

УДК:612.017.1.:616.33-006.6-099

І.М. Васильєва, І.А. Вишницька*, Ю.О. Вінник, В.І. Жуков, С.А. Денисенко**

ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ І СТАН ПРО- І АНТИБЛАСТОМНИХ МЕДІАТОРІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

*Харківський національний медичний університет; * ДЗ «Луганський державний медичний університет»; **Харківська медична академія післядипломної освіти*

Васильєва І.М., Вишницька І.А., Вінник Ю.О., Жуков В.І., Денисенко С.А. Ендогенна інтоксикація і стан про- і антибластомних медіаторів імунної системи у хворих на рак шлунка // Український медичний альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 124-128.

Вивчено рівні ендогенної інтоксикації і стан про- і антибластомних медіаторів імунної системи у хворих на рак шлунка. Результати дослідження показали підвищення рівнів в сироватці крові малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, 2,4 – ДНФАГ; 2,4 - ДНФКГ, молекул середньої маси, лейкоцитарного індексу інтоксикації і фосфоресценції сироватки крові на фоні зниження H₂O₂ індукованої люмінол-залежної біохемілюмінесценції сироватки крові. А також у хворих на рак шлунка підвищувалась активність цитохрому P450 при I, II, III і IV стадіях пухлинного процесу. Все це свідчить, що розвиток раку шлунка супроводжується ендогенною інтоксикацією, рівень якої тісно пов'язаний із стадією розвитку пухлини. Результати дослідження показали, що інтерлейкіни до III стадії підвищувалися у сироватці крові хворих на рак шлунка. Після III стадії, антизапальні цитокіни знижувались, тоді як пробластомні ще більше підвищувались.

Ключові слова: інтоксикація, імунна система, рак шлунка, цитохром, дієнові кон'югати, малоновий діальдегід.

Васильєва И.М., Вишницкая И.А., Винник Ю.А., Жуков В.И., Денисенко С.А. Эндогенная интоксикация и состояние про- и антибластомных медиаторов иммунной системы у больных раком желудка // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 124-128.

Изучены уровни эндогенной интоксикации и состояние про- и антибластомной медиаторной иммунной системы у больных раком желудка. Результаты исследования показали повышение уровней в сыворотке крови малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, 2,4 - ДНФАГ; 2,4- ДНФКГ, молекул средней массы, лейкоцитарного индекса интоксикации и фосфоресценции сыворотки крови на фоне снижения H₂O₂ индуцированной люминол-зависимой биохемилуминесценции сыворотки крови. Было определено повышение активности цитохрома P450 при I, II, III и IV стадиях опухолевого процесса у больных раком желудка. Все это свидетельствует, что развитие рака желудка сопровождается эндогенной интоксикацией, уровень которой тесно связан со стадией развития опухоли. Результаты исследования показали, что интерлейкины к III стадии повышались в сыворотке крови больных раком желудка, после III стадии, противовоспалительные цитокины снижались, тогда как пробластомные повышались.

Ключевые слова: интоксикация, иммунная система, рак желудка, цитохром, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид.

Vasileva I.M., Wishnitskaya I.A., Vinnik J.A., Jukov V.I., Denisenko S.A. Endogenous intoxication and a state of pro- and antineoplastic immune system mediators of stomach cancer patients // Украинский медицинский альманах. – 2014. – Том 17, № 3. – С. 124-128.

The levels of endogenous intoxication and state of pro- and antineoplastic mediator of the immune system in gastric cancer patients were studied.

Results of the study showed an improvement in levels of malondialdehyde, conjugated diene, 2,4 - DNPhAG; 2,4- DNPhKG, average weight molecules, leukocyte index of intoxication and phosphorescence serum against decrease in H₂O₂-induced luminol-dependent bioluminescence of serum. The increasing of cytochrome P450 activity in I, II, III and IV tumor stage was identified in gastric cancer patients. All this indicates that the development of gastric cancer is accompanied by endogenous intoxication, the level of which is closely associated with the stage of tumor development. The results showed that the interleukins to stage III were increased in the serum of patients with gastric cancer. The anti-inflammatory cytokines were reduced, whereas proneoplastic rose after the stage III.

Key words: intoxication, the immune system, cancer of the stomach, cytochrome, diene conjugates, malondialdehyde.

