

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

© Назарова А.А., Градыкина Ю.С., 2017  
УДК 577.151.6:616.831-006-074  
DOI:10.23888/HMJ20172192-198

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ КАТАЛАЗЫ  
ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

А.А. НАЗАРОВА, Ю.С. ГРАДЫКИНА

Нижегородская государственная медицинская академия,  
пл. Минина и Пожарского, 10/1, 603005, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

В статье представлены результаты определения активности одного из компонентов антиоксидантной защиты – каталазы крови и клеток опухолевой ткани головного мозга. Объектом исследования стали кровь и послеоперационный материал опухолевых новообразований головного мозга 12 пациентов со злокачественными опухолями головного мозга (глиома, глиобластома, астроцитомы), 7 пациентов с доброкачественными опухолями головного мозга (менингиома, субэпендимома) до проведения лечения. В качестве контроля использовали ткань мозга лиц, погибших в результате травмы, и кровь от 10 практически здоровых людей. Также в качестве модели гипоксии изучали ткань головного мозга от 7 лиц, погибших от сердечно-сосудистой недостаточности. Изучение активности каталазы включало в себя проведение количественного обнаружения методом Beerand Sizer (1952), основанном на убыли оптической плотности в области поглощения пероксида водорода при 240 нм. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Biostat 4.3. Активность каталазы в тканях опухоли была значимо выше при злокачественных и доброкачественных новообразованиях головного мозга по сравнению с таковой у контрольной группы. Интересным результатом исследования стало и то, что активность каталазы в головном мозге при гипоксии также значимо возрастала. Активность каталазы в эритроцитах была значимо ниже при опухолях головного мозга по сравнению с практически здоровыми людьми. При злокачественных новообразованиях головного мозга активность каталазы снижалась более значительно – более, чем в 3 раза, чем при доброкачественных опухолях – в 1,4 раза. Таким образом, определение активности каталазы крови может быть использовано в целях ранней дифференциальной диагностики при доброкачественных и злокачественных новообразованиях головного мозга, что существенно повысит эффективность лечения и приведёт к снижению смертности от злокачественных опухолей головного мозга.

*Ключевые слова:* каталаза, антиоксидантная активность, гипоксия, дифференциальная диагностика, злокачественные и доброкачественные опухоли головного мозга.

## USE OF INDICATORS OF CATALASE ACTIVITY FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF MALIGNANT AND BENIGN TUMORS OF BRAIN

A.A. NAZAROVA, Yu.S. GRADYKINA

Nizhny Novgorod State Medical Academy,  
pl. Minin and Pozharsky, 10/1, 603005, Nizhny Novgorod, Russian Federation

The article presents the results of determining the activity of one of the components of antioxidant protection – blood catalase and brain tumor cells. The subject of the study was blood and postoperative material of tumor neoplasms of the brain of 12 patients with malignant brain tumors (glioma, glioblastoma, astrocytoma), 7 patients with benign brain tumors (meningioma, subependymoma) prior to treatment. As a control the brain tissue of people used who died as a result of trauma, and blood from 10 healthy people. Also as a model of hypoxia, brain tissue was studied from 7 persons who died from cardiovascular insufficiency. The study of catalase activity included the quantitative detection by Beer and Sizer (1952), based on the decrease in optical density in the light absorption region of hydrogen peroxide at 240 nm. Statistical processing of data was carried out using Biostat 4.3. Catalase activity in tumor tissues was significantly higher in malignant and benign neoplasms of the brain compared to that of the control group. An interesting result of the study was the fact that the activity of catalase in the brain during hypoxia has also significantly increased. The activity of catalase in erythrocytes was significantly lower for brain tumors compared to practically healthy people. With malignant neoplasms of the brain, the catalase activity decreased more significantly – by more than 3 times, than in benign tumors – by 1,4 times. Thus, the determination of the activity of catalase of blood can be used for the purpose of early differential diagnosis in benign and malignant neoplasms of the brain, which will significantly increase the effectiveness of treatment and lead to reduction in mortality from malignant brain tumors.

*Keywords:* catalase, antioxidant activity, hypoxia, differential diagnosis of malignant and benign brain tumors.

Первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) составляют около 2% всех опухолей и занимают четвертое место в структуре онкологической смертности. Около 60% выявляемых опухолей головного мозга – глиомы. Глиобластома (Grade IV по классификации ВОЗ) является наиболее часто встречающейся опухолью ЦНС. Опухоль быстро растет и неизбежно приводит к смерти больного в течение нескольких месяцев. Несмотря на все современные успехи нейрохирургии, развитие интраоперационной навигации, химио- и лучевой терапии, лечение первичных злокачественных опухолей головного мозга продолжает оставаться недостаточно эффективным. Средняя продолжительность

жизни таких пациентов после операции на фоне химио- и лучевой терапии составляет для мультиформной глиобластомы и анапластической астроцитомы 14 и 25 месяцев соответственно, а 5-летняя выживаемость больных с глиобластомой не превышает 10% [1]. Также довольно часто встречаются доброкачественные опухоли головного мозга, в особенности менингиомы. Доброкачественные опухоли не представляют угрозы для жизни, только некоторые из них удаляются хирургическим путем. Кроме того, при лечении доброкачественных новообразований практически никогда не используют химиотерапию или лучевую терапию. Данные о злокачественности опухоли появляются лишь после

проведения иммуногистохимического анализа биопсийного или послеоперационного материала, осуществление которого требует значительного времени исполнения, является инвазивным и трудоемким методом диагностики. Достоверная информация о злокачественности или доброкачественности опухоли позволит оптимизировать процесс лечения и существенно повысить его эффективность.

Известно, что свободнорадикальная активность является одним из пусковых механизмов формирования всех злокачественных новообразований [2], поэтому мы заинтересовались возможностью использовать параметры одного из компонентов антиоксидантной активности (каталазы) для ранней дооперационной дифференциальной диагностики опухолей головного мозга.

Каталаза – гемсодержащий фермент с молекулярной массой около 250 кДа, разрушающий пероксид водорода без участия акцепторов кислорода, а донором электронов служит сам пероксид водорода. По структуре фермент является тетрамером, содержащим по одной прочно связанной гемовой протетической группе на субъединицу. Функцией фермента является предотвращение накопления в клетках пероксида водорода, образующейся, в частности, при дисмутации супероксидного аниона и при аэробном окислении восстановленных флавопротеидов. Каталаза относится к ферментам, которые наиболее длительно сохраняют свою высокую активность, почти не требует энергии активации, а скорость реакции, катализируемой этим ферментом, лимитирует лишь скорость диффузии субстрата к активному центру каталазы [3].

#### **Цель исследования**

Исследование компонента антиоксидантной защиты каталазы опухолевой ткани и крови при злокачественных и доброкачественных новообразованиях головного мозга.

#### **Материалы и методы**

Объектом исследования стали кровь и послеоперационный материал опухолевых новообразований головного мозга 12 пациентов со злокачественными опухолями го-

ловного мозга (глиома, глиобластома, астроцитомы) – 6 женщин и 6 мужчин в возрастной категории от 39 до 53 лет; 7 пациентов с доброкачественными опухолями головного мозга (менингиома, субэпендимома) – 3 женщины и 4 мужчины в возрасте от 37 до 59 лет до проведения лечения. В качестве контроля использовали ткань мозга лиц, погибших в результате травмы (время смерти – до 10 часов) – 7 человек (3 мужчин и 4 женщин в возрасте от 36 до 47 лет) и кровь от 10 практически здоровых людей (5 мужчин и 5 женщин в возрастной категории от 35 до 65 лет). Также в качестве модели гипоксии изучали ткань головного мозга от 7 лиц, погибших от сердечно-сосудистой недостаточности (4 женщины и 3 мужчины в возрасте от 48 до 64 лет).

Активность каталазы мозга и эритроцитов определяли методом Beerand Sizer (1952), основанным на убыли оптической плотности в области поглощения пероксида водорода при 240 нм. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Biostat 4.3. Чтобы получить исследуемый материал, отмывали эритроциты крови 0,9% раствором хлорида натрия, приготовили гомогенат тканей головного мозга и перекись водорода необходимой концентрации.

#### **Результаты и их обсуждение**

В ходе проведенного исследования было выявлено, что активность каталазы в тканях опухоли была выше при злокачественных и доброкачественных новообразованиях головного мозга по сравнению с таковой у контрольной группы (рис. 1).

