

УДК 618.11-006.6:621.31:612.015.38]-074

## ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ И АКТИВНОСТИ АМИНОКСИДАЗ В ПОРАЖЕННЫХ ОПУХОЛЮ И КОНТРАЛАТЕРАЛЬНЫХ ЯИЧНИКАХ У БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Моисеенко Т.И., Кравцова О.Е.,  
Вереникина Е.В., Чалабова Т.Г., Пустовалова А.В.

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Рак яичников – заболевание, развивающееся в большом проценте случаев в период угасания половой функции, на фоне изменения нейроэндокринного фона организма. В работе исследовано влияние неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ), в зависимости от ее эффективности, на уровень биогенных аминов и активность аминоксидаз в опухолевом и контралатеральном, непораженном яичнике. Группой сравнения являлись больные раком яичников, не получавшие неoadъювантную ПХТ. Эффективная ПХТ приводила к нормализации уровня серотонина и гистамина, а также ферментативной активности аминоксидаз как в опухолевой, так и в неизменной ткани контралатерального яичника. В то же время, в случае неэффективности неoadъювантной химиотерапии нормализации биогенового статуса яичников не отмечалось. Следовательно, изменения в локальном содержании биогенных аминов и активности аминоксидаз можно рассматривать, как патогенетический фактор злокачественного перерождения ткани яичников, предшествующий морфологическим признакам малигнизации.

**Ключевые слова:** рак яичников, серотонин, гистамин, 5-оксиндолюксусная кислота (5ОИУК), моноаминоксидаза-А (МАО), диаминоксидаза (ДАО)

## CHANGES IN LEVEL OF BIOGENIC AMINES AND AMINOXIDASE ACTIVITY IN TUMOROUS AND CONTRALATERAL OVARIES IN PATIENTS IN DEPENDENCE ON ANTITUMOR TREATMENT EFFECTIVENESS

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Moiseenko T.I., Kravtsova O.E., Verenikina E.V.,  
Chalabova T.G., Pustovalova A.V.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

In a large percentage of cases, ovarian cancer develops during the sexual function decrease and neuroendocrine changes. The study analyzed an influence of neoadjuvant polychemotherapy (PCT), in dependence on its effectiveness, on the level of biogenic amines and aminoxidase activity in tumorous and contralateral (non-tumorous) ovary. The comparison group included ovarian cancer patients which did not receive neoadjuvant PCT. An effective PCT resulted in normalization of serotonin and histamine levels and aminoxidase enzymatic activity in both tumorous and unchanged contralateral ovarian tissue. Normalization of biogenic status of ovaries was not observed in ineffective chemotherapy. Thus, changes in the local content of biogenic amines and aminoxidase activity can be considered as a pathogenetic factor for malignant transformation of ovarian tissue, previous to morphological signs of malignization.

**Keywords:** ovarian cancer, serotonin, histamine, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), monoamine oxidase A (MAO), diamine oxidase (DAO)

Рак яичников (РЯ) поражает женщин любого возраста – от юного до старого, однако наибольший процент случаев приходится на 45–65 лет, т.е. в период угасания половой функции и увеличенной стимуляции гонадотропинов [4]. Регуляция репродуктивной системы осуществляется с помощью нейроэндокринной системы, в которую входят как периферические эндокринные железы, так и центральная нервная система. Биогенные амины (БА) при этом составляют одно из ведущих звеньев в цепи факторов гуморальной регуляции, общего и местного гомеостаза. Катехоламины, серотонин и гистамин действуют на клетки периферических органов в качестве непосредственных агонистов, модуляторов или посредников. Они индуцируют динамику морфогенети-

ческих процессов, сопряженных с функциональной и регенеративной активностью тканевых компонентов органа [2].

В экспериментальных и клинических исследованиях выявлены изменения в синтезе и метаболизме биогенных аминов как при различных патологических состояниях, так и при физиологических изменениях, в частности репродуктивной системы [3,6]. Причастность биогенных аминов к регуляции репродуктивной функции организма доказана многочисленными исследованиями. Установлено взаимовлияние стероидных гормонов, в частности эстрогенов и прогестинов и БА [1].

В настоящее время остается не достаточно изученной роль биогенных аминов в развитии опухолевого процесса и в част-

ности рака яичников. Среди этих веществ в онкологическом плане особый интерес представляют серотонин и дофамин, как вещества, не только способные влиять на скорость и уровень пролиферации клеток, но и на синтез и превращение половых гормонов. Биогенные амины синтезируются не только в различных структурах ЦНС, но и многочисленными гормонпродуцирующими клетками диффузной эндокринной системы, так называемой APUD-системы. При этом доля периферических биогенных аминов достаточно высока. Они действуют практически на все виды общего обмена: на углеводный, белковый, жировой, минеральный обмен, секрецию соляной кислоты в желудке, функцию желчного пузыря, островков Лангерганса, кровоснабжение, регуляцию микроциркуляции и других сосудистых реакций. Биогенные амины участвуют в проявлении процессов аллергии и воспаления, кинетике пролиферативных процессов и реализации стрессорной реакции. Известно, что сами опухоли способны эктопически секретировать практически любые биологически активные вещества, как пептидной, так и стероидной природы, которые вырабатываются нормальными эндокринными клетками [9].

