

# Оригінальні дослідження

УДК 577.175.82:577.122.325:616.33-006.6

*І.М. Васильєва<sup>1</sup>, О.О. Шевченко<sup>1</sup>, Ю.О. Вінник<sup>2</sup>, В.І. Жуков<sup>1</sup>, А.С. Ткаченко<sup>1</sup>*

## СТАН ОБМІНУ БІОГЕННИХ МОНОАМІНІВ І ПРОЦЕСІВ ЇХ ОКИСНЮВАЛЬНОГО ДЕЗАМІНУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГАСТРОКАНЦЕРОГЕНЕЗ

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет<sup>2</sup>Харківська академія післядипломної освіти

**Резюме.** Досліджено обмін біогенних моноамінів і активність процесів окиснювального дезамінування у хворих на гастроканцерогенез і їх прогностичне значення. Дослідження показали динамічні зміни вмісту в сироватці крові біогенних моноамінів і активності тробоцитарної MAO-B. Так, знижувалися в сироватці крові дофамін, адреналін, норадреналін, ДОФА, відповідно при II, III і IV стадіях пухлинного процесу. На цьому тлі відмічалася зростання серотоніну і активнос-

ті моноаміноксидази (MAO-B). Аналіз свідчить, що при раку шлунка (РШ) спостерігається пригнічення ерготропної функції організму, активізація трофотропної і процесів дезамінування біогенних амінів, що може бути однією із суттєвих причин накопичення в сироватці крові аміаку, альдегідів і пероксидів-окиснювачів і ендотоксинів.

**Ключові слова:** рак шлунка, моноаміни, гастроканцерогенез.

**Вступ.** На теперішній час накопичилося достатньо інформації про роль нейроендокринної системи при формуванні багатьох захворювань і патологічних станів. Нейроендокринна система відноситься до категорії функціональних суперсистем і має складну структурну організацію, побудовану на основі чіткої ієрархічної підлеглиї її субсистем. Вона відповідає каскадом реакцій на різноманітні фізіологічні або патологічні чинники. Не викликає сумнівів важливе значення в цих процесах симпато-адреналової системи (САС) її гормонів і медіаторів у забезпеченні гомеостатичної функції організму. Механізми, що регулюють активність САС, локалізуються переважно в гіпоталамусі і мезенцефальній ретикулярній формації [3]. Вони слугують одним із засобів мобілізації захисно-приспосувальних реакцій в адаптаційних процесах. У свою чергу, гіпоталамус і мезенцефальна ретикулярна формація знаходяться під контролем як вищерозташованих відділів ЦНС, так і периферичної нервової системи. Не викликає сумнівів важлива роль таких медіаторів і гормонів САС, як катехоламінів у забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму. Будучи одночасно гормонами мозкового шару надниркових залоз і медіаторами нервової системи, катехоламіни беруть участь у створенні необхідних умов, що забезпечують життєдіяльність організму при значних навантаженнях, впливаючи на центральні і периферичні відділи нервової системи, емоціональну і трудову діяльність, гормональну активність, підвищення обмінних процесів та ін. Складна взаємодія пухлини і організму здійснюється нейрогормональним шляхом, а характер і спрямованість пухлинного процесу залежать від реактивності організму та функціонального стану нейроендокринної системи [4]. Ця система підтримує гомеостаз та регу-

лює імунологічний нагляд організму, забезпечуючи його захист від антигенних впливів. Нейроендокринна система здійснює регуляторний, адаптаційно-трофічний вплив на основні процеси життєдіяльності, у тому числі і на формування протипухлинної резистентності, важлива роль в якій належить симпатоадреналовій системі, гормонам епіфіза (серотоніну, мелатоніну) та мозкового шару надниркових залоз (адреналіну, норадреналіну, дофаміну) [6]. Необхідно визначити, що, з одного боку, нейроендокринна система відіграє важливу роль у виникненні і рості злоякісних пухлин, а з іншого – пухлинний процес викликає глибокі порушення системного, тканинного та клітинного рівнів нейрогуморальної регуляції, що додатково виступає патогенетичним фактором прогресії пухлини [11]. Недостатньо вивченим залишається питання, що характеризують стан ерготропної і трофотропної функції симпатоадреналової системи при формуванні гастроканцерогенезу як на ранніх, так і пізніх стадіях розвитку пухлинного процесу, у період патогенетичної терапії та ремісії. Віддзеркаленням стану симпатоадреналової системи при цьому можуть бути зміна кількості самих нейрогормонів, їх попередників, а також активності ферментів, синтезу і перетворення нейрогормонів, особливо моноаміноксидаз [8]. Ці ферменти забезпечують інактивацію амінів, беруть участь у захисті організму від токсичних екзогенних або ендогенних амінів. Вони регулюють рівні медіаторів і самих медіаторних процесів. Такі дослідження при онкопатології нечисленні, а при формуванні гастроканцерогенезу практично відсутні, їх результати суперечливі [7]. Проте переконливо доведено багатьма вченими [7], що виснаження вмісту нейромедіаторів у ЦНС характеризує стан хронічного стресу, психічної депресії та передчасного старіння