Вступ. Відомо, що одним із основних етіологічних чинників індукції злоякісних пухлин у людини прийнято вважати контакт з канцерогенами. По оцінкам деяких авторів 80-90% всіх випадків раку пов'язані з дією на організм хімічних факторів [1, 2]. Велике значення в ініціації канцерогенезу відводиться ферментативній системі біотрансформації ксенобіотиків. Концептуально, хімічний канцерогенез пов'язують з утворенням реактивних метаболітів в реакціях біо-

трансформації ксенобіотиків і ушкодження ними критичних генів, до яких відносять гени, що беруть участь в регуляції клітинного росту – онкогени [2]. Баланс активності реакцій активації і детоксикації ксенобіотиків, процесів репарації ДНК і елімінації клітин з пошкодженням геномом, визначають вірогідність розвитку раку. Цитохром P₄₅₀ – мембранозв'язаний інтегральний білок, йому властивий ряд унікальних функцій: окислення і трансформація різних по своїй хімі-

чній структурі речовин, як ендogenous так і екзогенного походження. В процесі деяких із цих реакцій цитохром P₄₅₀ може пригнічуватись як метаболітами субстратів, так і продуктами неповного відновлення кисню (O₂, H₂O₂, •OH), які, як правило, з'являються в результаті неповного спряження основного каталітичного циклу цитохрому P₄₅₀ [3]. Механізм інактивації цитохрому P₄₅₀ активними інтермедіатами, що утворюються внаслідок окислення ряду субстратів, полягає в модифікації гема, рідко – апофермента [1, 2]. Понад 75% із числа відомих канцерогенів в результаті трансформації, набувають властивої генотоксичної дії. До канцерогенів, що активуються системою цитохрому P₄₅₀, відносяться поліциклічні ароматичні вуглеводи, ароматичні аміни, афлотоксини і ін.. Дані класи сполук приймають участь в генезі деяких форм раку у людини. Цей процес здійснюється через модифікацію ДНК, мутацію і перетворення в неоплазму [3, 4, 5, 6]. Індукція системи метаболізуючих ферментів, як правило, прискорює інактивацію токсичних продуктів, поряд з тим мікросомальні ферменти здатні перетворювати вихідні субстрати в більш токсичні сполуки. До небажаних проявів відносяться алергічні реакції, некроз тканин, канцерогенна і мутагенна дія. В людській популяції установлені великі індивідуальні відмінності, що пов'язані з ДНК-поліморфізмом P₄₅₀, які в свою чергу пов'язують з різною схильністю до розвитку раку легень, гортані, сечового міхура і колоректального раку [7]. Цитохром P₄₅₀ каталізує активацію в сигаретному димі канцерогенних ариламінів, активує гетероциклічні аміни – промутагени, що утворюються при піролізі харчових білків [8]. Багаточисельні дослідження показують, що у осіб, захворівших раком шлунку, часто спостерігаються порушення режиму харчування, споживання гарячої, жирної і смаженої їжі, гострих приправ, алкоголю і ін. [9]. Система мікросомального окислення, трансформуючи дані сполуки, приводить до утворення реактивних метаболітів, що пошкоджують мембрани, клітинні макромолекули і пригнічують травні ферменти. В літературі існує умовний розподіл індивідуумів по активності системи мікросомального окислення на швидких і повільних метаболізерів. При однаковому рівні експозиції різних хімічних сполук, фенотипи із слабким статусом метаболізму, будуть накопичувати незмінні сполуки. Внаслідок цього, виникає полінейропатія, що визвана іонізидом або пергексиліном, хвороба Паркінсона індукована пестицидами. В той же час, швидкі метаболізатори підлягають більш високому ступеню ризику виникнення ракових захворювань, внаслідок утворення із проканцерогенів реактивних метаболітів і токсичних сполук, що пошкоджують макромолекули [10]. Так, фенотип швидких метаболізерів може відігравати роль фактора ризику розвитку рака, що пов'язується з участю ферментів в активації деяких компонентів їжі – гетероциклічних амінів. У хворих на рак шлунку час-