Интересным результатом исследования стало и то, что активность каталазы в головном мозге при гипоксии также значительно возрастала (рис. 1), что не противоречит литературным данным [4].

Активность каталазы в эритроцитах была значительно ниже при опухолях головного мозга по сравнению с практически здоровыми людьми (рис. 2). При злокачественных новообразованиях головного мозга активность каталазы снижалась более значительно – более, чем в 3 раза, чем при доброкачественных опухолях – в 1,4 раза (рис. 2).

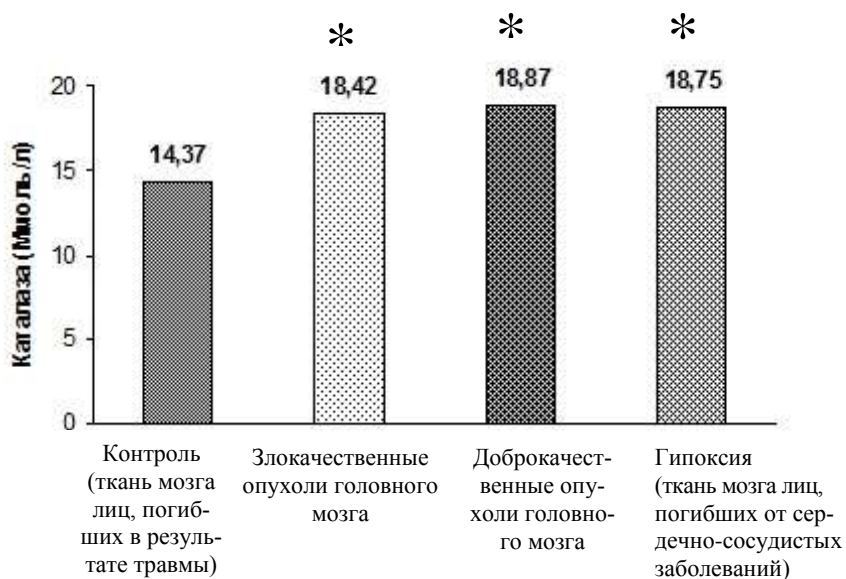


Рис. 1. Активность каталазы в ткани головного мозга при новообразованиях головного мозга и хронической гипоксии:

- – контроль (ткань мозга лиц, погибших в результате травмы)
- ▨ – злокачественные опухоли головного мозга
- ▩ – доброкачественные опухоли головного мозга
- ▧ – гипоксия (ткань мозга лиц, погибших от сердечно-сосудистых заболеваний)
- \* – различия со значениями контрольной группы достоверны ( $p < 0,05$ )

Изменение активности каталазы в опухолевой ткани может быть обусловле-

но процессами гипоксии, которая имеет место в опухолях [4].

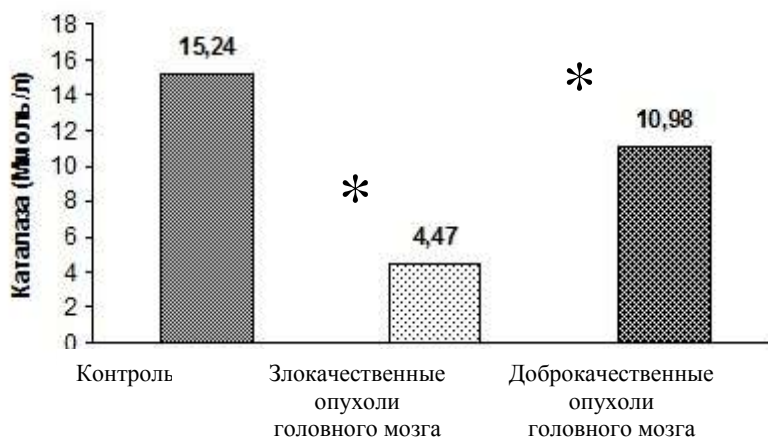


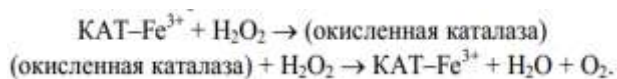
Рис. 2. Активность каталазы в эритроцитах крови при новообразованиях головного мозга:

- – контроль
- ▨ – злокачественные опухоли головного мозга
- ▩ – доброкачественные опухоли головного мозга
- \* – различия со значениями контрольной группы достоверны ( $p < 0,05$ )

В процессе метаболических реакций с участием кислорода при его неполном восстановлении до воды в клетках организма образуются гораздо более агрессивные окислители, чем сам  $O_2$ , так называемые активные формы кислорода (АФК).