організму, які часто трапляються в онкологічних хворих.

**Мета дослідження.** Дослідити обмін біогенних моноамінів і активність процесів окиснювального дезамінування у хворих на гастроантеро-генез і їх прогностичне значення.

**Матеріал і методи.** Клінічному обстеженню підлягали 61 пацієнт, хворих на аденокарциному шлунка, віком від 43 до 68 років, що перебували на лікуванні в обласному онкологічному центрі м. Харкова. Клінічними, лабораторно-інструментальними і гістоморфологічними методами в 19 пацієнтів (11 чол. і 8 жін.) установлена II стадія, у 22 осіб (13 чол. і 9 жін.) – третя стадія і у 20 осіб (9 чол. і 11 жін.) – четверта стадія гастроантеро-генезу. Група порівняння була представлена умовно-здоровими пацієнтами віком від 40 до 65 років (8 чол. і 6 жін.). Всі дослідження виконувались у першу добу після госпіталізації пацієнтів до проведення патогенетичної терапії.

Програма дослідження передбачала визначення в сироватці крові активності MAO-B та вмісту дофаміну, серотоніну, адреналіну, норадреналіну і ДОФА. У сечі визначався добовий вміст ДОФА, дофаміну, норадреналіну, адреналіну і серотоніну. Активність MAO-B досліджували за швидкістю утворення продукту реакції дезамінування – бензальдегіду [12]. Визначення дофаміну, серотоніну, адреналіну, норадреналіну і ДОФА здійснювали спектрофлуориметричним методом [1]. Статистичну достовірність між групами порівняння оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента-Фішера [2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати дослідження показали динамічні зміни вмісту в сироватці крові біогенних моноамінів і активності тромбоцитарної MAO-B. Так, дофамін знижувався в сироватці крові на 29,2 %, 66,76 % і 78,5 %; адреналін на 36,4 %, 65,01 % і 80,65 %; норадреналін на 32,01 %, 64,3 % і 79,1 %; ДОФА на 27,34 %, 49,19 % і 67,80 %, відповідно при II, III і IV стадіях пухлинного процесу. На цьому тлі відмічалось зростання серотоніну і моноаміноксидази (табл. 1). Вміст серотоні-

ну підвищувався на 46,8 %, 128,12 % і 206,25 %, а активність MAO-B зростала на 44,18 %, 97,67 % і 123,25 %, відповідно при II, III і IV стадіях гастроантеро-генезу.

Дослідження добової екскреції катехоламінів і серотоніну виявили зниження катехоламінів і зростання в добовій сечі серотоніну (табл. 2). Так, ДОФА знижувався в добовій сечі на 39,87 %, 69,45 % і 76,15 %; дофамін – на 35,25 %, 52,39 % і 65,82 %; норадреналін – на 44,80, 53,43 і 67,19 %; адреналін – на 40,16 %, 49,59 % і 60,58 %; серотонін на цьому тлі підвищувався на 151,54 %, 493,81 % і 593,81 %, відповідно у хворих при II, III і IV стадіях РШ.

