

REFERENCES

- Centers for Diseases Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Vital Statistics Report. Moscow: 2013; 61(04). Available at: www. Peroch.en/aword
- Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2015. Available at: www. goldcopd.org.
- Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B., Vermeire P.A., Buist A.S., Thun M.J. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27(1): 188—207.
- Raherison C., Girodet P.-O. Epidemiology of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18: 213.
- Incidence of working age in Russian in 2013. Statistical materials. Part 7. Moscow; 2014. Available at: http: www.gks.ru (in Russian)
- Blanc P.D., Iribaren C., Trupin L., Earnest G., Katz P.P., Balmes J. Occupational Exposures the Risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax.* 2009; 64: 6—12.
- Diaz-Guzman E., Aryal S., Mannino D.M. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Clin. Chest Med.* 2012; 33(4): 625—36.
- Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35: 17—27.
- Meredith S.K., Taylor V.M., McDonald J.C. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br. J. Ind. Med.* 1991; 48(5): 292—8.
- Seaton A. Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Disease. *Thorax.* 1991; 46(8): 548—50.
- Balmes J., Becklake M., Blanc P., Henneberger P., Kreiss K., Mapp C. et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 167(5): 787—97.
- Bakke P.S., Baste V., Hanoa R., Gulsvik A. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax.* 1991; 46(12): 863—70.
- Becklake M.R. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140(3 Pt 2): S85—91.
- Xu X., Christiani D.C., Dockery D.W., Wang L. Exposure-response relationships between occupational exposures and chronic respiratory illness: a community-based study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146(2): 413—8.
- Viegi G., Di Pede C. Chronic obstructive lung diseases and occupational exposure. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2002, 2(2): 115—21.
- Bergdahl I.A., Torén K., Eriksson K., Hedlund U., Nilsson T., Floidin R. et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur. Respir. J.* 2004; 23(3): 402—6.
- Meldrum M., Rawbone R., Curran A.D., Fishwick D. The role of occupation in the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Occup. Environ. Med.* 2005, 62(4): 212—4.
- Bang K.M., Syamlal G., Mazurek J.M., Wassell J.T. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence among nonsmokers by occupation in the United States. *J. Occup. Environ. Med.* 2013; 55: 1021—6.
- Hoffman E.A., Ahmed F.S., Baumhauer H., Budoff M., Carr J.J., Kronmal R. et al. Variation in the percentage of emphysema-like lung in a healthy nonsmoking multiethnic sample. The MESA lung study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11: 898—907.
- Mravittles M., Ferrer M., Pont A., Luis Viejo J., Fernando Masa J., Gabriel R. et al. Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study. Focus on previous diagnosis and never smokers. *Respir. Med.* 2005; 99: 985—95.
- Blanc P.D., Eisner M.D., Balmes J.R., Trupin L., Yelin E.H., Katz P.P. Exposure to vapors, gas, dust, or fumes: assessment by a single survey item compared to a detailed exposure battery and a job exposure matrix. *Am. J. Ind. Med.* 2005; 48: 110—7.
- Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gudmundsson G., Welte T., Nizankowska-Mogilnicka E. et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011; 139: 752—63.
- Belhadji Z., Kandouci C., Kandouci B.A., Faiza Belmokhtar. Changes in ventilator and haemodynamic parameters during exposure to ultrafine particles in a manufacturing farm machinery. *Occup. Environ. Med.* 2014; 71: A72—3.
- Toren K., Jarvholm B. Effect of occupational exposure to vapors, gases, dusts, and fumes on COPD mortality risk among Swedish construction workers. *Chest.* 2014; 145: 992—7.
- Faisal M., Chelluri P.E., Singaraju S. et al. Environmental and occupational respiratory diseases Spirometric abnormalities in nonsmoking bus drivers of hyderabad. *World Allergy Organ. J.* 2013; 6: 61.
- Minov J., Karadzinska-Bislimovska K., Tutkun E. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smoking female workers exposed to cotton dust. *Malays. J. Med. Sci.* 2014; 7: 316—22.
- Koh D.H., Kim J.I., Kim K.H., Yoo S.W. The relationship between welding fume exposure and chronic obstructive pulmonary disease in shipyard welders in Korea. *Occup. Environ. Med.* 2014; 71 (Suppl. 1): A46—9.
- Dodd J., Patel B. COPD genetics and epidemiology. In: Maskell N., Millar A., eds. *Respiratory Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2009: 90—1.
- Vasil'eva O.S., Zhestkov A.V. Chronic obstructive pulmonary disease caused by unfavorable occupational factors. In: Chuchalin A.G., ed. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh]*. Moscow: Atmosfera; 2008: 49—61. (in Russian)
- Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and related diseases. *Pul'monologiya.* 2008; 2: 5—14. (in Russian)
- Mazitova N.N. Occupational factors and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2011; 9 (3): 5—12. (in Russian)
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N. et al. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society. *Pul'monologiya.* 2014; 3: 15—36. (in Russian)