Пероксид водорода ( $H_2O_2$ ), наиболее стабильная молекула из всех АФК, может возникать в результате спонтанной дисмутации  $O_2$ , но чаще всего эта реакция происходит с участием супероксиддисмутазы [5].  $H_2O_2$  хорошо растворим в воде и благодаря отсутствию заряда, как и  $HO_2$ , легко проходит сквозь биологические мембраны. С гибелью клеток при обработке  $H_2O_2$  также хорошо коррелирует количество двунитевых разрывов ДНК [6], которые, по-видимому, являются критическим звеном в устойчивости клеток.

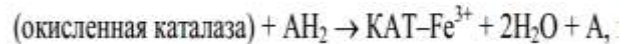
Каталаза препятствует избыточному накоплению в клетках пероксида водорода посредством его разложения в ходе двух последовательных реакций:



При этом в окисленном состоянии фермент может работать как пероксидаза, катализируя окисление спиртов или альдегидов:

### Литература

1. Павлова Г.В., Баклаушев В.П., Иванова М.А., Горяйнов С.А., Рыбалкина Е.Ю., Копылов А.М., Чехонин В.П., Потапов А.А., Коновалов А.Н. Современные молекулярные подходы к диагностике и лечению низкодифференцированных глиом // Вопросы нейрохирургии. 2014. №6. С. 85-100. doi:10.17116/neiro201478685-100.
2. Окрут И.Е., Шакерова Д.А., Веселова Т.А. Изменение концентрации оксида азота и активности свободнорадикального окисления в крови больных раком молочной железы // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2011. №5-1. С. 118-121.



где  $AH_2$  – донор электронов.

В физиологических условиях одна молекула фермента в секунду способна разложить до 44000 молекул перекиси водорода [7]. Каталаза относится к ферментам, которые наиболее длительно сохраняют высокую активность, а скорость реакции разложения пероксида водорода лимитируется лишь скоростью диффузии субстрата к активному центру каталазы [8].

Вероятно, выявленное повышение активности каталазы в опухолевых тканях головного мозга может свидетельствовать о повышенной концентрации перекисей в ней, которые необходимо инактивировать при помощи данного фермента [9].

Снижение активности каталазы в эритроцитах может быть связано со снижением генерации  $H_2O_2$  в крови в динамике прогрессии опухолевого процесса [10].

### Вывод

Определение активности каталазы крови может быть использовано в целях ранней дифференциальной диагностики при доброкачественных и злокачественных новообразованиях головного мозга, что существенно повысит эффективность лечения и приведёт к снижению смертности от злокачественных опухолей головного мозга.

*Конфликт интересов отсутствует.*

3. Гудков С.В., Брусков В. И., Куликов А.В., Бобылёв А.Г., Куликов Д.А., Молочков А.В. Биоантиоксиданты // Альманах клинической медицины. 2014. №31. Ч. 1. С. 61-65.
4. Хайбуллина З.Р., Вахидова Н.Т. Состояние периферической крови при острой гипоксии в эксперименте // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы Междунар. науч. конф. (г. Челябинск, июнь 2012 г.). Челябинск: Два комсомольца, 2012. С. 24-29.
5. Zelko I.N., Mariani T.G., Folz R.G. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene

structures, evolution, and expression // *Pub Med*, 2002.

6. Prise K.M., Davies S., Michael B.D. Cell killing and DNA damage in Chinese hamster V79 cells treated with hydrogen peroxide // *Int J Radiat Biol.* 1989. Vol. 55. №4. P. 583-592.

7. Половинкина Е.О., Синицына Ю.В. Окислительный стресс и особенности воздействия слабых стрессоров физической природы на перекисный гомеостаз растительной клетки: учебно-методическое пособие. Н. Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2010. 62 с.