тота зустрічаємої фенотипу швидких метаболізерів суттєво вища в порівнянні з контрольною групою [11]. В останні роки виникає інтерес до взаємовідношення між системою імунітету і системою цитохром P₄₅₀ – залежних монооксигеназ. Відомий той факт, що характерною особливістю любого онкологічного захворювання є пригнічення функції імунної системи. Реакції метаболізму ксенобіотиків в мікросомах, як правило супроводжуються утворенням реакційних метаболітів, які ковалентно зв'язуються з білками, формуючи природні кон'югуючі антигени, які здатні викликати індукцію синтезу антитіл до цих ксенобіотиків [7]. Активація імунологічних функцій найрізноманітнішими хімічними агентами веде до характерного зсуву в цитохром P₄₅₀-залежному метаболізмі ксенобіотиків у печінці, що полягає, як правило, в зменшенні вмісту цитохром P₄₅₀ в мікросомальній фракції і відповідному зниженні рівня окислення речовин. Практично будь-які агенти, неспецифічні (імунностимулятори, імуномодулятори) або специфічні (антигени), що активують систему імунітету, викликають однозначну реакцію з боку системи цитохрому P₄₅₀. Значення і динаміка системи цитохромів P₄₅₀ при онкологічних захворюваннях потребує подальших досліджень і представляє актуальну медико-біологічну проблему.

Метою роботи було вивчення рівня ендogenous інтоксикації і стану про- і антибластомних медіаторів імунної системи у хворих на рак шлунка.

Матеріали та методи дослідження. Для реалізації мети дослідження було сформовано чотири групи хворих на рак шлунка, діагноз яких був підтверджений клінічно і гістологічно. До першої групи було включено 18 хворих (12 чол. і 6 жін.) з I-ою стадією росту пухлини; до другої групи ввійшло 19 хворих (11 чол. і 8 жін.); до третьої групи було включено 22 хворих (13 чол., 9 жін.); четверту групу становило 20 хворих (12 чол., 8 жін.). До контрольної групи включено 16 пацієнтів (9 чол., 7 жін.) умовно-здорових, що не пред'являли особливих скарг на стан здоров'я, аналогічного віку. Середній вік пацієнтів складав 58,4±9,3 роки.

Програма дослідження передбачувала: 1) вивчення у хворих на рак шлунка рівня ендogenous інтоксикації в залежності від стадії розвитку пухлини по наступним показникам: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), вміст малонowego діальдегіду (МДА), дієнів, субстратів окислювальної модифікації білків – 2,4-динітрофенілальдгидразонів (2,4-ДНФАГ), 2,4-динітрофенілкетогідразонів (2,4-ДНФКГ), молекул середньої маси (МСМ) в сироватці крові. Для більш повного дослідження рівнів ендogenous інтоксикації в лімфоцитах вивчалась активність монооксигеназної системи мікросом по вмісту цитохрому P₄₅₀. ПОЛ і окислювальну модифікацію білків досліджували за рівнем інтенсивності біохемі-

люмінесценції (БХЛ) і фосфоресценції (ФС) сироватки крові; 2) вивчення вмісту про- і антибластомних медіаторів імунної системи – інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, фактора некроза пухлин- α (ФНП- α) за допомогою методу імуноферментного аналізу з використанням наборів тест-систем для кількісного аналізу вмісту цитокінів в сироватці крові виробництва ЗАТ “Вектор Бест” п. Кольцово, Новосибірська обл.). Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено за допомогою дисперсійного аналізу, з використанням коефіцієнта Стюдента, кореляції та регресії [12].

Результати та їх обговорення. Результати дослідження виявили підвищення рівнів в сироватці крові малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, 2,4 – ДН ФАГ, 2,4 ДН ФКГ, молекул середньої маси, лейкоцитарного інде-

ксу інтоксикації і фосфоресценції сироватки крові на фоні зниження H_2O_2 індукованої люмінол-залежної біохемілюмінесценції сироватки крові. Так, дослідження показали, що фосфоресценція (табл.1) підвищувалась у хворих на рак шлунка в 3,2; 3,6; 3,85 і 3,98 рази, малоновий діальдегід в 1,38; 1,76; 2,57 і 3,47 рази, дієнові кон'югати в 1,67; 2,37; 3,21 3,84 рази, 2,4 – ДН ФАГ в 1,29; 1,69; 2,01 і 2,36 разів, 2,4 ДН ФКГ в 1,79; 2,26; 2,67 і 3,14 рази, молекули середньої маси в 1,72; 2,31; 3,09 і 3,45 рази, лейкоцитарний індекс інтоксикації в 2,46; 3,3; 4,0 і 4,46 рази, відповідно при I, II, III, IV стадіях канцерогенезу. При цьому індукована H_2O_2 люмінол-залежна біохемілюмінесценція сироватки крові знижувалась на 23,11%; 34,15%; 49,19% і 60,73%, відповідно при I, II, III, IV стадіях пухлинного процесу.