Поступила 30.03.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.327.2-006.04-085.849.1-06:616-002]-074

Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Гусарева М.А., Розенко Л.Я.

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ РАДИАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИИ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: Козлова Лариса Степановна, канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей. E-mail: super.gormon@yandex.gu

♦ Трипсиноподобные протеиназы и их ингибиторы являются обязательными участниками воспалительных процессов, в том числе и тех, которые развиваются после дистанционной гамма-терапии (ДГТ) при лечении онкологических заболеваний.

В плазме крови 59 больных раком носоглотки (T1-4N0-3M0) исследовали состояние протеиназ трипсинового типа серинового ряда, кининовой системы и универсальных ингибиторов спектрофотометрическими кинетическими методами в динамике ДГТ. Результаты сравнивали с данными, полученными до лечения (фон).

Обнаружено сочетание восстановительных явлений с регрессивными, находящимися в зависимости от поглощенной энергии и времени, прошедшего после облучения. Несмотря на успешное лечение злокачественного новообразования, в плазме крови больных не наблюдалось восстановления белкового равновесия. Это препятствовало своевременному

включению эндогенных противовоспалительных механизмов, значительно увеличивало сроки выздоровления при наличии радиационных осложнений воспалительного характера.

При ДГТ рака носоглотки реологические нарушения и воспалительные проявления обусловлены разбалансировкой взаимодействия протеиназ и ингибиторов. Осложнения выражались в прогрессировании локального воспаления, а также в отрицательной динамике показателей активности сериновых протеиназ, серпинов крови и коэффициентов их взаимодействия в течение всего периода наблюдения. Динамика показателей позволяла выявлять наличие локально-го воспаления уже после I этапа лечения, что способствовало индивидуализации терапии в ранние сроки.

Ключевые слова: рак носоглотки; дистанционная гамма-терапия; осложнения; трипсиноподобные протеиназы; ингибиторы.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21 (5): 26—30.

Frantsiyanz E.M., Kozlova L.S., Gusareva M.A., Rosenko L.Ya.

ABOUT THE MECHANISMS OF RADIATION COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH NASOPHARYNX CANCER

The Rostov oncological research institute of Minzdrav of Russia, Rostov-on-Don, Russia

♦ The trypsin-like proteinases and their inhibitors are required participants of inflammatory processes, including those developing after remote gamma-therapy under treatment of oncological diseases. The sample included 59 patients with nasopharynx cancer (T1-4N0-3M0). The assays of blood plasma were taken to analyze state of proteinases of trypsin type of serine group, kinin system and universal inhibitors. The spectrophotometric kinetic techniques in dynamics of remote gamma-therapy. The results were compared with data obtained before the treatment (background). The analysis established combination of regenerative and regressive occurrences depending on absorbed energy and time passed after irradiation. Despite successful treatment of malignant neoplasm, no restoration of protein balance was observed in blood plasma of patients. This situation inhibited timely activation of anti-inflammatory mechanisms and significantly increased period of recovery in case of occurrence of radiation complications of inflammatory character. Under remote gamma-therapy of nasopharynx cancer, rheological disorders and inflammatory manifestations are conditioned by unbalance of interaction of proteinases and inhibitors. The complications manifested in progression of local inflammation and also in negative dynamics of indicators of activity of serine proteinases, serpins of blood and coefficients of their interaction during all period of monitoring. The dynamics of indicators permitted to detect occurrence of local inflammation already after first stage of treatment that facilitated individualization of therapy in early period.