Ранее нами были обнаружены нарушения в локальном содержании половых гормонов, а также изменение биоаминового статуса, как в злокачественной опухоли, так и в контралатеральном, не пораженном опухолью [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния неoadъювантной химиотерапии на содержание биогенных аминов и активность аминоксидаз в опухоли и контралатеральном непораженном яичнике в зависимости от эффективности проведенного лечения.

#### Материалы и методы исследования

В группу исследования входили 64 пациентки со злокачественными первичными опухолями яичников III–IV стадии. Возрастной состав больных, включенных в исследование, колебался от 41 до 72 лет. Медиана возраста –  $56,5 \pm 2,6$  года. По менструальной функции – все женщины находились в пременопаузе и различных сроках менопаузы.

Гистологическое строение опухоли – цистаденокарцинома. Часть пациенток ( $n = 20$ ) не получала предоперационное противоопухолевое лечение. Другая группа больных ( $n = 54$ ) первым этапом комбинированного лечения получала неoadъювантную химиотерапию по схеме CAP: циклофосфан –  $600 \text{ мг/м}^2$ ; цисплатин –  $100 \text{ мг/м}^2$ ; доксорубин –  $50 \text{ мг/м}^2$ . В дальнейшем все больные были оперированы в отделении онкогинекологии Ростовского научно-иссле-

довательского онкологического института. Оценка результатов химиотерапии производилась согласно рекомендациям ВОЗ по стандартизации оценки результатов лечения онкологических больных по шкале RECIST [5]. В итоге после проведения противоопухолевого лечения больные были разделены на 2 подгруппы: с положительным эффектом ( $n = 34$ ) и без эффекта ( $n = 20$ ). Во всех группах с помощью методов ИФА определяли концентрацию гистамина, серотонина (5HT) и его метаболита 5-оксииндолуксусную кислоту (5ОИУК) (IBL, Германия) в 10% цитозольных фракциях тканей яичников, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин 20 и 1% БСА. Ферментативную активность MAO-A и DAO в гомогенатах тканей яичников определяли по методу Сивораша Г.А. и Сидельниковой Ю.Н. [7]. В тех случаях, когда злокачественная опухоль затрагивала только один из парных органов, исследовали ткань контралатерального, гистологически не измененного яичника. В качестве условно здоровой ткани яичников исследовали визуально не измененные гонады, удаленные при операции по поводу фибромиомы матки у 21 женщины. В группу с доброкачественными образованиями придатков вошли 23 женщины, оперированные по поводу кист яичников без малигнизации. Все женщины дали добровольное согласие на использование удаленного во время операции материала в научных целях.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень  $P < 0,05$  принимали как значимый.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали (таблица), что содержание серотонина, а также 5-ОИУК в ткани яичников с доброкачественными образованиями (кистами) достоверно не отличалось от показателей в интактной ткани яичников. При этом содержание гистамина в ткани кист было более чем в 4 раза выше по сравнению с интактной тканью яичника. Известно, что в норме серотонин дезаминируется MAO-A, а гистамин – DAO. Установлено, что в ткани кист активность MAO-A была повышена в 1,8 раза, а активность DAO – в 1,3 раза относительно показателей в интактных яичниках.

Уровень серотонина и его метаболита 5ОИУК в ткани злокачественной опухоли яичников оказался сниженным в 3,5 раза и в 1,7 раза соответственно, по сравнению с показателями в интактной ткани яичников. При этом отмечено повышение ферментативной активности MAO-A в 2,5 раза. Содержание гистамина в злокачественной опухоли было снижено в 2 раза относительно уровня в условно интактной ткани, а активность DAO, напротив, повышена в 3,4 раза. Содержание серотонина

и 5ОИУК в контралатеральном яичнике, не пораженном злокачественной опухолью, было снижено в 2,6 и 1,5 раза соответственно по сравнению с тканью интактных яичников и достоверно не отличалось от показателей в ткани злокачественной опухоли. Это же касалось и уровня гистамина, который был снижен в 2 раза и также достоверно не отличался от показателей в пораженном злокачественной опухолью яичнике. Активность МАО-А в ткани контралатерального опухолевому яичника возросла в 1,9 раза, а активность ДАО была повышена в 4,1 раза относительно показателей в интактной ткани яичников и достоверно не отличалась от соответствующих показателей в ткани злокачественной опухоли.

