

ОСОБЛИВОСТІ NO-СИНТАЗНОЇ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ТА СТАНУ ОБМІНУ АМІНОКИСЛОТИ L-АРГІНІНУ У ХВОРИХ ГАСТРОКАНЦЕРОГЕНЕЗОМ І ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

Робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри онкохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти та пріоритетною темою МОЗ України «Обґрунтування і клінічне значення до нозологічних інтегративних метаболічних механізмів пухлин шлунково-кишкового тракту», № державної реєстрації 0104U010760.

Вступ. В сучасній літературі активно дискутуються різні аспекти біологічної дії оксиду азоту, що виконує роль фізіологічного месенджера, а в деяких умовах і цитотоксичної ефекторної молекули [4]. Її утворення з амінокислоти L-аргініну проходить під контролем ферменту NO-синтази в присутності НАДФ. Н, кальмодуліна й інших кофакторів, що утворюють у сукупності L-аргінін – NO-систему [2, 3].

На сьогодні описано три ізоформи NO-синтази: нейрональна (nNOS, NOS₁), макрофагальна або індукційна ізоформа (iNOS, NOS₂) і ендотеліальна ізоформа (eNOS, NOS₃) [11, 12]. NO-синтазна окиснювальна система відіграє універсальну роль модулятора багатьох фізіологічних функцій серцево-судинної, центральної нервової, імунної, м'язової, дихальної, травної та ін. систем організму. NO відповідає за стан тону судин, міжклітинну комунікацію, модуляцію нейротрансмісії, рівень імунної токсичності, секрецію гормонів, медіаторів, забезпечення перебігу фізіологічних умов гемостазу. Поміж тим, оксид азоту і його більшість метаболітів (пероксинітрид, нітрити, нітрати та ін.) є потенційно токсичними молекулами, яка широко представлені при гіпертензії, цукровому діабеті, нейродегенеративних процесах, атеросклерозі, цирозі печінки, новоутвореннях, захворюваннях нирок та інших патологічних станах. Ця молекула може бути пагубною як для клітин, вміщуючи ракові, так і для внутрішньоклітинних патогенних мікроорганізмів. Встановлено, що цитотоксичність NO є результатом утворення великої кількості молекул, які ініціюють апоптоз.

Підвищення кількості АФК в клітині може трансформувати ефекти NO із захисних в цитотоксичні. Вони можуть виникати не тільки при індукції NO-синтази ендотоксинами, але і при вичерпанні в клітинах резервів тіолів і підвищенні АФК, що веде до зменшення швидкості нітрозилювання білків.

Метою роботи було визначення стану окиснювальної NO-синтазної системи у хворих гастроканцерогенезом та деяких метаболітів обміну амінокислоти L-аргініну і їх прогностичне значення.

Об'єкт і методи дослідження. В роботі клінічному обстеженню підлягало 61 пацієнтів хворих на аденокарциному шлунка у віці від 43 до 68 років, що знаходились на лікуванні в обласному онкологічному центрі м. Харкова. Клінічними, лабораторно-інструментальними і гістоморфологічними методами у 19 пацієнтів (11 чоловік і 8 жінок) установлена II стадія, у 22 хворих (13 чоловік і 9 жінок) третя стадія і у 20 хворих (9 чоловік і 11 жінок) четверта стадія гастроканцерогенезу. Група порівняння була представлена умовно-здоровими пацієнтами у віці від 40 до 65 років (8 чоловік і 6 жінок). Всі дослідження виконувались у перші сутки після госпіталізації хворих до проведення патогенетичної терапії.