Keywords: nasopharynx cancer; remote gamma-therapy; complication; trypsin-like proteinases; inhibitors.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21 (5): 26—30. (In Russ.)

For correspondence: Larisa Kozlova, MD, PhD. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Received: 24.03.14

Лечение онкологических заболеваний дистанционной гамма-терапией (ДГТ) сопровождаются радиационными повреждениями и воспалительная реакция, которая включает фагоцитоз и высокую активность гидролитических ферментов, благодаря чему некротические массы рассасываются. При воспалении обязательная активация систем ограниченного протеолиза, особенно протеиназ трипсинового типа, в том числе кининовой системы, предполагает усложнение отношений взаимодействия протеиназ и их конкурентного взаимодействия [1—3]. Перечень трипсиноподобных протеиназ включает трипсин, химотрипсин, активаторы плазминогена, плазмин, тромбин, калликреин (К), эластазу, большинство факторов свертывания, некоторые белки системы комплемента, факторы роста и др. Калликреин-кининовая система (ККС) является ведущей регуляторной системой ограниченного протеолиза, обеспечивающей срочную защитную реакцию, ответственной за состояние гистогематических барьеров, реологии крови [1, 4]. Ингибиторный потенциал крови представлен по крайней мере восемью белками: среди них особое значение для клиники имеют α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 -ПИ), α_2 -макрглобулин (α_2 -МГ), антитромбин III, α_2 -антиплазмин и С1-инактиватор. Наибольший интерес, на наш взгляд, представляют α_1 -ПИ и α_2 -МГ, так как α_1 -ПИ — главный антипротеолитический фактор плазмы крови, а α_2 -МГ является санирующим белком. Универсальный ингибитор α_2 -МГ в силу особенностей своего антипротеолитического действия α_2 -МГ отличается широкой специфичностью и тормозит активность протеиназ всех классов: сериновых, карбоксильных, тилоловых и металлопротеиназ, обнаруживая большее сродство к калликреину [4]. α_1 -ПИ играет важную роль в развитии противоопухолевого сопротивления организма и обеспечивает 90% ингибиторной емкости крови, физиологическое значение имеет торможение этим ингибитором протеиназ лейкоцитов [3, 5]. Взаимодействие

α_1 -ПИ с протеиназами гранулоцитов происходит мгновенно, образовавшийся комплекс очень трудно диссоциирует, вследствие чего ингибитор полностью теряет активность. Оба ингибитора являются острофазными белками и могут быть использованы в диагностических и прогностических целях.

Цель настоящего исследования — изучение взаимодействия трипсиноподобных протеиназ между собой и с ингибиторами в плазме крови больных раком носоглотки в ходе ДГТ.

Материал и методы

Исследована плазма крови 59 больных с диагнозом рака носоглотки (T1-4N0-3M0), поступивших в отделение лучевой терапии РНИОИ. Все больные получали ДГТ на аппарате АГАТ-Р на зону первичного очага дважды в день с интервалом между фракциями 5 ч (по 1,5 Гр). На лимфоузлы шеи прямым полем с блоком на гортань лучевое лечение проводилось по 2,4 Гр за фракцию, до СОД 26 изоГр (ВДФ 44 Ед). Затем следовал запланированный перерыв 1 нед, который мог быть увеличен в зависимости от состояния больного. II этап лечения: на первичный очаг дважды в день по 1,3 Гр с интервалом между сеансами 5 ч (РОД 2,4 Гр) до СОД 64 изоГр (ВДФ 106 Ед). На лимфоузлы шеи прямым полем с блоком на гортань лучевое лечение проводилось по 2,4 Гр за фракцию до СОД 52 изоГр (ВДФ 88 Ед). Общая доза, полученная одним пациентом, в течение курса ДГТ составляла 64 изоГр.

