 80 мужчин, проживающих в различных районах Нижегородской области и поступивших в Нижегородский областной онкологический диспансер с опухолями полости рта и глотки III-IV стадии. Средний возраст больных составил 58 ± 4 лет. По клиническим и морфологическим характеристикам заболевания и по социально-адаптивным критериям все больные относились к однородной группе. Для оценки экологических условий районов проживания больных было использовано «экологическое зонирование территорий с учетом роли сохранявшихся естественных экосистем», предложенное и описанное в 2003 г. Д.Б. Гелашвили и соавторами [10]. Нижегородская область была разделена на 4 кластера по степени антропогенной нагрузки, на основании этого всех пациентов разделили на 4 группы (табл. 1). В качестве контроля обследовано 10 относительно здоровых доноров сопоставимых по возрасту.

Давыденко Дина Владимировна, старший лаборант кафедры биологии. E-mail: dav-dina@yandex.ru

Щербатюк Татьяна Григорьевна, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологии. E-mail: ozone_stg@mail.ru

Лазарева Виктория Александровна, аспирантка

Таблица 1. Группы онкологических больных

Группа больных	Экологическая ситуация	Районы Нижегородской области
1 (n=21)	относительно удовлетворительная	Ардатовский, Варнавинский, Шахунский, Ковернинский, Кулебакский, Шарангский, Лукояновский, Первомайский, Сокольский, Семеновский, Краснобаковский
2 (n=19)	умеренно напряженная	Дальнеконстантиновский, Выксунский, Лысковский, Починковский, Шатковский, Уренский, Борский
3 (n=25)	напряженная	Большемурашкинский, Дивеевский, Арзамасский, Княгининский, Балахнинский, Вадский, Богородский
4 (n=15)	критическая	Городецкий, Сеченовский, Кстовский

В плазме крови больных проводили оценку свободнорадикальной активности (СР) методом индуцированной хемилюминесценции (БХЛ 06-М) [11]. Применяли количественную оценку продуктов ПОЛ по содержанию ТБК-реактивных продуктов в плазме крови, основную долю которых составляет малоновый диальдегид (МДА) [12]. Степень окислительной модификации белков (ОМБ) оценивали по реакции взаимодействия альдегидных и кетонных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием альдегид-динитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетон-динитрофенилгидразонов (КДНФГ). Исследовали активность ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы (СОД) по реакции с нитросиним тетразолием и каталазы по скорости разрушения пероксида водорода в нейтральной среде [12]. Измерения проводились на спектрофотометре Genesis 10UV, Thermospectronic, USA. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 7.0, методами непараметрической статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни. Степень согласованности изменений исследуемых параметров определяли по ранговому коэффициенту корреляции Спирмена r_s . Результаты представлены в виде медианных значений (Me). Анализ выживаемости проведен по методу Каплана-Мейера.

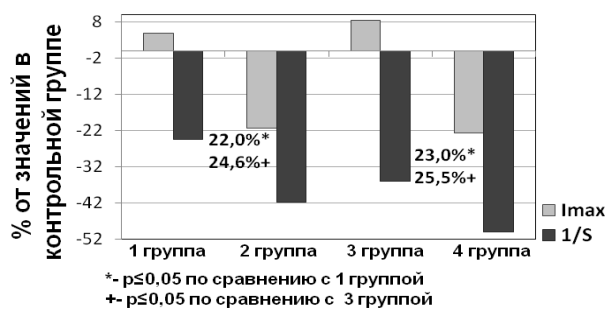


Рис. 1. Максимальная интенсивность хемилюминесценции и общая антиоксидантная активность плазмы крови онкологических больных до лечения

Результаты и их обсуждение. Под влиянием антропогенной нагрузки максимальная интенсивность хемилюминесценции в сравнении с донорами была снижена у пациентов, проживающих в умеренно напряженных и критических экологических условиях ($p_{\text{Контр.-2}}=0,0002$, $p_{\text{Контр.-4}}=0,0012$) (рис. 1).

Отличия установлены также по сравнению с пациентами из 1 и 3 групп ($p_{1-2}=0,0002$; $p_{1-4}=0,0003$; $p_{3-2}=0,0063$; $p_{3-4}=0,0080$). Выявлены корреляционные связи, которые показывают, что чем выше уровень антропогенной нагрузки, тем менее выражены интенсивность хемилюминесценции и общая антиоксидантная активность: I_{max}/Эк. ситуация $r_s=-0,56$; $p=0,0021$, ОАА/Эк. ситуация $r_s=-0,44$; $p=0,0040$. Общая антиоксидантная активность в плазме крови всех пациентов была ниже по сравнению с донорами ($p_{\text{Контр.-1}}=0,0001$, $p_{\text{Контр.-3}}=0,0001$; $p_{\text{Контр.-4}}=0,0002$). Учитывая, что свободнорадикальные процессы является медиаторами стресс-реакций, можно объяснить сниженное радикалообразование у пациентов, проживающих в умеренно напряженных экологических условиях, по сравнению с напряженными районами, с позиции развития адаптационного ответа. Онкологические больные, проживающие под влиянием умеренно напряженных и критических экологических условий, на фоне сниженной СР активности в плазме крови имеют максимальные концентрации МДА (табл. 2). Выявлены корреляционные связи между концентрацией МДА и экологической ситуацией районов проживания больных $r_s=0,79$; $p=0,0013$.