Програма дослідження передбачала вивчення стану NO-синтазної окиснювальної системи і обміну деяких метаболітів амінокислоти L – аргініну. В сироватці крові як хворих, так і умовно-здорових пацієнтів визначали вміст продуктів окиснення оксиду азоту – нітритів (NO₂), нітратів (NO₃), S-нітрозотіолу і активності ендотеліальної NO-синтази, (eNOS) та індукційної NO-синтази у відповідності до методичних рекомендацій «Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту» – МОЗ України, Київ, 2007. – 20с. Для вивчення метаболітів обміну амінокислоти L-аргініну: L-цитруліну, орнітину, аміаку (NH₃) використовували методи іонообмінної хроматографії на іонітах з наступним їх визначенням на автоматичному аналізаторі амінокислот (Т-339. – Чехословакия) [5, 6, 7]. Відомо, що оксид азоту здатний окиснювати гемоглобін в метгемоглобін. Вміст його у крові обстежених осіб здійснювали за методикою Евелін-Меллоу у модифікації М. С. Кушаковського [8] Продукти обміну L-аргініну орнітину путресцину, сперміну, спермідину і активність ферменту орнітиндекарбоксилази визначали загальноприйнятими методами. Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено за допомогою дисперсійного аналізу, з використанням коефіцієнта Стьюдента, кореляції та регресії [9].

Таблиця 1

Стан NO-синтазної окиснювальної системи у хворих на гастроантерогенез

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)
Метгемоглобін Met Hb (%)	1,65 ± 0,22	8,75 ± 1,10*	14,52 ± 1,3*	25,72 ± 1,86*
Аміак NH ₃ (нмоль/л)	21,36 ± 1,43	38,62 ± 2,74*	47,3 ± 4,5*	59,40 ± 3,7*
NO ₂ -нітриди (мкмоль/л)	13,48 ± 1,52	17,86 ± 1,37*	25,40 ± 1,4*	28,36 ± 2,15*
NO ₃ -нітрати (мкмоль/л)	23,75 ± 1,67	31,74 ± 2,56*	49,26 ± 3,15*	57,43 ± 3,4*
S-нітрозотіол (ммоль/л)	0,22 ± 0,04	0,38 ± 0,06*	0,84 ± 0,08*	0,93 ± 0,08*
eNOS (пмоль/хв · мг білка)	0,57 ± 0,08	0,74 ± 0,07	0,89 ± 0,06*	0,98 ± 0,07*
iNOS (пмоль/хв · мг білка)	0,21 ± 0,012	0,29 ± 0,015*	0,38 ± 0,02*	0,46 ± 0,05*
L-цитрулін (ммоль/мл)	13,95 ± 0,86	21,65 ± 1,43*	34,8 ± 2,65*	38,43 ± 2,75*
L-аргінін (ммоль/мл)	28,56 ± 1,42	23,6 ± 1,53*	12,9 ± 1,15*	9,65 ± 0,84*
Орнітин (ммоль/мл)	14,83 ± 1,27	11,3 ± 0,86*	8,5 ± 0,73*	6,45 ± 0,73*

Примітка: * різниця вірогідна p < 0,05.

Таблиця 2

Стан обміну амінокислоти орнітину у хворих на гастроантерогенез

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)
ОДК (нмоль/путресцину/мг білка · год)	0,62 ± 0,05	2,73 ± 0,16*	3,88 ± 0,22*	4,87 ± 0,27*
Путресцин (нмоль/мг білка)	1,54 ± 0,16	2,73 ± 1,17*	4,15 ± 0,62*	6,94 ± 0,43*
Спермідін (нмоль/мг білка)	6,32 ± 0,74	9,37 ± 0,83*	13,80 ± 1,16*	15,73 ± 1,25*
Спермін (нмоль/мг білка)	3,15 ± 0,23	2,10 ± 0,16*	1,87 ± 0,12*	1,63 ± 0,08*

