

Ribin A. Роль цикла оксида азота в формировании особенностей течения рака яичника = Role of nitrogen oxide cycle in the formation features of the current ovarian cancer. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(11):399-404. ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.34224>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%2811%29%3A399-404>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/672048>

Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.

Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 25.09.2015. Revised 25.10.2015. Accepted: 20.11.2015.

РОЛЬ ЦИКЛА ОКСИДА АЗОТА В ФОРМИРОВАНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКА ROLE OF NITROGEN OXIDE CYCLE IN THE FORMATION FEATURES OF THE CURRENT OVARIAN CANCER

А. Рыбин

A. Ribin

Одесский национальный медицинский университет

Odessa national medical university

Summary

The authors studied the activity indicators of the state of nitrogen oxide cycle in 28 women diagnosed with ovarian cancer. According to the clinical course of the pathological process the author ranked the surveyed patients into three groups. The results showed that the exacerbation of the pathological process was accompanied by a decrease in the activity of NO synthase and inteksifikatsiey formation and accumulation in the body NOx (nitrate-nitrite). The author believes that the reduction in the intensity of the activities of nitrogen oxide cycle worsens controllability processor of life in the body of patients, and the increase in nitrite-nitrate is against this background may contribute to the formation of nitrosamines - toxic metabolites that can impair the body's resistance to external influences.

Keywords: nitric oxide, ovarian cancer, nitrites, nitrates.

Резюме

Авторы исследовали состояние показателей активности цикла оксида азота у 28 женщин, у которых диагностирован рак яичника. По особенностям клинического

течения патологического процесса автор ранжировал обследованных больных на три группы. Результаты исследований показали, что утяжеление течения патологического процесса сопровождалось снижением активности NO-синтазы и интоксикацией образования и накоплением в организме NOx (нитрат-нитритов). Автор полагает, что снижение интенсивности деятельности цикла оксида азота ухудшает регулируемость процессор жизнедеятельности в организме больных, а увеличение объемов нитрит-нитратов на этом фоне может способствовать усиленному образованию нитрозоаминов – токсических метаболитов, ухудшающих устойчивость организма к внешним воздействиям.

Ключевые слова: оксид азота, рак яичников, нитриты, нитраты.

По данным Международного агентства по изучению рака ежегодно в мире регистрируется более 165 000 новых случаев рака яичников (РЯ), и более 100 тыс. женщин погибают от злокачественных новообразований яичников. По показателям смертности РЯ опережает рак тела и шейки матки, занимая 5-е место среди причин смерти от всех опухолей у женщин. Летальность больных РЯ на первом году после установления диагноза составляет 35 % [1, 2, 4, 9]. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, общая пятилетняя выживаемость больных РЯ не превышает 35-40 % [8, 1, 7, 10, 11]. Данные обстоятельства объясняются асимптоматичным течением РЯ на ранних стадиях, приводящим к поздней диагностике заболевания, когда выполнение радикального оперативного вмешательства не представляется возможным.

На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения РЯ в стадиях I B - III C является оперативное вмешательство с последующим курсом послеоперативной химиотерапии. Препаратом выбора для химиотерапии, на сегодняшний день, является платина, которая, изменяя состояние ядерной ДНК опухолевых клеток, активно блокирует клеточную пролиферацию. Однако до 30 % пациенток с раком яичника являются первично-резистентными к платиновой химиотерапии. Резистентность к препаратам платины рассматривают как многофакторное явление, связанное с рядом индивидуальных метаболических особенностей клеток опухолевой ткани. В своих предыдущих работах [3] мы показали, что чувствительность рака яичника к платиновой химиотерапии коррелирует с мутацией генов MLH 1; MSH-2 и CAS-20 g 13. Однако в доступной литературе мы не встретили данных о механизмах реализации мутации соответствующих генов на течение опухолевого процесса и чувствительность

соответствующих опухолевых клеток. В то же время ряд авторов [5] указывают на патогенетическое значение дизрегуляционной патологии в онкогенезе.