Исследование продуктов окислительной модификации белков в плазме крови больных показало, что уровень КДНФГсп повышен у пациентов, проживающих в умеренно напряженных и критических экологических условиях (табл. 2). В данном случае концентрации КДНФГсп на 50% превышают значения в группе больных из районов с экологически удовлетворительными условиями и на 24% – из районов с напряженной экологической обстановкой. При металл-индуцированном окислении выявлены максимальные концентрации

АДФГ в плазме крови пациентов из критических районов, при этом содержание КДФГ было снижено на 12% по сравнению с больными, проживающими в относительно удовлетворительных экологических условиях, и на 40% в сравнении с пациентами из умеренно напряженных и напряженных районов. Считается, что оценка спонтанного окисления белка характеризует окислительный потенциал организма, а стимулированного ОМБ позволяет

характеризовать степень резервно-адаптационных возможностей [13]. Поэтому высокий уровень КДФГсп и сниженный КДФГинд в плазме крови пациентов 4 группы по сравнению с остальными больными, а также корреляционные взаимосвязи между экологическим неблагополучием района проживания и уровнем КДФГсп ($r_s=0,69$; $p=0,0025$), КДФГинд ($r_s=0,35$; $p=0,0290$) свидетельствует об истощении их адаптивных возможностей.

Таблица 2. Концентрация МДА и продуктов окислительной модификации белков в плазме крови здоровых доноров и онкологических больных до лечения

Группа больных	Концентрация продуктов СР окисления, Ме				
	МДА	АДФГсп	АДФГинд	КДФГсп	КДФГинд
1	4,66*	0,0078*	0,0144*	0,0027*	0,0076*
2	7,17* ^{1,3}	0,0043*	0,0165*	0,0056* ^{1,3}	0,0135* ¹
3	5,31*	0,0056*	0,0145*	0,0043*	0,0112* ¹
4	6,14* ^{1,3}	0,0034*	0,0188* ^{1,2,3}	0,0059* ^{1,3}	0,0067* ^{1,2,3}
Доноры	2,24	0,0004	0,0067	0,0005	0,0041

Примечание: * - $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем; 1 – $p \leq 0,05$ по сравнению с 1 гр.; 2 – $p \leq 0,05$ по сравнению со 2 гр.; 3 – $p \leq 0,05$ по сравнению с 3 гр.

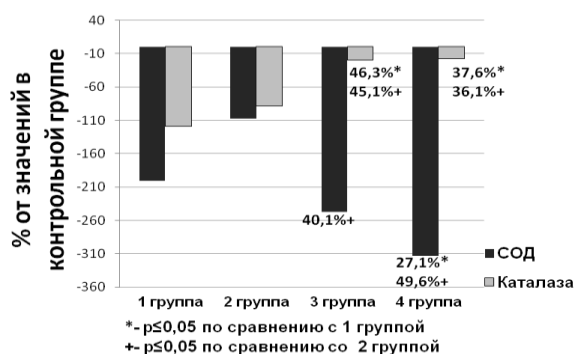


Рис. 2. Активность ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах крови доноров и пациентов с опухолями орофарингеальной зоны III-IV стадии до лечения

Напряженная и критическая экологические ситуации мест проживания больных оказывают наибольшее влияние на активность супероксиддисмутазы ($p_{1-3}=0,0013$; $p_{1-4}=0,0002$; $p_{2-3}=0,0001$; $p_{2-4}=0,0001$), при этом активность каталазы в крови этих пациентов выше по сравнению с больными из 1 и 2 групп ($p_{1-3}=0,049$, $p_{1-4}=0,036$) (рис. 2). Экологическое неблагополучие районов проживания больных коррелирует с продолжительностью жизни пациентов после химиолучевой терапии $r_s=-0,89$, $p=0,0021$ (рис. 3). Выявлены статистически значимые различия по продолжительности жизни между группами больных $\chi^2=17,39194$, $ss=3$, $p=0,0005$. Анализ выживаемости пациентов показал, что в течение 3 лет доля летальных случаев после химиолучевой терапии в 1

группе пациентов составила 30%, во 2 группе – 48%, в 3 группе – 36% и в 4 группе – 93%.