Результати дослідження показали зниження в сироватці крові хворих на РШ катехоламінів – дофаміну, норадреналіну, адреналіну та їх попередника – ДОФА. Причинами такої динаміки вмісту медіаторів у сироватці крові може бути пригнічення синтезу попередника (ДОФА) і катехоламінів, підвищення їх екскреції із сечею та активація процесів депонування моноамінів у синаптичних структурах нервової системи [5]. Проте аналіз вмісту ДОФА і катехоламінів у сечі виявив також суттєве їх зниження, що вказує на пригнічення синтезу як катехоламінів, так і їх попередника – ДОФА. Відомо, що адреналін синтезується в основному в мозковому шарі надниркових залоз (80 %), тоді як частка норадреналіну становить близько 20 %, а на дофамін припадає до 1 %. Враховуючи той факт, що норадреналін і дофамін мають в основному нервово походження, а адреналін із мозкового шару надниркових залоз, це дає змогу говорити про нейромедіаторну недостатність симпатoadреналової системи у хворих на РШ, яка тісно поєднана із студіюванням патологічного процесу [5]. Аналіз вмісту катехоламінів у сироватці крові і сечі свідчить про значні метаболічні порушення, які пов'язані з функцією катехоламінів та виснаженням симпатoadреналової системи. У наших дослідженнях у хворих на РШ встановлені чіткі порушення функціональної активності САС, яка ускладнюється прогресуванням захворювання. Катехоламіни

Таблиця 1

**Вміст біогенних моноамінів і активність моноаміноксидази в сироватці крові хворих на гастроантеро-генез**

Показник	Група спостереження, стадія (M±m)			
	Умовно –здорові (n=16)	РШ – II ст. (n=19)	РШ – III ст. (n=22)	РШ – IV ст. (n=20)
Дофамін (мкмоль/л)	0,79±0,04	0,56±0,06*	0,31±0,04*	0,17±0,014*
Серотонін (мкмоль/л)	0,32±0,02	0,47±0,05*	0,73±0,06*	0,98±0,023*
MAO-B (нмоль/мг білка·хв)	0,43±0,03	0,62±0,07*	0,85±0,05*	0,96±0,08*
Адреналін (нмоль/л)	2,17±0,23	1,38±0,08*	0,76±0,08*	0,42±0,05*
Норадреналін (нмоль/л)	2,38±0,17	1,62±0,12*	0,85±0,07*	0,56±0,04*
ДОФА (нмоль/л)	16,83±1,7	12,23±1,35*	8,56±0,94*	5,42±0,78*

Примітка. \* різниця вірогідна p<0,05

Таблиця 2

## Добова екскреція із сечею катехоламінів і серотоніну у хворих на рак шлунка до оперативного втручання

Показник	Група спостереження, стадія (M±m)				
	Умовно – здорові (n=14)	РШ – I ст. (n=17)	РШ – II ст. (n=19)	РШ – III ст. (n=22)	РШ – IV ст. (n=20)
ДОФА (нмоль/доба)	204,2±17,9	157,8±12,3*	122,8±7,6*	62,4±5,7*	48,8±3,9*
Дофамін (мкмоль/доба)	2384,6±87,5	1914,3±35,6*	1544,2±28,7*	1135,4±22,9*	815,2±1,6*
Норадреналін (нмоль/добу)	147,5±9,2	120,3±10,5*	81,43±7,5*	68,70±5,9*	48,4±3,5*
Адреналін (нмоль/добу)	31,2±2,8	27,83±1,95*	18,62±1,54*	15,73±1,26*	12,3±1,18*
Серотонін (мкмоль/л)	0,97±0,05	1,83±0,06*	2,44±0,12*	5,76±0,48*	6,73±0,82*