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы было выявить связь состояния цикла оксида азота многогранный регуляторный механизм) и особенностей течения рака яичника.

Материалы и методы исследований

Материалом настоящего исследования послужили данные, полученные при исследовании 25 больных женщин в возрасте 55-65 лет, у которых диагностирован рак яичника. При поступлении у них проводили пробу на чувствительность к платиновым соединениям. По результатам пробы все женщины были ранжированы на три группы: I группа 9 женщин, которые показали чувствительность к платиновым препаратам. II группа – 6 женщин, которые продемонстрировали резистентность к платиновым препаратам. III группа – 10 женщин, которые при проведении пробы демонстрировали рефрактерность к препаратам платины. У всех женщин при первичном осмотре проводили отбор крови и мочи, в которых определяли содержание NOx (суммарные нитриты нитраты) по методу П.П. Голиковой и А.Ю. Николаевой.

При проведении оперативного вмешательства отбирали кусочки удаленной опухоли объемом до 1 см². Из которых после фиксации не более 36 часов 4 % параформом, изготавливали криостатные срезы толщиной 11 мкм, на которых гистохимическим методом оценивали активность NO-синтазы. Результаты исследований подвергали стандартной статистической обработке.

Результаты исследований и их обсуждение

По результатам клинических наблюдений для каждой из ранжированных групп были выявлены особенности течения заболевания. Для больных, включенных в первую группу, характерно медленное развитие опухоли, отсутствие субъективных нарушений и отсутствие рецидивов через 12 месяцев после оперативного вмешательства. Для второй группы характерно достаточно быстрое развитие опухоли, субъективные нарушения в виде слабости, болевых ощущений в области таза и появление рецидивов у 40 % больных после 6 месяцев от момента оперативного вмешательства. Наконец, для больных третьей группы характерно стремительное развитие (до 6 месяцев) опухоли, субъективное неблагополучие в виде резкой слабости, нарушений менструального цикла, болевого синдрома и выявление рецидивов в первые 6 месяцев после оперативного вмешательства.

Проведение гистохимических и биохимических исследований выявило следующее (таблица 1).

Таблица 1

Содержание NOx в биологических жидкостях с разным клиническим течением рака яичника

Показатель	NOx мкмоль/л сыворотки крови	NOx мкмоль/л мочи
Группа		
Контроль	34 - 46	34 - 46
I группа	30,34±2,71	11,15±2,40
II группа	33,13±1,10	17,87±1,40
III группа	36,0±1,90	36,37±2,15

Как видно из данных таблицы 1, у больных со спокойным течением процесса, чувствительных к действию платиновых препаратов и не дающих рецидивов, содержание NOx (нитрит и нитрат ионы) в сыворотке крови ниже нижней границы физиологической нормы. В моче содержание этих соединений почти в три раза ниже, чем в крови. Можно полагать, что на фоне резкой инактивации цикла оксида азота имеет место компенсаторное удержание его в биологических жидкостях. Гистохимическое определение активности NO-синтазы в ткани опухоли выявило, что эритроциты в просвете встречающихся единичных сосудов коричнево-желтого цвета, фоновая окраска препарата серо-желтая или песочно-желтая, в стенках сосудов, контурируя их, определяются мелкие серо-черные или черные редкие гранулы. В целом можно говорить об умеренной активности NO-синтазы. Поскольку нитрит-нитратные ионы служат не только источником оксида азота, но и нитрозоаминов [6] весьма токсичных соединений, можно полагать, что у больных этой группы регулирующее действие оксида азота сохранено близким к норме, что не требует активации дополнительных источников его образования. Соответственно токсическое действие нитрозоаминов не выражено.