Исследования проводили в динамике: до лечения (фон), после I этапа, перед II, сразу после II этапа лучевого лечения (окончание курса ДГТ), а также через 1 мес после выписки из стационара. Результаты сравнивали с данными, полученными при изучении плазмы крови 36 практически здоровых доноров, которые по возрастному-половому характеристикам совпадали с группой больных раком носоглотки. В цитратной плазме

крови определяли компоненты ККС: активность калликрейна (К), содержание прекаликрейна (ПК), активность карбоксипептидазы N (КОП), а также активность трипсиноподобных протеиназ (АТП), активность универсальных ингибиторов протеолиза α_1 -ПИ и α_2 -МГ [6]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

До начала лечения (фон) активация ККС плазмы крови по отношению к норме выражалась в повышении активности К в 2 раза, снижении содержания ПК почти в 2 раза, резком снижении активности КОП — в 2,8 раза (табл. 1). В плазме крови пациентов АТП и активность α_1 -ПИ были повышены в 1,9 и 1,5 раза соответственно, тогда как активность α_2 -МГ была резко снижена — в 4,3 раза. Наши результаты согласуются с данными об изменении состояния ККС, трипсиноподобных протеиназ и ингибиторов, общей активации протеолиза при онкологической патологии различной локализации, полученных ранее [2, 3]. При неопластическом процессе происходит блокирование или извращение активности эндогенных ферментов—гидролаз, осуществляющих гибель опухолевых клеток, ингибиторами, секретлируемыми самими клетками, что сокращает жизнеспособность ферментов и ослабляет индукцию апоптоза [4]. Известно, что эндогенные ингибиторы протеиназ способны подавлять миграцию клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [3, 7], это подтверждает важную роль α_1 -ПИ и α_2 -МГ в развитии противодействия организма злокачественной пролиферации.

Сразу по окончании I этапа ДГТ (см. табл. 1) обнаружено повышение активности К плазмы крови на 34% по сравнению с фоновыми данными, полученными до начала лечения, при небольшой тенденции к снижению содержания ПК. Мы считаем это естественным после воздействия гамма-излучения, поскольку ПК активировался поврежденными клетками через фактор Хагемана [1]. Снижение активности α_1 -ПИ в этот же срок, которое составляло 38,5% по отношению к фону, может служить косвенным доказательством его опухолевого происхождения до начала лечения.

Остальные показатели оставались практически без изменений. Приведенные лабораторные результаты согласовывались с клиническими наблюдениями и свидетельствовали о том, что ожидаемая перестройка метаболизма в организме больных, направленная на восстановление белкового равновесия в плазме крови под воздействием ДГТ, еще не началась во время I этапа лечения. После 1—3-недельного перерыва, перед началом II этапа ДГТ, радикальных изменений изучаемых систем в плазме крови пациентов не обнаружено. Практически эта же картина наблюдалась и после II этапа лечения (т.е. после окончания курса ДГТ; см. табл. 1). Единственное, что привлекало внимание, в плазме крови больных после II этапа лечения (окончание курса ДГТ) по сравнению с предыдущим сроком исследования наблюдалось умеренное, но достоверное повышение активности КОП (на 26,4%; $p < 0,01$). Последнее могло бы подтвердить положительный эффект ДГТ, но активность α_1 -ПИ оставалась на уровне нормы, α_2 -МГ — сохранялась низкой, а трипсиновых протеиназ (по АТП) — высокой (см. табл. 1). Все это свидетельствовало о том, что при традиционной ДГТ практически все изменения ферментов и ингибиторов плазмы крови оставались прежними, на уровне фона.

Через 1 мес после окончания стандартного курса ДГТ установлено, что в плазме крови больных наблюдалось повышение активности К на 78,8%, содержания ПК на 35%, АТП на 42,3% по отношению к периоду окончания лечения. Активность кининразрушающего фермента КОП снизилась еще в 3,2 раза, ингибиторов α_1 -ПИ и α_2 -МГ — на 16,7% ($p < 0,05$) и 64,4% соответственно по сравнению с периодом окончания курса ДГТ. Положительным моментом является повышение содержания ПК плазмы крови в этот срок, но данный факт является изолированным и не может служить доказательством восстановления нормальных функций изучаемых ферментов, поскольку все остальные показатели были далеки от нормы и сохраняли патологический баланс между собой. Ни один из вспомогательных коэффициентов соотношения не изменился в лучшую сторону, наоборот, дисбаланс парных показателей усилился (табл. 2), запас ПК был полностью истощен, что рассматривалось как свидетельство хронизации осложнения воспалительного характера.