Таблиця 1. Стан показників ендогенної інтоксикації у хворих на рак шлунка

Показники	Група спостереження, стадія (M \pm m)				
	Умовно здорові (n= 16)	РІШ – I ст. (n=18)	РІШ – II ст. (n=19)	РІШ – III ст. (n=22)	РІШ – IV ст. (n=20)
БХЛ: люмінол-залежна біохемілюмінесценція (імп/с) індукована H_2O_2	752,6 \pm 149,7	578,7 \pm 58,9*	495,6 \pm 43,4*	382,4 \pm 38,7*	295,6 \pm 45,8*
Фосфорисценція (імп/с), $\lambda_{365} = 404$ нм	505,3 \pm 39,4	1653,4 \pm 46,5*	1826,8 \pm 66,4*	1943,6 \pm 58,7*	2012,6 \pm 70,3*
МДА (мкмоль/л)	2,1 \pm 0,18	2,9 \pm 0,22*	3,7 \pm 0,28*	5,4 \pm 0,43*	7,3 \pm 0,86*
Дієнові кон'югати (ммоль/л)	9,2 \pm 0,67	15,4 \pm 1,12*	21,8 \pm 1,54*	29,6 \pm 1,82*	35,4 \pm 2,7*
2,4 – ДНФАГ (од. опт. щільн/1 г білку, $\lambda = 370$ нм)	27,3 \pm 1,86	35,4 \pm 1,93*	46,3 \pm 2,17*	54,8 \pm 2,75*	64,5 \pm 4,8*
2,4 - ДНФКГ (од. опт. щільн/1 г білку, $\lambda = 380$ нм)	23,8 \pm 2,13	42,6 \pm 3,84*	53,8 \pm 4,12*	63,7 \pm 5,26*	74,8 \pm 6,2*
МСМ (ум.од.)	0,22 \pm 0,018	0,38 \pm 0,02*	0,51 \pm 0,06*	0,68 \pm 0,09*	0,76 \pm 0,08*
Л.І.І.	1,3 \pm 0,07	3,2 \pm 0,24*	4,3 \pm 0,36*	5,2 \pm 0,44*	5,8 \pm 0,37*

Примітка: * - різниця вірогідна

Дослідження свідчать, що у хворих на рак шлунка активовані вільно радикальні процеси, перекисне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків. Про це свідчать рівні МДА, дієнів, 2,4 – ДН ФАГ, 2,4 - ДН ФКГ і фосфоресценції. Підвищення вмісту молекул середньої маси в сироватці і досить високий показник індексу лейкоцитарної інтоксикації вказують, що метаболічні процеси у хворих на РІШ протікають з вираженою ендогенною інтоксикацією. Вивчення H_2O_2 індукованої люмінол-залежної біохемілюмінесценції сироватки крові виявило зворотну залежність цього показника від стадії розвитку патологічного процесу. Інтенсивність БХЛ значно пригнічувалась з наростанням ступеня тяжкості перебігу хвороби. На думку багатьох авторів [13, 14, 15] така динаміка інтенсивності БХЛ може відзеркалювати пригнічення процесів біоенергетики, які найбільш виразні були у хворих з IV стадією гастроканцерогенезу. Слід зазначити, що вивчення інтенсивності фосфоресценції виявило її зростання в залежності від стадії розвитку патологічного процесу. Причому, найбільш суттєва різниця в інтенсивності фосфоресценції спостерігалася між I стадією