Для больных второй группы, у которых рецидивы опухолевого роста наблюдаются после 6 месяцев от оперативного вмешательства и которые резистентны к действию платиновых препаратов, характерно содержание NOx в крови на уровне нижней границы физиологической нормы, а в моче только вдвое меньше, чем в крови. В первой группе эта разница существенней, однако, тенденция к депонированию NOx общая. Согласно данным гистохимических исследований активности NO-синтазы в

опухоли у этих больных – эритроциты в просвете единичных сосудов серовато-песочного или желтовато-песочного цвета: фоновая окраска серо-фиолетовая, а в сосудах определяются (по контуру стенки) единичные мелкие черные гранулы. В целом можно говорить о слабой активности NO-синтазы не только в ткани опухоли, но и в целом в организме. Поскольку у этих больных содержание NOx близко к норме, а активность NO-синтазы понижена, можно полагать, что потребности в оксиде азота обеспечиваются его образованием из нитритов-нитратов, что способствует дополнительному образованию нитрозоаминов и, соответственно, для этих больных более вероятно не только нарушение управляемости процессами жизнедеятельности, но и повышенная токсическая нагрузка на организм.

Наконец, для больных третьей группы (рефрактерность к препаратам платины и быстрые рецидивы) характерно (табл. 1) нормальное содержание нитрит-нитрат ионов и в сыворотке крови, и в моче, т.е. интенсивность образования этих соединений повышена, по сравнению с данными двух других групп и, соответственно, повышено их выведение. Очевидно, что интенсивность их образования настолько высока, что депонировать их нет необходимости. Что касается активности NO-синтазы, то, согласно данным гистохимического исследования, в сосудах эритроциты желтой неяркой окраски, в стенке сосуда рассеяны единичные, бледные, мелкие серо-черные гранулы. Фон серо-фиолетовый или серо-желтоватый, т.е. активность NO-синтазы может быть оценена как слабая. Таким образом, у больных этой группы слабая активность NO-S компенсируется достаточно интенсивным использованием нитрит-нитратных ионов и, соответственно, у них наиболее высокая вероятность влияния токсических нитрозоаминов на процессы жизнедеятельности.

Результаты наших исследований показали, что интенсивность и тяжесть клинического протекания рака яичника связана с уровнем содержания нитрит-нитрат ионов в организме и уровнем активности NO-синтазы. Можно полагать, что ослабление активности NO-синтазы обуславливает более интенсивное использование нитритов и, тем самым, повышает влияние токсичных нитрозоаминов на течение процессов жизнедеятельности, в том числе на чувствительность организма к препаратам платины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров В.Л. – Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных – СПб.: Фолиант. – 2004. – 333с.

2. М.И. Давыдова – Лекции по онкогинекологии / Под ред. М.И. Давыдовой // М.: МЕД пресс-информ., 2009.- 432 с.
3. Дубинина В.Г. – Анализ мутаций генов MLH1, MLH2 и CAS20g13 у платино-рефрактрных больных раком яичника / Дубинина В.Г., Рыбин А.И., Лысенко М.А., Кузнецова О.В. // Одесский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 14-19.
4. Запорожан В.М. – Акушерство і гінекологія. Підручник/ Запорожан В.М., Цегельський М.Р., Рожковська Н.М. // Одеса, ОНМУ. – 2005. – 420 с.
5. Крыжановский Г.Н. – Патологическая интеграция в центральной нервной системе // В кн.: Мозг. – М.: Медицина. – 2008. – С. 52-67.
6. Реутов В.П. – Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. // М.: Наука, 2000. – 156 с.
7. Урманичева А.Ф. – Практическая онкогинекология. Избранные лекции / Урманичева А.Ф., Тюляндина С.А., Моисеенко В.М. // СПб.; ТОММ. – 2008. – 400 с.
8. Щепотин И.Б. – Алгоритмы современной онкологии / Щепотный И.Б., Бондарь Г.В., Ганул В.Л. // Киев. – Книга плюс. – 2006. – 304 с.
9. Lynch YТ, Casey MI, Snyder CL, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. Mol Oncol. 2009; 3:97-137.
10. Malander S, Rambech E, Kristoffersson U, et al. The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2006; 101:238-43.
11. Shulman LP, Dungan JS. Cancer genetics: risks and mechanisms of cancer in women with inherited susceptibility to epithelial cancer. Cancer Treat Res. 2010; 156:69-85.