Эффективность ДГТ в лечении онкологических заболеваний неоднократно доказана [8—10] и является основным методом лечения опухолей носоглотки в связи с особенностями их локализации, распространенности и морфологического строения. Однако осложнения, связанные с радиохимической реакцией организма, наряду с успешным лечением злокачественных новообразований постоянно имеют место.

Используя ДГТ в лечении рака носоглотки, мы ожидали если не нормализации, то хотя бы положительной динамики исследуемых показателей, поскольку было наличие клиническое улучшение: размер опухолей объективно уменьшался. Однако в ходе всего курса ДГТ и после его окончания наряду с наблюдаемым положительным терапевтическим эффектом фоновые изменения изучаемых показателей в плазме крови сохранялись и усиливались, что подтверждало глубокие изменения белкового метаболизма при наличии воспалительного процесса в облученной ткани (см. табл. 1). Очевидно, что АТП, ККС и ингибиторы реагировали не только на развивающуюся неоплазму, но и на побочный эффект ДГТ — радиационное поражение тканей. Известно, что ККС ткани активируется в условиях ацидоза и вовлекается в процессы воспаления, это отражается на взаимодействии белков крови и состоянии ее клеток, а также сосудистого эндотелия [1]. Клиническое улучшение состояния больных протекало на фоне хорошо выраженной ранней лучевой реакции у всех пациентов. Активация ККС в плазме крови больных в этот период оставалась несбалансированной: коэффициент ПК/К=1,1 против 8,1 у доноров и 2,1 до лечения, а КОП/К=1319 против 50,7 у доноров и 282 до лечения (см. табл. 2). Коэффициент ПК/К достоверно снижался в течение всей ДГТ и после проведенного лечения, т.е. звено ПК—К кининовой системы плазмы крови больных было истощено постоянной активацией ПК с образованием калликрейна при подавлении его синтеза (см. табл. 2). Избыточная активация ККС на всех этапах лучевого лечения (см. табл. 1) могла, как известно, индуцировать хемотаксис нейтрофилов, стимулировать в них окислительные процессы, освобождать факторы роста [1]. Ситуацию усугубляла низкая активность КОП при высокой активности К, коэффициент баланса К/КОП возрастал в десятки раз по сравнению с таковым у доноров (см. табл. 2). Следствием повышенной активности калликрейна при сниженной активности карбоксипептидазы N являлась гиперпродукция брадикинина, расширяющего артериолы и капилляры, повышающего проницаемость микрососудов, активирующего систему простагландинов, фибринолиза и др. Считаются важ-

Таблица 1. Трипсиноподобные протеиназы, ККС и ингибиторы плазмы крови больных раком носоглотки при ДГТ

Исследуемый показатель	Здоровые доноры	До лечения (фон)	После I этапа лечения	До II этапа лечения	После II этапа лечения	Через 1 мес после лечения
К, мед/мл	42,38 ± 3,3	83,67 ± 5,7*	112,1 ± 5,2***	96,29 ± 4,3*	102,6 ± 4,5***	183,4 ± 7,6***
ПК, мед/мл	342,0 ± 14,1	176,3 ± 8,2*	159,9 ± 7,1*	153,9 ± 7,6*	153,6 ± 7,4*	207,3 ± 7,2***
КОП, мкМ/мл	0,836 ± 0,01	0,297 ± 0,02*	0,324 ± 0,01*	0,356 ± 0,03*	0,450 ± 0,01***	0,139 ± 0,01***
АТП, мЭЕ/мл	323,4 ± 17,2	617,4 ± 25,9*	528,7 ± 21,4*	579,4 ± 23,7	598,8 ± 24,1*	852,0 ± 3,6***
α ₁ -ПИ, ИЕ/мл	24,52 ± 1,1	36,27 ± 1,6*	26,18 ± 1,3**	29,41 ± 1,5	24,32 ± 1,2***	20,86 ± 1,2***
α ₂ -МГ, ИЕ/мл	4,614 ± 0,1	1,082 ± 0,05*	1,202 ± 0,05*	1,106 ± 0,1*	1,236 ± 0,1*	0,752 ± 0,1***

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочками обозначена достоверность различий при $p < 0,01$: * — по сравнению с донорами, ** — по отношению к предыдущему сроку исследования, *** — по отношению к периоду до лечения.