канцерогенезу і умовно-здоровою групою порівняння, підвищуючись в 3,2 рази (на 227,27%). Підвищення інтенсивності фосфоресценції між стадіями від I до IV було не суттєвим. Ці дані свідчать про те, що до стадіювання хвороби існує передраковий метаболічний стан на тлі якого і розвивається пухлина її ріст, інвазія і метастазування. Підвищення фосфоресценції вказує на наявність реакційноздатних молекул, які можуть ушкоджувати такі макромолекули як білки, нуклеїнові кислоти, мембрани клітин і внутрішньоклітинних органел. На думку ряду авторів до субстратів ендогенної інтоксикації відносять активні форми кисню, продукти перекисного окиснення ліпідів і окиснювальної модифікації білків: перекиси, гідроперекиси, дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, кетони, спирти, альдо- і кетогідразони і інші низькомолекулярні реакційноздатні молекули, в тому числі і активні форми кисню [13, 14, 15]. Підвищення їх в сироватці крові є прогностично несприятливою ознакою, яка вказує на деградацію біополімерів, надмолекулярних комплексів, та порушення структурно-метаболічних і фізико-хімічних властивостей клітинних мембран [13, 15].

Аналіз показує, що падіння інтенсивності біохемілюмінесценції тісно поєднано зі ступенем тяжкості перебігу хвороби і віддзеркалює пригнічення біоенергетичних процесів у хворих на рак шлунка, тоді як підвищення інтенсивності фосфоресценції вказує на значні зміни конформаційних властивостей білків. Тому, біохемілюмінесценція може бути інструментом діагностики ступеню тяжкості хвороби і оцінки біоенергетичного гомеостазу, а фосфоресценція для визначення передракових метаболічних станів на основі діагностики порушених конформаційних властивостей білків.

Таблиця 2. Активність цитохрому Р-450 у хворих на рак шлунка (одиниці флуоресценції/мг білку-хвилину, субстрат бензпірен)

Умовно-здорова група (n=16)	РШ – I ст. (n=18)	РШ – II ст. (n=19)	РШ – III ст. (n=22)	РШ – IV ст. (n=20)
9.42±0.64	15.75±1.34*	17.63±1.56*	19.48±1.82*	21.68±1.93*

Примітка: * - різниця вірогідна p<0,05

Аналіз досліджень виявив у хворих РШ наявність ендогенної інтоксикації, яка супроводжується суттєвим підвищенням в сироватці крові продуктив перекисного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків на фоні активації мітосомальної монооксигеназної системи лімфоцитів. Розвиток токсифікації організму хворих має залежність від ступеню тяжкості перебігу захворювання і протікає в умовах формування біоенергетичної недостатності і порушення конформаційних властивостей білкових молекул. Прогностичним показником оцінки ступеня тяжкості перебігу хвороби є інтенсивність біохемілюмінесценції, а прогностичним показником діагностики передракових метаболічних станів є інтенсивність фосфоресценції.

Вивчення вмісту в сироватці крові медіаторів імунної системи, виявило динамічні зміни всіх досліджуваних цитокінів і неоднознач-

Результати вивчення активності гідроксилюючої монооксигеназної системи мітосом лімфоцитів показали, що активність ферменту мітосомального окиснення цитохрому Р₄₅₀ у хворих на рак шлунка була підвищена при всіх стадіях розвитку пухлинного процесу (табл. 2). Так, результати показали підвищення у хворих на РШ активності цитохрому Р₄₅₀ на 67,2%; 87,15%; 106,8% 130,14% відповідно при I, II, III і IV стадіях пухлинного процесу. Все це свідчить, що розвиток РШ супроводжується ендогенною інтоксикацією, рівень якої тісно пов'язаний із стадією розвитку пухлини.

ну їх спрямованість при різних стадіях пухлинного процесу.

Результати дослідження показали, що інтерлейкіни до III стадії підвищувалися у сироватці крові хворих на рак шлунка (табл. 3). Після III стадії, антизапальні цитокіни знижувалися, тоді як пробластомні ще більше підвищувалися. Так, при I стадії раку шлунка ФНП-α, ІL-6, ІL-1β, ІL-4 та ІL-10 зростали по відношенню до групи порівняння в 1,6; 1,63; 1,37; 1,52; 1,38 і 3,58 рази; при II стадії раку ці показники зростали в 3,52; 3,10; 2,41; 1,97; 1,6 і 6,59 рази; при III стадії ці показники підвищувалися в 5,4; 4,3; 3,5; 2,41; 1,87 і 7,23 рази; при IV стадії розвитку пухлини ФНП-α підвищувався в 6,75 разів, ІL-6 в 5,94; ІL-1β в 4,14; ІL-8 в 2,85 рази. Зміни у вмісту цитокінів в сироватці крові хворих на рак шлунка до третьої стадії розвитку пухлини носили односпрямований характер.