Примітка: * різниця вірогідна p < 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати вивчення стану NO-синтазної окиснювальної системи виявили зростання у хворих пацієнтів на аденокарциному шлунка вмісту в сироватці крові аміаку, нітритів, нітратів, нітрозотіолів, L-цитруліну, активності ферментів eNOS і iNOS, на фоні зниження L-аргінину і орнітину. В усіх випадках спостерігалось підвищення метгемоглобіну в цільній крові. В більшості випадків динамічні зміни досліджуваних параметрів NO-синтазної окиснювальної системи мали тісний зв'язок із стадією розвитку патологічного процесу (табл. 1). В усіх хворих на рак шлунка підвищувався метгемоглобін на – 7.1%, 12.87% і 24.07%; аміак – на 80.8%, 121.4% і 178.09%; нітриди на – 32.49%, 88.4% і 110.3%, нітрати на – 33.64%, 82.14% і 141.8%; S-нітрозотіоли на 72.7%, 281.8% і 322.7%; L-цитрулін на – 55.19%, 149.46% і 175.48% і знижувались L-аргінін на – 17.37%, 54.94% і 66.2%; орнітин на – 23.81%, 42.69% і 56.5%, відповідно при другій, третій і четвертій стадії розвитку пухлинного процесу. На цьому фоні активність ендотеліальної NOS і індукційної NOS підвищувались: e NOS на 29.8%, 56.14% і 71.9%; i NOS на – 38.9%, 80.9% і 119.04%, відповідно при другій, третій і четвертій стадії розвитку пухлинного процесу.

Результати досліджень NO-синтазної окиснювальної системи у хворих на РШ показали наявність ендогенної інтоксикації, порушення процесів пов'язаних з утилізацією аміаку та розвитком вільнорадикальних процесів, які при тривалій дії формують

молекулярну мембранну патологію. Аналіз динаміки оціночних показників свідчить про активацію оксидативних процесів, які поєднані з підвищенням в організмі хворих РШ великої кількості вільних радикалів, перекисів, гідроперекисів, оксиду азоту, пероксинітриду і ін. активних форм кисню. Активізація NO-синтазної окиснювальної системи у хворих на РШ супроводжувалась нітрозилуванням тіолвміщуючих білків, що приводило до зростання в сироватці S-нітрозотіолов та пригнічення резервів системи антирадикального, антиперекисного захисту.

Виснаження антиоксидантної системи у хворих на РШ підкріплювалось підвищенням метгемоглобіну в 4.3, 7.7 і 14.5 рази, відповідно при другій, третій і четвертій стадії РШ.

Вивчення стану NO-синтазної окиснювальної системи показало підвищення вмісту в сироватці крові метаболітів обміну оксиду азоту. Комплексна оцінка показала значну активацію цієї системи та накопичення токсичних продуктів у порівнянні з умовно-здоровою групою в усіх практично випадках більше ніж на 100%. Ці результати підтверджувались високими рівнями нітритів, нітратів, S-нітрозотіолу, аміаку. Так, нітриди, нітрати, S-нітрозотіол перевищували аналогічні показники умовно-здорової групи відповідно в 2.1, 2.4 і 4.3 рази при IV стадії канцерогенезу. Динаміка метаболітів обміну NO та накопичення аміаку і метгемоглобіну вказують на розвиток ендотоксемії у хворих з гастроантерогенезом. Ступінь ендогенної інтоксикації тісно поєднаний із стадією

пухлинного росту і тяжкістю перебігу хвороби та рівнем накопичення аміаку і Met Hb. Особливо високі рівні аміаку відмічались при III і IV стадії пухлинного росту, що може свідчити про порушення метаболізму, системи травлення, так і процесів пов'язаних з механізмами його детоксикації в умовах РШ.

Аналіз вмісту в плазмі L-цитруліну і L-аргініну виявив, що у хворих на РШ відмічалось підвищення L-цитруліну і зниження L-аргініну. Така динаміка може бути пов'язана з активацією процесів окиснення субстрату L-аргініну в L-цитрулін ферментом NOS і підтверджує підвищення продукції NO і активності NO-синтази. Поряд з тим, при РШ у хворих була в плазмі крові знижена амінокислота орнітин, який є продуктом метаболізму аргініну. Тому, зменшення вмісту в плазмі крові орнітину, можливо пов'язано з високою активністю ферменту орнітиндекарбоксілази (ОДК), що приводить до утворення поліамінів.