Таблица 2. Коэффициенты баланса взаимосвязанных показателей плазмы крови больных раком носоглотки в динамике ДГТ

Коэффициент	Здоровые доноры	До лечения (фон)	После I этапа лечения	До II этапа лечения	После II этапа лечения	Через 1 мес после лечения
АТП/К	7,6 ± 0,3	7,4 ± 0,3*	4,7 ± 0,2***	6,0 ± 0,3	5,2 ± 0,2***	4,7 ± 0,3***
ПК/К	8,1 ± 0,4	2,1 ± 0,1*	1,4 ± 1,4***	1,6 ± 0,1***	1,5 ± 0,1***	1,1 ± 0,1***
К/КОП	50,7 ± 4,6	282 ± 11,3*	346 ± 15,1***	271 ± 11,3***	228 ± 8,7*	1319 ± 51,2***
К/α ₂ -МГ	9,2 ± 0,7	77,3 ± 3,1*	93,3 ± 4,1***	87,1 ± 3,1*	83 ± 3,04***	244 ± 9,1***
АТП/α ₁ -ПИ	13,2 ± 0,9	17,0 ± 0,8*	20,2 ± 0,8***	19,7 ± 0,8*	24,6 ± 0,8***	40,8 ± 2,2***

ными свойства кининов освобождать цитокины, фактор некроза опухоли и другие медиаторы, из которых многие, в том числе простагландины и лейкотриены, образуются в результате активации фосфолипазы A₂ кининами [1]. Однако для физиологической реализации этих функций в комплексе защитных реакций необходимы постоянный контроль кининообразования карбокси-пептидазами и ограничение активности кининогеназ ингибиторами, чего не наблюдалось при применении традиционной ДГТ, вызывавшей, помимо выраженного терапевтического эффекта, собственные осложнения. В генезе наблюдаемых воспалительных реакций трипсиновые протеиназы и ККС, что очевидно, принимали активное участие. Достоверное повышение активности КОП сразу после окончания лучевого лечения на 26,4% могло бы подтвердить его терапевтический эффект, но для этого потребовалось 2 этапа воздействия, да и само повышение оказалось нестойким — через 1 мес активность фермента снова снизилась в 3,2 раза по сравнению с периодом окончания ДГТ, что более чем в 2 раза ниже фоновых значений (см. табл. 1). При наблюдаемой степени разбалансировки ККС крови уже не в состоянии обеспечить мобилизацию защитно-приспособительных реакций адаптации и восстановления, скорее наоборот, она была вовлечена в процесс воспаления, усугубляя его. В развитии вторичной альтерации лизосомным ферментам нейтрофилов, макрофагов и контактной системе крови придается особое значение [1, 11]. Лабораторные исследования, несмотря на регрессию опухоли, подтверждали наличие осложнений воспалительного характера, это согласовывалось с клинической картиной и обосновывало необходимость дополнительного медикаментозного воздействия.

Повышенная проницаемость сосудов микроциркуляторного русла всегда усиливает экссудацию плазмы и миграцию клеток в межклеточное пространство, способствует высвобождению гидролитических ферментов из лизосом нейтрофилов и макрофагов, стимулирует в них окислительный метаболизм, а также процессы не только нормальной, но и злокачественной пролиферации [1, 2, 12]. Фоновое соотношение АТП/К перед ДГТ не отличалось от нормы за счет одновременного повышения обоих показателей (см. табл. 1, 2). Достоверно повышенная активность К, АТП и снижение коэффициента АТП/К,

установленные в плазме крови больных в ходе ДГТ и после ее окончания, являлись отражением процессов, происходивших в ткани, и свидетельством активного участия трипсиноподобных ферментов в клеточных и ферментативных взаимодействиях, направленных на разрушение межклеточного матрикса, миграцию и пролиферацию эндотелиальных и опухолевых клеток. В результате массивного освобождения кининов в ткани накапливаются токсичные окислы азота, усиливающие ацидоз и блокирующие активность ингибиторов [1, 4]. Это в сочетании с высокой активностью трипсиновых протеиназ и пониженной активностью ингибиторов подтверждало наличие в облученной ткани глубоких изменений, вызванных воспалением. Для лучевых поражений характерно чрезвычайно вялое течение репаративных процессов; лечение таких поражений всегда сопряжено со значительными трудностями, в числе прочего для активизации противовоспалительной реакции организма необходима и ее собственная достаточная антипротеолитическая активность.