Таблиця 3. Динаміка про- і антизапальних цитокінів в сироватці крові хворих на рак шлунка при різних стадіях гастроантерогенезу

Показники (пкг/мл)	Група спостереження, стадія М+т				
	Умовно здорові (n=16)	РШ – I ст. (n=18)	РШ – II ст. (n=19)	РШ – III ст. (n=22)	РШ – IV ст. (n=20)
ФНП-α	3,6±0,62	5,8±0,47*	12,7±0,93*	19,6±1,38*	24,3±2,13*
ІL-6	3,8±0,56	6,2±0,54*	11,8±0,79*	16,3±1,42*	22,6±1,84*
ІL-1β	4,3±0,47	5,9±0,66*	10,4±0,82*	15,1±1,23*	17,8±1,35*
ІL-8	7,5±0,88	11,4±1,05*	14,8±1,27*	18,3±1,66*	21,4±2,15*
ІL-4	9,2±0,84	12,7±0,75*	14,8±0,96*	17,2±1,85*	3,6±0,43*
ІL-10	43,6±3,72	156,2±9,4*	287,3±12,5*	315,4±22,4*	12,4±1,17*

Примітка: * різниця вірогідна, P<0,05

Вони характеризувались підвищенням вмісту цитокінів із стадією розвитку пухлинного процесу. Так, ФНП-α підвищувався в 1,6; 3,52; 5,44 і 6,75 рази; ІL-6 зростав в 1,63; 3,1; 4,3 і 5,94 рази; ІL-1β підвищувався в 1,37; 2,41; 3,51 і 4,14 рази; ІL-8 підвищувався в 1,52; 1,97; 2,44 і 2,85, відповідно при I, II, III, IV стадіях росту пухлин.

Було встановлено, що пробластомні цитокі-

ни мали характерну динаміку приросту їх вмісту в сироватці крові. Їх концентрації мали високий кореляційний зв'язок із стадією розвитку пухлини і ступенем тяжкості перебігу хвороби. Антибластомні цитокіни підвищувалися до третьої стадії розвитку пухлини, а потім їх концентрація значно знижувалася і при четвертій стадії канцерогенезу їх рівні були суттєво меншими ніж у групи умовно-здорових пацієнтів. Так, ІL-4 під-

вищувався в 1,38; 1,6; 1,87 і знижувався в 2,55 рази; IL-10 підвищувався в 3,58; 6,59; 7,23 і знижувався в 3,51 рази, відповідно при I, II, III, IV стадіях розвитку пухлини. Зниження концентрації антизапальних цитокінів IL-4 і IL-10 при IV стадії розвитку пухлини може свідчити про зрив захисно-приспосувальних і компенсаторних механізмів, що є несприятливою ознакою перебігу хвороби. До третьої стадії розвитку пухлини в усіх випадках спостерігалось підвищення як пробластомних, так і антибластомних цитокінів, що вказувало на напругу захисно-приспосувальних механізмів спрямованих на забезпечення гомеостатичної функції організму в умовах розвитку пухлинного процесу. Аналіз отриманих результатів дає підставу вважати що при I, II і III стадіях розвитку РШ значно активується продукція антибластомних і пробластомних медіаторів імунної системи, тоді як при четвертій стадії пухлинного процесу відзначається пригнічення секреції антизапальних (антибластомних) цитокінів на тлі подальшого підвищення прозапальних (пробластомних) цитокінів, що може мати прогностичне значення для оптимізації патогенетичного лікування.