Результати обміну амінокислоти орнітину у хворих на РШ виявило підвищення активності ферменту декарбоксілювання орнітину – орнітиндекарбоксілази, і вмісту в плазмі крові путресцину, спермідину і зменшення сперміну (табл. 2). Так, активність ОДК підвищувалась в 4.4, 6.25 і 7.85 рази, відповідно при II, III і IV стадіях розвитку пухлинного процесу.

Путресцин підвищувався в плазмі крові у 1.77, 2.69 і 4.5 рази, спермідин у 1.48, 2.18 і 2.49 рази, відповідно при II, III і IV стадіях гастроантерогенезу. Найбільш високі рівні цих показників спостерігались при IV стадії захворювання. Слід відмітити, що на цьому фоні відмічалось зниження вмісту в плазмі крові сперміну. ОДК каталізує першу реакцію перетворення орнітину в путресцин. Індукція поліамінів на думку багатьох вчених визиває хвилю конформаційних змін в структурі макромолекул, та контролює проліферативну активність клітин і їх диференціювання. У клітинах в стані спокою активність ОДК дуже низька, але під впливом фізіологічних проліферативних стимулів, активність цього індукваного ферменту підвищується, що забезпечує перехід клітини із фази G у фазу S клітинного циклу. Було переконливо доказано, що ендотоксини, АФК, канцерогени, деякі онкогени визивають в клітині різке підвищення ОДК, яка в цих умовах функціонує як онкоген [18]. Індуктором активності даного ферменту, може бути оксид азоту, нітрозотіоли, пероксинітрокарбонат, які в значній мірі накопичуються у хворих при РШ. Висловлюється точка зору, що у трансформованих клітинах, які втратили контроль з боку фактора росту, ОДК займає центральне місце у взаємодіючих сигнальних шляхах багатьох онкогенів [19]. В останній час було встановлено функціональний зв'язок між індукцією ОДК і протеїнкіназою С. Специфічна роль ОДК в промоції пухлинного росту була продемонстрована нещодавно на трансгенних мишах, які починають експресувати високу активність ОДК на

12^й день після народження [16]. В клініці аномально висока активність ОДК була виявлена при передпухлинних змінах слизової оболонки стравоходу [17, 19.] і товстого кишечника [13]. За даними деяких авторів [15] активність ОДК ступінчато підвищується в слизовій оболонці шлунка при патологічному процесі, що призводить до передпухлинним змінам раку. Проте дослідники відмічають, що у деяких пацієнтів ОДК при атрофічному гастриті, була ж такою високою, як і при передпухлинній патології, коли процес промоції гастроантерогенезу стає очевидним. Це вказує, що показники високої активності ОДК при атрофічному гастриті можуть служити раннім біохімічним маркером процесу промоції гастроантерогенезу, що передують морфологічним передпухлинним змінам слизової оболонки шлунка. В опитах *in vivo* при експериментальному канцерогенезі конститутивна суперекспресія ОДК в тканинах-мішенях спостерігається при впливі промоторів пухлинного росту, які використовуються після введення тваринам ініціюючої дози канцерогенів. Механізм конститутивної суперекспресії ОДК вивчено недостатньо і залежить можливо, від кооперативної дії цілого ряду факторів. Не виключено, що активація транскрипції гена ОДК як і гена індукцибельної NO-синтази, здійснюється під впливом транскрипційного фактора NK-κB. Як відомо, білки сімейства NK-κB приймають участь в контролі клітинної проліферації [1], до якої ОДК має саме безпосереднє відношення. Доказано, що в культурі клітин і активність фактора NK-κB і експресія ОДК стимулюються вільними радикалами, а блокуються антиоксидантами [20]. Таким чином, результати свідчать, що у хворих на РШ активуються вільнорадикальні процеси, NO-синтазна окиснювальна система і орнітиндекарбоксілазна активність, що виступає патогенетичним фактором розвитку гастроантерогенезу.