Низкая антипротеолитическая емкость плазмы крови, установленная нами, не обеспечивала необходимого ограничения высокой активности трипсиновых протеиназ, что подтверждалось соответствующими коэффициентами их баланса (см. табл. 1, 2), и могла способствовать дальнейшему развитию осложнений воспалительного характера.

Подводя итог, можно заключить, что в процессе ДГТ (на фоне клинического улучшения) медиаторы воспаления, образующиеся как при первичной, так и при вторичной альтерации, вызывали экссудацию, чему предшествовали нарушение проницаемости сосудистой стенки, патология микроциркуляции и нарушения сердечно-сосудистой системы в целом [9]. Период выраженных клинических проявлений (воспаление и омертвление слизистых оболочек, возникновение пузырей, иногда формирование язв) у пациентов продолжался не менее 3—4 мес с момента появления. В плазме крови этих больных активность трипсиновых протеиназ, в том числе калликреина, держалась на высоком уровне в течение всего периода наблюдения при пониженной активности ингибиторов (см. табл. 1). Нарушения могли сохраняться и даже усиливаться при сопутствующем воспалении, это зафиксировано в результатах настоящей

го исследования. Основываясь на полученных данных, даже при успешном лечении рака носоглотки, приведенную картину считали неблагоприятной, поскольку отсутствие нормального баланса исследованных острофазных белков, сохранение протеолитической агрессии создавали опасность продолжения злокачественного процесса, это соответствовало объективным клиническим показателям и требовало дополнительной медикаментозной коррекции.

Таким образом, несмотря на успешное лечение злокачественного новообразования ДГТ, в плазме крови больных не наблюдалось восстановления равновесия фермент/фермент и фермент/ингибитор. Это значительно увеличивало сроки выздоровления, поскольку препятствовало своевременному включению эндогенной защитной реакции, сохраняя радиационные осложнения воспалительного характера, способствуя их переходу в хроническую форму. Можно предполагать, что непосредственное медикаментозное воздействие на компоненты изученных ферментных и ингибиторных систем в ходе ДГТ позволит восстановить физиологический баланс трипсиноподобных протеиназ и ККС с ингибиторами, что активизирует эндогенную защиту.

Выводы

1. Осложнения в виде прогрессирования локального воспаления в ходе ДГТ больных раком носоглотки находились в прямой зависимости от поглощенной энергии и времени, прошедшего после облучения. Состояние больных подтверждалось отрицательной динамикой активности трипсиноподобных протеиназ, ингибиторов крови и коэффициентов их взаимодействия в течение всего периода наблюдения даже при наличии клинического эффекта лечения опухоли.

2. Динамика исследованных показателей помогала выявлять локальное воспаление уже после 1 этапа лечения и прогнозировать его хронизацию (способную спровоцировать рецидив), что помогало индивидуализировать терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яровая Г.А. *Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор)*. Available at: http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163_r.htm (дата обращения 6.06.2008).
2. Fröhlich E. Proteasen in Malignomen. *DMW: Deutsche med. Wochenschr.* 2004; 129(8): 391—5.
3. Wolf K., Wu Y.I., Liu Y., Geiger J., Tam E., Overall C. et al. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. *Nat. Cell. Biol.* 2007; 9 (8): 893—904.
4. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Роль альфа-2-макроглобулина при онкологических заболеваниях. *Вопросы онкологии.* 2004; 50 (5): 515—9.
5. Оглоблина О.Г., Арефьева Т.И. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в инвазии злокачественных опухолей (обзор литературы). *Биохимия.* 1994; 59 (3): 340—52.
6. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы медицинской химии.* 1979; 25 (4): 494—500.
7. Капустина И.Н., Сидорова И.С. Межклеточное взаимодействие в васкуляризации и прогрессии опухолей. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2004; 2(2): 48—52.
8. Вальков М.Ю., Петелин Г.И., Мардынский Ю.С., Золотков А.Г., Кочергин В.В. Лучевая терапия в лечении больных местно-рас-

пространенным нерезектабельным раком желудка. *Российский онкологический журнал.* 2008; 3: 18—22.