Таким чином, результати роботи свідчать

про те, що РШ протікає на фоні розвитку ендогенної інтоксикації в основі якої лежить вільнорадикальна мембранна патологія, пригнічення системи антирадикального антиперекисного захисту, біоенергетичних процесів, що супроводжуються дисфункцією клітинного і гуморального імунітету. Ступінь їх вираженості корелює із стадією розвитку пухлини. Діагностичним, високочутливим методом, який характеризує ступінь тяжкості перебігу хвороби може бути інтенсивність біохемілюмінесценції, яка діагностує наявність вільнорадикальної мембранної патології і віддзеркалює біоенергетичні процеси в організмі пухлиноносія. Важливими методами донозологічної діагностики передракових метаболічних станів може бути метод фосфоресценції сироватки крові, який дає можливість реєструвати наявність білків що мають змінені конформаційні властивості і компактну структуру. Такі білки з'являються заздалегідь до розвитку стадіювання пухлин і можуть бути прекурсорами діагностики передракових метаболічних станів, які формуються на тлі активації вільнорадикальних процесів, пригнічення системи антиоксидантного захисту і розвитку мембранної патології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. **Гужаева Е.Л.** Роль индукторов Цитохрома P₄₅₀ в регуляции активности белков детоксикации ксенобиотиков и пролиферации клеток гепатом: автореферат на соискание ученой степени к.б.н, Москва 1999. – 23 с.
2. **Ляхович В.В.** Гены и ферменты системы метаболизма ксенобиотиков в онкопатологии / В.В. Ляхович, В.А. Вавилин, Н.И. Гуткина, И.П. Лактионова [и др.] // Вопросы мед. химии. - 1997. - Т. 43. - №5. - С. 330-338.
3. **Згода В.Г.** Самоинактивация цитохрома P₄₅₀ 2B4 в ходе каталитического цикла в монооксигеназной реконструированной системе / В.Г. Згода, И.И. Карузина, А.И. Арчаков // Вопросы мед. химии. - 1997. - №4. - С. 217-225.
4. **Арчаков А.И.** Окисление чужеродных соединений и проблемы токсикологии / А.И. Арчаков, И.И. Карузина // Вестник АМН СССР. - 1988. - №1. - С. 14-23.
5. **Берштейн Л.М.** Исследование ароматазной активности в мышечной ткани человека / Л.М. Берштейн, А.А. Ларионов, О.Г. Крюкова, [и др.] // Вопросы мед. химии. - 1996. - Т. 42, № 1. - С. 76-82.
6. **Bolufer P.** Aromatase activity and estradiol in human breast cancer / P. Bolufer, E. Ricart, A. Luch [et al.] // J. Clin. Oncol. - 1992. - Vol. 10. - P. 438-446.
7. **Ковалев И.Е.** Индукция цитохрома P₄₅₀ и последующая индукция иммунного ответа у крыс при хроническом введении ксенобиотиков / И.Е. Ковалев, Н.В. Шипулина, Н.Ю. Томила // Фармакология и токсикология. - 1990. - Т. 53, №1. - С. 54-57.
8. **McManus M.E.** Metabolism of 2-acetylaminofluorene and benzo[a]pyrene and activation of food-derived heterocyclic amine mutagens by human cytochromes P-450. / M.E. McManus, W.M. Burgess, M.E. Veronese [et al.] // Cancer Res. - 1990. - Vol. 50. - P. 3367-3376.
9. **Райхман Я.Г.** Управление канцерогенной ситуацией и профилактика рака (системный подход). / Я.Г. Райхман, В.А. Нидюлин – 1999. - С. 105-158.
10. Микросомная монооксигеназная система живых организмов в биомониторинге окружающей среды. / [Гуляева Л.Ф., Гришанова А.Ю., Громова О.А., [и др.]. – Новосибирск: 1994. - 102 с.
11. **Rauinjo H.** In: Drugs, Diet and Disease. / H. Rauinjo, O. Peikonen // Ellis Horwood, New York. - 1995. - P. 229-258.
12. **Стентон Г.** Медико-биологическая статистика / Г. Стентон; [пер. с англ.] – М.: Практика, 1998. - 459 с.
13. **Жуков В.И.** Детергенты-модуляторы радиометрических эффектов / В.И. Жуков, В.В. М'ясоєдов, Ю.И. Козин. - Белгород: 2000. – 450 с.
14. **Владимиров Ю.А.** Перикисное окисление липидов в биологических мембранах. / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков - М.: Наука, 1972. – 320 с.
15. **Зайцева О.В.** Использование биохемілюмінесценции и фосфоресценции при изучении влияния химических факторов производственной среды на организм / О.В. Зайцева, В.И. Жуков, Л.А. Бондаренко, В.М. Абаши // Новые биофизические методы в медицине. - 1990. - С. 20-21.

Надійшла 17.02.2014 р.

Рецензент: проф. Л.В. Савченкова