Висновки. Таким чином, вивчення NO-синтазної окиснювальної системи у хворих на аденокарциному шлунка виявило активацію вільнорадикальних процесів, накопичення великої кількості реактивних молекул, виснаження антиоксидантної системи, які формують молекулярну мембранну вільнорадикальну патологію, прогностичним показником якої може бути рівень метгемоглобіну в крові. Вміст метгемоглобіну в крові і аміаку в сироватці крові мають високий рівень кореляції з тяжкістю перебігу захворювання і віддзеркалюють ступінь ендогенної інтоксикації. Наявність низьких рівнів орнітину у плазмі крові, можливо є прогностичним критерієм ранньої діагностики пухлин ШКТ, а його низький вміст може бути пов'язаний з високою активністю ферменту орнітиндекарбоксілази.

Перспективи подальших досліджень. У подальшій роботі ми плануємо дослідження нейромедіаторного обміну у хворих на гастроантерогенез.

Література

1. Букин Ю. В. Природные антиоксиданты в профилактике рака желудка. / Ю. В. Букин // Врач. – 1997. – №5. – С. 29-32.
2. Ванин А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вестник РАМН. – 2000. – №4. – С. 3-5.
3. Васильева Е. М. Влияние системы L-аргина NO на активность AT-Фаз и ПОЛ эритроцитов / Е. М. Васильева, М. И. Баканов, Х. М. Марков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, №9. – С. 321-323.

4. Дзюцьева Л. Х. Экспериментальное изучение влияния нитрита натрия на основные процессы мочеобразования, протеинурию и содержание метгемоглобина / Л. Х. Дзюцьева, Е. Г. Козаева, И. Г. Джиоев // Вестник международной академии экологии и безопасности жизнедеятельности. – 2010. – Т. 15, №2. – С. 80-83.
5. Зорькин А. А. Динамика свободных аминокислот и кортикостерона в тканях печени и миокарда крыс при комбинированной ожогово-лучевой травме / А. А. Зорькин, Б. М. Курцев, А. П. Довганский // Метаболические процессы при некоторых экстремальных состояниях. – 1985. – С. 3-24.
6. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С. Камышников. – Минск : 2003. Т. 1. – С. 409-412.
7. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С. Камышников. – Минск : 2003. – Т. 2. – С. 307-309.
8. Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина / М. С. Кушаковский. – Л.: Медицина, 1968. – 325 с.
9. Стентон Г. Медико-биологическая статистика / Г. Стентон; [пер. с англ.] – М.: Практика, 1998. – 459 с.
10. Хронический гастрит / [Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П.]. – Амстердам : Академический медицинский центр Амстердама, 1993. – 362 с.
11. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / [В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Ю. Е. Охотин, Н. С. Косицын]. – М.: Наука, 1998. – 156 с.
12. Цыганенко О. И. Гигиеническая оценка мяса свиней, получавших повышенные количества нитратов / О. И. Цыганенко, Г. А. Хмельницкий, А. Бокор [и др.] // Вопросы питания. – 1991. – №6. – С. 47-49.
13. Arrigo A. P. Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases / A. P. Arrigo, C. Kretz-Remy. – Saint Lucia. London: OICA International, 1998. – Chapter 7. – P. 181-223.
14. Clifford A. Role of ornithine decarboxylase in epidermal tumorigenesis. / A. Clifford, D. Morgan, S. Yuspa [et al.] // Cancer Res. – 1995. – Vol. 55. – P. 1680-1686.
15. Luk G. D. Ornithine Decarboxylase as a Biologic Marker in Familial Colonic Polyposis / G. D. Luk, S. B. Baylin // New Engl. Med. J. – 1984. – Vol. 331. – P. 80-83.
16. Munoz E. Tax Induces Nuclear Translocation of NF-KB through Dissociation of Cytoplasmic Complexes Containing p100 or p100 but Does Not Induce Degradation of IKBoL/MAD3 / E. Munoz, G. Courtois, P. Veschambre [et al.] // J. Virol. – 1994. – Vol. 68. – P. 8035-8044.
17. O'Brien T. G. Ornithine decarboxylase overexpression is a sufficient condition for tumor promotion in mouse skin. / T. G. O'Brien, L. C. Megosh, G. Gilliard, A. Peralta Soler // Cancer Res. – 1997. – Vol. 57. – P. 2630-2637.
18. Pegg A. Ornithine decarboxylase as a target for chemoprevention. / A. Pegg, L. M. Shantz, C. S. Coleman // J. Cell. Biochem. – 1995. – Vol. 22. – P. 132-138.
19. Shantz L. M., Pegg A. Overproduction of ornithine decarboxylase caused by relief of translational repression is associated with neoplastic transformation. / L. M. Shantz, A. Pegg // Cancer Res. – 1994. – Vol. 54. – P. 2313-2316.
20. Spitsin S. V. Characterization and functional analysis of the human inducible nitric oxide synthase gene promoter. / S. V. Spitsin, H. Koprowski, F. N. Michaels // Mol. Medicine. – 1996. – Vol. 2. – P. 226-235.