9. Лучевая терапия рака. Последствия лучевой терапии. 2010. Available at: <http://www.medmax.ru/article200350120.htm> (дата обращения 17.12.2010).
10. Li Y., Chen L., Wang H., Zhang S., Liu S., Zhang J. et al. Efficacy of nasopharyngeal carcinoma after pushing away X amount knife fractionated radiotherapy. *Cancer Research and Clinic.* (Chinese). 2006; 18 (10): 672—3.
11. Brizel D.M., Dodge R.K., Clough R.W., Dewhirst M.W. Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother. Oncol.* 1999; 53 (2): 113—7.
12. Misra U.K., Pizzo S.V. Regulation of cytosolic phospholipase A2 activity in macrophages stimulated with receptor-recognized form of alpha 2-macroglobulin: role in mitogenesis and cell proliferation. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(6): 4069—78.
13. Sawabata N., Okumura M., Utsumi T., Inoue M., Shiono H., Minami M. et al. Circulating Tumor cells in peripheral blood caused by surgical manipulation of non-small-cell lung cancer: Pilot study using an immunocytology method. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 55 (5): 189—92.

REFERENCES

1. Yarovaya G.A. *Kallikrein-kinin system: new facts and concepts (review)*. 2008. Available at: http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163_r.htm (accessed 6 June 2008). (in Russian)
2. Fröhlich E. Proteasen in Malignomen. *DMW: Deutsche med. Wochenschr.* 2004; 129(8): 391—5.
3. Wolf K., Wu Y.I., Liu Y., Geiger J., Tam E., Overall C. et al. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. *Nat. Cell. Biol.* 2007; 9 (8): 893—904.
4. Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M. The role of alpha-2-macroglobuline in oncological diseases. *Voprosy onkologii.* 2004; 50 (5): 515—9. (in Russian)
5. Oglolina O.G., Arefeva T.I. The role of proteolytic enzymes and their inhibitors in invasion of malignant tumors (review of literature). *Biokhimiya.* 1994; 59 (3): 340—52. (in Russian)
6. Nartikova V.F., Paskhina T.S. The unified method of determination of activity of alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobuline in the human blood serum (plasma). *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1979; 25 (4): 494—500. (in Russian)
7. Kapustina I.N., Sidorova I.S. Intercellular interaction in vascularization and progression of tumors. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii.* 2004; 2(2): 48—52. (in Russian)
8. Val'kov M.Yu., Petelin G.I., Mardynskiy Yu.S., Zolotkov A.G., Kochergin V.V. Radiation therapy in treatment of patients having locally advanced unresectable stomach cancer. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal.* 2008; 3: 18—22. (in Russian)
9. Radiation therapy of cancer. Consequences of radiation therapy. 2010. Available at: <http://www.medmax.ru/article200350120.htm> (accessed 17 December 2010). (in Russian)
10. Li Y., Chen L., Wang H., Zhang S., Liu S., Zhang J. et al. Efficacy of nasopharyngeal carcinoma after pushing away X amount knife fractionated radiotherapy. *Cancer Research and Clinic.* (Chinese). 2006; 18 (10): 672—3.
11. Brizel D.M., Dodge R.K., Clough R.W., Dewhirst M.W. Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother. Oncol.* 1999; 53 (2): 113—7.
12. Misra U.K., Pizzo S.V. Regulation of cytosolic phospholipase A2 activity in macrophages stimulated with receptor-recognized form of alpha 2-macroglobulin: role in mitogenesis and cell proliferation. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(6): 4069—78.
13. Sawabata N., Okumura M., Utsumi T., Inoue M., Shiono H., Minami M. et al. Circulating Tumor cells in peripheral blood caused by surgical manipulation of non-small-cell lung cancer: Pilot study using an immunocytology method. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 55 (5): 189—92.

Поступила 24.03.14