Примітка. \* різниця вірогідна  $p < 0,05$

мають широкий діапазон ефектів, що дозволяє їм активізувати метаболічні процеси вивільнення енергії, збуджувати нервові клітини, підсилувати і прискорювати функціональну активність серцево-судинної системи та ін., що супроводжується підвищенням ерготропної функції. Сума цих ефектів здійснює мобілізуючий вплив на організм, забезпечуючи його підготовку до активної дії і адаптації в екстремальних умовах. Проте дослідження свідчать, що в умовах формування гастроканцерогенезу при всіх стадіях розвитку пухлинного процесу спостерігається інгібування ерготропної функції та адаптивних реакцій організму, які поєднані з виснаженням запасів нейромедіаторів у центральній нервовій системі. Такий стан обміну нейромедіаторів – дофаміну, норадреналіну і модулятора ЦНС – адреналіну характеризує розвиток хронічного стресу, психічної депресії та передчасного старіння онкологічних хворих, що вказує на пригнічення резервних можливостей симпатoadреналової системи. На цьому тлі відмічалось підвищення вмісту серотоніну в сироватці крові і сечі та активності в сироватці крові тромбоцитарної моноаміноксидази (MAO-B) у хворих на гастроканцерогенез. Сьогодні загальноприйнятими є існування двох основних типів моноаміноксидаз: MAO-A і MAO-B. Вони каталізують окиснювальне дезамінування первинних, вторинних і третинних моноамінів з утворенням альдегідів та супутніх метаболітів – перекису водню та аміаку [9]. Всі ці продукти є токсичними, а перекиси та альдегіди – сильними окиснювачами, здатними ушкоджувати мембранні структури клітин. Багато важливих амінів (дофамін, тирамін, норадреналін, адреналін) дезамінуються MAO-A, яка синтезується в печінці, тканинах шлунково-кишкового тракту, нейронах головного мозку, надниркових залоз та ін. [10]. Це дає можливість судити про те, що зниження катехоламінів у сироватці крові може бути пов'язано з підвищенням їх дезамінування і активності ізоферменту MAO-A, як захисної реакції організму від інтоксикації катехоламінами. Дослідження про-

цесів обміну моноамінів виявили суттєве підвищення у хворих на гастроканцерогенез активності MAO-B, субстратом дезамінування якої є серотонін. Цей нейромедіатор утворюється в нервовій системі, кишечнику, тромбоцитах і відіграє важливу роль у регуляції поведінки, рухової активності, терморегуляції, регуляції нейроендокринної системи, виконуючи функції не тільки нейромедіатора, але і нейромодулятора метаболічних процесів (нейрогормону). Моноаміноксидаза MAO-B зосереджується значною мірою в тромбоцитах, лейкоцитах крові, а в центральній нервовій системі – у клітинах глії. Аналіз підвищення активності MAO-B і вмісту серотоніну, на нашу думку, слід розглядати як значне напруження захисно-приспосувальних механізмів, що спрямовані на забезпечення гомеостатичної функції організму в умовах пригнічення активності симпатoadреналової системи при формуванні гастроканцерогенезу. Така динаміка вмісту серотоніну віддзеркалює активацію трофотропної функції, яка спрямована на відновлення ушкоджуючої дії пухлини на різні органи, системи і функції організму в умовах формування гастроканцерогенезу.

### Висновки

1. Розвиток і формування гастроканцерогенезу супроводжується зниженням у сироватці крові і сечі катехоламінів – дофаміну, норадреналіну, адреналіну та їх попередника ДОФА, що віддзеркалює пригнічення симпатoadреналової системи і ерготропної функції організму, які тісно поєднані зі ступенем тяжкості перебігу хвороби. Ймовірними патогенетичними механізмами зниження катехоламінів можуть бути пригнічення їх синтезу та прискорення активності процесів дезамінування.

2. Стадіювання гастроканцерогенезу супроводжується підвищенням у сироватці крові ферментів дезамінування, а також вмісту в крові і сечі моноаміну – серотоніну, що слугує важливим показником мобілізації захисно-приспосувальних механізмів, спрямованих на відновлення втрачених функцій під впливом розвитку пух-

линного процесу і віддзеркалює активацію трофотропної функції організму.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшій роботі ми плануємо дослідження амінокислотного обміну у хворих на гастроанцирогенез.