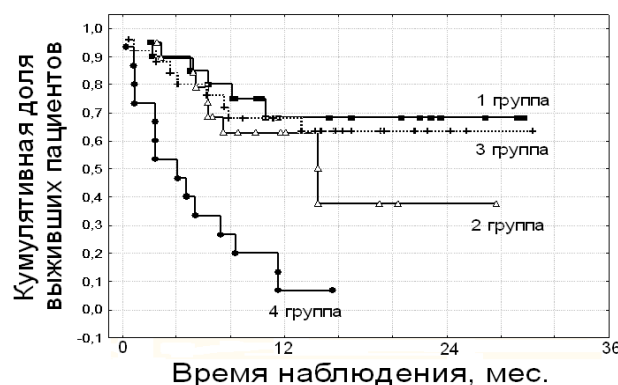


Рис. 3. Кривые трехлетней выживаемости онкологических больных после химиолучевой терапии

Выводы:

1. Установлено снижение максимальной интенсивности хемилюминесценции на 20% в плазме крови онкологических больных, проживающих в районах с умеренно напряженной и критической экологической ситуацией.
2. Выявлены умеренные отрицательные корреляционные связи между экологическим неблагополучием района проживания пациентов и максимальной интенсивностью хемилюминесценции, общей антиоксидантной активностью, активностью СОД и каталазы.
3. В плазме крови пациентов, проживающих в напряженных и критических экологических условиях, концентрации МДА превышают значения у больных из относительно

удовлетворительных и умеренно напряженных районов на 15%.

4. Показано, что уровень КДНФГинд в плазме крови пациентов из критических районов снижен на 12% по сравнению с больными, проживающими в относительно удовлетворительных экологических условиях, и на 40% по сравнению с пациентами из умеренно напряженных и напряженных районов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Заридзе, Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Архив патологии. 2002. №2. С. 53-61.
2. Заридзе, Д.Г. Роль загрязнения атмосферного воздуха в этиологии рака легкого / Д.Г. Заридзе, Г.М. Земляная // Эксперим. онкология. 1990. №5. С. 7-13.
3. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2010. 456 с.
4. Трегубенко, А.Ю. Влияние факторов среды обитания на онкологическую заболеваемость населения Приморского края / А.Ю. Трегубенко, П.Ф. Кику // Вологодские чтения. 2005. № 55. С. 60-61.
5. Голясная, Н.В. Экологические и генетические аспекты развития колоректального рака / Н.В. Голясная, Н.К. Жижин, Е.С. Патлусова // Экология человека. 2005. №8. С. 7-11.
6. Пичужкина, Н.М. Экологическая обусловленность злокачественных новообразований у детей в воронежской области / Н.М. Пичужкина, Б.Б. Кравец, М.В. Печерских, А.Ф. Карелин // Экология человека. 2009. №4. С. 8-14.
7. Общая токсикология. Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. 608 с.
8. Хышиктубев, Б.С. Прикладные и фундаментальные аспекты изучения адаптации // Забайкальский мед. вестн. 2008. № 2. С 14-19.
9. Тодоров, И.Н. Стресс, старение и их биохимическая коррекция. – М.: Наука, 2003. 478 с.
10. Гелашивили, Д.Б. Экологическое зонирование территорий с учетом роли сохранившихся естественных экосистем / Д.Б. Гелашивили, В.А. Басуров, Г.С. Розенберг и др. // Поволж. экол. журн. 2003. № 2. С. 99-109
11. Кузьмина, Е.И. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценки свободнорадикальных реакций в биологических субстратах / Е.И. Кузьмина, А.С. Нелюбин, М.К. Щенникова // Межвуз. сб. биохим. и биофиз. микроорганизмов. – Горький, 1983. С. 179-183.
12. Арутюнян, А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / А.В. Арутюнян, Е.Г. Дубинина, Н.Н. Зыбина // Метод. рекоменд. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. 104 с.
13. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. – СПб.: Медицинская пресса, 2006. 400 с.

FEATURES OF OXIDIZING STRESS IN THE ORGANISM OF ONCOLOGICAL PATIENTS DEPENDING ON DEGREE OF ECOLOGICAL TROUBLE IN THE PLACES OF RESIDENCE

© 2011 D.V. Davydenko, T.G. Shcherbatyuk, V.A. Lazareva

Nizhniy Novgorod State Medical Academy

Relationship between ecological trouble areas of residing and pro-antioxidative disbalance in organism of oncological patients is considered. It is established that at patients with malignant new growths of orofaringeal zone, living under the influence of moderately intense and critical level of anthropogenous loading, in blood plasma collect high concentration of the oxidised lipide and albuminous metabolites on the phone of lowered maximum intensity of chemoluminescence and activity of suprociddismurase and catalase.

Key words: *anthropogenous loading, free-radical processes, peroxide oxidation of lipids, antioxidative enzymes*

Dina Davydenko, Senior Laboratorian at the Biology Department. E-mail: dav-dina@yandex.ru
Tatiana Shcherbatyuk, Doctor of Biology, Ptofessor, Head of the Biology Department. E-mail: ozone_stg@mail.ru
Vikroriya Lazareva, Post-graduate Student