УДК 577. 122. 34:546. 172. 6:616. 33-006. 6-037

ОСОБЛИВОСТІ NO-СИНТАЗНОЇ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ТА СТАНУ ОБМІНУ АМІНОКИСЛОТИ L-АРГІНІНУ У ХВОРИХ ГАСТРОКАНЦЕРОГЕНЕЗОМ І ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Васильєва І. М., Шевченко О. О., Вінник Ю. О., Жуков В. І., Поліщук Т. В.

Резюме. Досліджено стан окиснювальної NO-синтазної системи у хворих гастроантерогенезом та деяких метаболітів обміну амінокислоти L-аргініну і їх прогностичне значення. Результати вивчення стану NO-синтазної окиснювальної системи виявили зростання у хворих пацієнтів на аденокарциному шлунка вмісту в сироватці крові аміаку, нітриту, нітратів, нітрозотіолів, L-цитруліну, активності ферментів eNOS і iNOS, на фоні зниження L-аргініну і орнітину. Результати обміну амінокислоти орнітину у хворих на РШ виявило підвищення активності ферменту декарбоксілювання орнітину – орнітиндекарбоксілази, і вмісту в плазмі крові путресцину, спермидину і зменшення сперміну.

Ключові слова: NO-снтаза, L-аргінін, амінокислота, гастроантерогенез.

УДК 577. 122. 34:546. 172. 6:616. 33-006. 6-037

ОСОБЕННОСТИ NO-СИНТАЗНОЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И СОСТОЯНИЯ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТЫ L-АРГИНИНА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОКАНЦЕРОГЕНЕЗОМ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Васильева И. М., Шевченко Е. А., Винник Ю. А., Жуков В. И., Полищук Т. В.

Резюме. Исследовано состояние окислительной NO-синтазной системы у больных гастроантерогенезом и некоторых метаболитов обмена аминокислоты L-аргинина и их прогностическое значение. Результаты изучения состояния NO-синтазной окислительной системы обнаружили рост у больных пациентов с аденокарциномой желудка содержания в сыворотке крови аммиака, нитритов, нитратов, нитрозотиолов, L-цитруллина, активности ферментов eNOS и iNOS, на фоне снижения L-аргинина и орнитина. Результаты обмена аминокислоты орнитина у больных РС выявили повышение активности фермента декарбоксиирования орнитина – орнитиндекарбоксиилазы, и содержания в плазме крови путресцина, спермидина и уменьшение спермина.

Ключевые слова: NO-синтаза, L-аргинин, аминокислота, гастроантерогенез.