### Література

1. Бондаренко Л.А. Токсиколого-гігієнічна характеристика нових груп поверхнево-активних речовин у зв'язку з проблемою санітарної охорони водоймищ: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.00.07. / Л.А. Бондаренко. – Донецьк, 1992. – 28 с.
2. Стентон Г. Медико-біологіческая статистика / Г. Стентон; [пер. с англ.] – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Chertok V.M. Changes in Neurons of medulla oblongata nuclei under conditions of chronic No-synthase inhibition / V.M. Chertok, A.E.Kotsyuba // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2011. – Vol. 151, Lssue1. – P. 103-106.
4. Delbro D.S. Do neuro-humoral signaling molecules participate in colorectal carcinogenesis/cancer progression? / D.S. Delbro // Neurogastroenterology. – 2012. – Vol. 24, Lssue2. – P. 96-99.
5. Depleted dopamine in gastric cancer tissues: dopamine treatment retards growth of gastric cancer by inhibiting angiogenesis / D. Chakroborty, C. Sarkar, R.B. Mitra [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 4349-4356.
6. Fundamental of neurogastroenterology: basic science / D. Grundy, E.D. Al-Chaer, Q. Aziz [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1391-1411.
7. Gellad Z.F. Colorectal cancer: national and international perspective on the burden of disease and public health impact / Z.F. Gellad, D. Provenzale // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. – P. 2177-2190.
8. Lomax A.E. The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states / A.E. Lomax, K.A. Sharkey, J.B. Furness // Neurogastroenterol Motil. – 2010. – Vol. 2. – P. 7-18.
9. Monoamine oxidases: certainties and uncertainties / K.F. Tipton, S. Boyce, J. O'Sullivan [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2004. – Vol. 11, № 15. – P. 1965-1982.
10. Structure and mechanism of monoamine oxidase / D.E. Edmondson, A. Mattevi, C. Binda [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2004. – Vol. 11, № 15. – P. 1983-1993.
11. The enteric nervous system: region and target specific projections and neurochemical codes / M. Neunlist, D. Reiche, K. Michel [et al.] // Eur. J. Morph. – 1999. – Vol. 37. – P. 233-240.
12. Treatment of resectable gastric cancer / L. Dikken, J.H. Cornelis, van de Velde [et al.] // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 49-69.

## СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ И ПРОЦЕССОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ЕГО ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОКАНЦЕРОГЕНЕЗОМ

*И.М. Васильева<sup>1</sup>, Е.А. Шевченко<sup>1</sup>, Ю.А. Винник<sup>2</sup>, В.И. Жуков<sup>1</sup>, А.С. Ткаченко<sup>1</sup>*

**Резюме.** Исследован обмен биогенных моноаминов и активность процессов окислительного дезаминирования у больных гастроанцирогенезом и их прогностическое значение. Исследование показали динамические изменения содержания в сыворотке крови биогенных моноаминов и активности тромбоцитарной MAO-B. Так, снижались в сыворотке крови дофамин, адреналин, норадреналин, ДОФА, соответственно при II, III и IV стадиях опухолевого процесса. На этом фоне отмечался рост серотонина и активности моноаминоксидазы (MAO-B). Анализ данных исследований показывает, что при раке желудка наблюдается угнетение эрготропная функции организма, активизация трофотропного и процессов дезаминирования биогенных аминов, что может быть одной из существенных причин накопления в сыворотке крови аммиака, альдегидов и перекисей-окислителей и эндотоксинов.

**Ключевые слова:** рак желудка, моноамины, гастроанцирогенез.

## THE STATE OF BIOGENIC MONOAMINE METABOLISM AND PROCESSES OF THEIR OXIDATIVE DEAMINATION IN PATIENTS WITH GASTROCARCINOGENESIS

*I.M. Vasylieva<sup>1</sup>, E.A. Shevchenko<sup>1</sup>, Yu.A. Vinnyk<sup>2</sup>, V.I. Zhukov<sup>1</sup>, A.S. Tkachenko<sup>1</sup>*

**Abstract.** Biogenic monoamines metabolism and activity of oxidative deamination and their prognostic significance were investigated in patients with gastrocarcinogenesis. Investigation showed dynamic changes in serum levels of biogenic monoamines and activity of platelet MAO-B. Serum dopamine, epinephrine, norepinephrine, DOPA levels decreased, respectively, for II, III and IV stages of gastric cancer. An increase of serotonin and monoamine oxidase activity was observed. Analysis of obtained data showed inhibition of ergotropic body functions, activation of trophotropic processes and processes of biogenic amines deamination were observed in gastric cancer, which might be one of the major reasons for the accumulation of serum ammonia, aldehydes and peroxides-oxidizing agents and endotoxins.

**Key words:** gastric cancer, monoamines, gastrocarcinogenesis.

National Medical University(Kharkiv)<sup>1</sup>,  
Academy of Postgraduate Education(Kharkiv)<sup>2</sup>

Рецензент – доц. Н.П. Григор'єва

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 3-6

Надійшла до редакції 21.07.2014 року