эффектом от лечения была отмечена полная нормализация как тканевого содержания серотонина, гистамина и 5ОИУК, так и активности ферментов – МАО-А и ДАО. При этом восстановление уровня биогенных аминов и активности ферментов произошло как в ткани яичника со злокачественной опухолью, так и в контралатеральном ему органе. Уровни серотонина и гистамина в опухолевом и контралатеральном ему яичнике после эффективного противоопухолевого лечения оказались выше в 3,3 раза и в 1,9 раза соответственно, по сравнению с показателями злокачественной опухоли яичников и контралатеральных им органов, без эффективной неoadъювантной химиотерапии. При этом концентрация 5ОИУК повысилась в 1,6 раза. Активность МАО-А

Содержание биогенных аминов и активность аминоксидаз в ткани яичников в зависимости от эффективности противоопухолевого лечения

Объект исследования (ткань)	Показатели				
	Серотонин (мкг/г тк.)	5ОИУК (мкг/г тк.)	Гистамин (мкг/г тк.)	МАО-А (мкм/мг белка в час)	ДАО (мкм/мг белка в час)
интактные яичники	0,21 ± 0,03	1133 ± 60	0,34 ± 0,04	11,5 ± 1,2	9,8 ± 1,0
Киста яичника	0,19 ± 0,03	1054 ± 82	1,4 ± 0,2 <sup>1</sup>	20,7 ± 1,7 <sup>1</sup>	11,1 ± 1,8
РЯ без неoadъювантной химиотерапии	0,06 ± 0,01 <sup>1</sup>	668 ± 70,3 <sup>1</sup>	0,17 ± 0,02 <sup>1</sup>	28,8 ± 3,8 <sup>1</sup>	33,4 ± 3,4 <sup>1</sup>
контралатеральный яичник без неoadъювантной химиотерапии	0,08 ± 0,02 <sup>1</sup>	743 ± 67,4 <sup>1</sup>	0,17 ± 0,02 <sup>1</sup>	21,9 ± 3,2 <sup>1</sup>	40,1 ± 3,6 <sup>1</sup>
РЯ после эффективного противоопухолевого лечения	0,2 ± 0,03 <sup>2</sup>	1086 ± 53 <sup>2</sup>	0,32 ± 0,03 <sup>2</sup>	10,9 ± 0,8 <sup>2</sup>	9,7 ± 0,9 <sup>2</sup>
контралатеральный яичник после эффективного ПО лечения	0,21 ± 0,02 <sup>2</sup>	1129 ± 63 <sup>2</sup>	0,35 ± 0,04 <sup>2</sup>	11,3 ± 1,0 <sup>2</sup>	9,6 ± 0,7 <sup>2</sup>
РЯ после лечения без эффекта	0,08 ± 0,01 <sup>1</sup>	653 ± 42 <sup>1</sup>	0,18 ± 0,01 <sup>1</sup>	26,9 ± 1,8 <sup>1</sup>	35,7 ± 3,2 <sup>1</sup>
контралатеральный яичник после лечения без эффекта	0,1 ± 0,01 <sup>1</sup>	679 ± 34 <sup>1</sup>	0,16 ± 0,02 <sup>1</sup>	23,5 ± 1,6 <sup>1</sup>	41,3 ± 3,4 <sup>1</sup>

Примечания. 1 – статистически значимые отличия от условно интактных яичников; 2 – статистически значимые отличия между группами с эффективным и неэффективным противоопухолевым лечением (p < 0,05–0,001).

Таким образом, несмотря на отсутствие морфологического перерождения ткани контралатерального яичника в опухолевую, метаболические процессы в парном органе оказались изменены и отражали картину, свойственную злокачественному процессу.

Что касается воздействия неoadъювантной химиотерапии на содержание биогенных аминов и активность ферментов их деаминирующих, то в группе с выраженным

в опухоли после эффективного лечения стала в 2,6 раза, а ДАО – в 3,4 раза ниже, чем в опухоли без противоопухолевого лечения.