UDC 577. 122. 34:546. 172. 6:616. 33-006. 6-037

Features of NO-Synthase Oxidative System and State of L-Arginine Metabolism in Patients with Gastrocancerogenesis and their Prognostic Significance

Vasylyeva I. M., Shevchenko E. A., Vynnik Yu. A., Zhukov V. I., Polishchuk T. V.

Abstract. NO-synthase oxidative system plays a universal role of many physiological functions of the cardiovascular, central nervous, immune, muscular, respiratory, digestive systems. NO is responsible for vascular tone, intercellular communication, modulation of neurotransmission, immune toxicity level, the secretion of hormones, neurotransmitters, providing current conditions of physiological hemostasis. An increase in reactive oxygen species (ROS) quantity in the cell can transform effects of NO from protective into cytotoxic. It can occur not only due to induction of NO-synthase by endotoxins, but also lack of thiols in cells and elevation of ROS that can lead to decrease in protein nitrosylation. Features of NO-synthase oxidative system and some metabolites of L-arginine metabolism in patients with gastrocancerogenesis and their prognostic significance were studied. Sixty one patients with gastric adenocarcinoma between the ages of 43 to 68 years, who were treated at the Kharkov Regional Oncologic Center, underwent clinical examination. The second stage of gastrocancerogenesis was established in 19 patients (11 males, 8 females), the third stage in 22 patients (13 males, 9 females), the fourth stage in 20 patients (9 males, 11 females) using clinical, laboratory, instrumental and histo-morphological methods. The control comparative group consisted of healthy individuals between the ages of 45 to 65 years (8 males, 6 females). All investigations were performed in the first day after admission of patients to the pathogenetic therapy. The program of investigation included the study of NO-synthase oxidative system and metabolism of L-arginine metabolites. Derivatives of nitric acid oxidation products – nitrites, nitrates, S-nitrosothiols and activity of eNOS and iNOS were determined in the blood serum of both patients and healthy individuals. The state of oxidative NO-synthase system and some metabolites of L-arginine metabolism and their prognostic significance were studied in patients with gastrocancerogenesis. The results of studying the state of NO-synthase oxidative system showed increase in serum ammonia, nitrites, nitrates, S-nitrosothiols, L-citrulline, activity of eNOS and iNOS with decrease in L-arginine and ornithine levels in patients with gastric adenocarcinoma. Patients with gastric cancer had increased activity of the enzyme of ornithine decarboxylation – ornithine decarboxylase and decrease in plasma putrescine, spermidine and spermine levels. The study of NO-synthase oxidative system showed the elevation of NO metabolites in blood serum. Activation of this system and accumulation of toxic products were observed in almost all cases in patients on more than 100% compared to control group. Such results were confirmed by high levels of nitrites, nitrates, S-nitrosothiols and ammonia. The concentration of nitrites, nitrates, S-nitrosothiols in patients with IV stage of gastrocancerogenesis was correspondingly 2.1, 2.4 and 4.3 times higher compared to control group. Results confirmed that patients with gastric cancer had activated free radical processes, activated NO-synthase oxidative system and increased activity of ornithine decarboxylase that can be considered as an important pathogenetic factor of gastrocancerogenesis development. The study of NO-synthase oxidative system in patients with gastric adenocarcinoma revealed an activation of free radical processes, accumulation of high amount of reactionable molecules, depression of antioxidant system, which prognostic index can be the level of methemoglobin in blood. The content of hemoglobin in blood and ammonia in blood serum has the high correlation level with the severity of the disease and it reflects the stage of endogenous intoxication. The presence of low ornithine level in blood plasma may serve as a prognostic criterion of early diagnostic of gastro-intestinal tract tumors and its low level is observed due to decreased activity of ornithine decarboxylase.

Keywords: NO-synthase, L-arginine, amino acid, gastrocancerogenesis.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 3. 06. 2014 р.