В то же время у больных с отсутствием эффективности неoadъювантного противоопухолевого лечения в ткани злокачественной опухоли яичника уровень серотонина оставался в 2,6 раза, 5ОИУК в 1,7 раза, а гистамина – в 1,9 раза ниже по сравнению с показателями в интактных яични-

ках. В то же время активность MAO-A и ДАО в образцах злокачественной опухоли больных без эффекта от лечения была выше, чем в интактных яичниках в 2,3 раза и в 3,6 раза соответственно. Исследование уровня биогенных аминов и аминоксидаз в непораженном контралатеральном яичнике у пациенток без выраженного эффекта противоопухолевого лечения выявило показатели, соответствующие злокачественному процессу. Так, уровень серотонина, 5ОИУК и гистамина в ткани контралатерального яичника был снижен по сравнению с показателями в интактных яичниках в 2,1 раза, 1,7 раз и в 2,1 раза соответственно. Активность MAO-A была повышена в 2 раза, а ДАО – в 4,2 раза. При сравнении показателей уровня биогенных аминов и активностей аминоксидаз в опухоли и в ткани противоположного, не малигнизированного яичника у пациенток без выраженного противоопухолевого эффекта от лечения, достоверных изменений выявлено не было.

Анализируя состояние моноаминэргической системы в ткани яичников при злокачественной и доброкачественной трансформации, следует отметить принципиально разное ее функционирование. Доброкачественная трансформация яичников не вызывала в них снижения насыщенности серотонином и его метаболитом 5ОИУК, а уровень гистамина даже повышался, вероятно, за счет увеличения иммунокомпетентных тучных клеток. Снижение в тканях концентрации БА не происходило даже несмотря на повышение активности аминоксидаз. Злокачественное перерождение ткани яичников сказывалось не только на самом пораженном яичнике, но и на не измененном морфологически, контралатеральном органе. Метаболические изменения характеризовались угнетением биогенового фона, выраженного в снижении уровня серотонина и гистамина. При этом повышение активности аминоксидаз, в частности, MAO-A, вероятно, не было причиной падения концентрации серотонина, так как в этом случае уровень 5ОИУК был бы повышен. Скорее всего, в случае возникновения злокачественной опухоли мы имеем дело с изменением субстратной специфичности аминоксидаз, которое часто регистрируется в случае возникновения гипоксии тканей, характерной для злокачественного роста, а также снижением насыщенности тканей серотонином, возможн, за счет блокировки синтеза. Тот факт, что контралатеральный, морфологически и гистологически неизменный яичник обладает теми же метаболи-

ческими характеристиками, что и пораженный орган, свидетельствует о системном, центральном поражении организма при раке яичников.

Эффективная неоадьювантная химиотерапия приводила к нормализации как концентраций серотонина, гистамина и 5ОИУК, так и активностей аминоксидаз не только в опухолевом яичнике, но и в контралатеральном ему. В то же время, в случае неэффективности неоадьювантной химиотерапии нормализации биогенового статуса яичников не отмечалось.

### Выводы

Таким образом, эффективная неоадьювантная химиотерапия приводила к нормализации уровня серотонина и гистамина, а также ферментативной активности аминоксидаз как в опухолевой, так и в неизменной ткани парного органа, что свидетельствовало о патогенетической значимости нарушения биогенового статуса как пораженного, так и контралатерального органа. Следовательно, снижение синтеза серотонина и усиленный распад гистамина на фоне повышенной активности MAO-A можно рассматривать, как патогенетический фактор именно злокачественного перерождения ткани яичников. Причем, учитывая подобные изменения в ткани морфологически не измененного парного органа, можно предполагать, что эти процессы предшествуют морфологическим признакам злокачественности.

### Список литературы

1. Бабичев В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 1. – С. 62–69.
2. Диндяев С.В. Функциональная морфология биоаминового обеспечения матки крыс в процессе полового цикла: Автореф. дисс. доктора.мед.наук. – М., 2008. – 49 с.
3. Каплиева И.В. Особенности обмена серотонина в иммунокомпетентных органах опухолевых крыс после проведения аутогемохимиотерапии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 11. – С. 572–573.
4. Мелько А.И. Эпидемиологические и клинко-морфологические особенности злокачественных опухолей яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – № 2. – С. 68–70.
5. Переводчикова Н.И. Адьювантная терапия рака молочной железы // Маммология. – 2005. – № 1. – С. 53–56.
6. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Никитина Т.И., Брагина А.Е., Глазкова О.Л. Роль биогенных аминов в развитии полиметаболических нарушений после гистерэктомии // Проблемы репродукции. – 2013. – № 2. – С. 42–47.
7. Сивораक्षा Г.А., Сидельников Е.М. Определение активности моноаминоксидазы и диаминоксидазы в одной пробе сыворотки крови // Лабораторное дело. – 1991. – № 2. – С. 51–54.
8. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А. Сравнительный анализ уровня половых гормонов, биогенных аминов и активности аминоксидаз в ткани злокачественной опухоли яичников и контралатеральном, непораженном органе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2. – С. 49–51.
9. Юдит Л., Вайтунайти С. Репродуктивная эндокринология: Эктопические гормональные синдромы. – М.: Мед, 1998. – Т. 2. – С. 208–225.