8. Liedias F., Rangel P., Hansberg W. Oxidation of catalase by singlet oxygen // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273. P. 10630-10637.

9. Popov B., Gadjeva V., Valkanov P., Tolekova A. Lipid Peroxidation, Superoxide Dismutase and Catalase Activities in Brain Tumor Tissues // *Archives of Physiology and Biochemistry.* 2000. 111 (5): 455-9.

10. Абакумова Т.В., Генинг Т.П., Антонеева И.И., Арсланова Д.Р., Генинг С.О., Емелькин Н.В. Система «перекисное окисление липидов-антиоксидантов» в организме-опухоленосителе в клинике и эксперименте // *Фундаментальные исследования.* 2011. №11. С. 13-16.

#### References

1. Pavlova GV, Baklaushev VP, Ivanova MA, Gorjajnov SA, Rybalkina EJu, Kopylov AM, Chohonin VP, Potapov AA, Kononov AN. Sovremennye molekulyarnye podhody k diagnostike i lecheniju nizkodifferencirovannyh gliom [Modern molecular approaches to the diagnosis and treatment of low-grade gliomas] // *Voprosy neyrohirurgii [Neurosurgery].* 2014; 6: 85-100. doi: 10.17116/neiro201478685-100. (in Russian)

2. Okrut IE, SHakerova DA, Veselova TA. Izmenenie koncentracii oksida azota i aktivnosti svobodnoradikal'nogo okisleniya v krovi bol'nyh rakom molochnoj zhelezy [Changes in the concentration of nitric oxide and the activity of free radical oxidation in the blood of patients with breast cancer] // *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo [Bulletin of the Nizhny*

*Novgorod University. N.I. Lobachevsky].* 2011; 5-1: 118-21. (in Russian)

3. Gudkov SV, Bruskov VI, Kulikov AV, Boblyov AG, Kulikov DA, Molochkov AV. Bioantioksidanty Ch. 1 [Bioantioxidants (P. 1)] // *Al'manah klinicheskoy mediciny [Almanac of Clinical Medicine].* 2014; 1: 61-5. (in Russian)

4. Hajbullina ZR, Vahidova NT. Sostoyanie perifericheskoy krovi pri ostroj gipoksii v ehksperimente [The state of peripheral blood in acute hypoxia in the experiment] // *Medicina: vyzovy segodnyashnego dnya: materialy Mezhdunar. nauch. konf. (g. Chelyabinsk, iyun' 2012 g.) [Medicine: the challenges of today: the materials of the Intern. Sci. Conf. (Chelyabinsk, June 2012)]* Chelyabinsk: Dva komsomol'ca, 2012. P. 24-9. (in Russian)

5. Zelko IN, Mariani TG, Folz RG. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression // *Pub Med*, 2002.

6. Prise KM, Davies S, Michael BD. Cell killing and DNA damage in Chinese hamster V79 cells treated with hydrogen peroxide. *Int J Radiat Biol.* 1989; (55) 4: 583-92.

7. Polovinkina EO, Sinicyna YuV. *Okislitel'nyj stress i osobennosti vozdeystviya slabyyh stressorov fizicheskoy prirody na perekisnyj gomeostaz rastitel'noj kletki [Oxidative stress and the effects of weak physical stressors on the peroxidic homeostasis of a plant cell]* Uchebno-metodicheskoe posobie. N. Novgorod: Nizhegorodskij gosuniversitet; 2010. 62 p. (in Russian)

8. Liedias F, Rangel P, Hansberg W. Oxidation of catalase by singlet oxygen. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 10630-37.

9. Popov B, Gadjeva V, Valkanov P, Tolekova A. Lipid Peroxidation, Superoxide Dismutase and Catalase Activities in Brain Tumor Tissues. *Archives of Physiology and Biochemistry.* 2000; 111 (5): 455-9.

10. Abakumova TV, Gening TP, Antonееva II, Arslanova DR, Gening SO, Emel'kin NV. Sistema «perekisnoe okislenie

lipidov-antioksidantov» v organizme opuholenositele v klinike i ehksperimente [The system «peroxide oxidation of lipids-antioxidants» in the tumor-

producing organism in the clinic and in the experiment]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2011; 11: 13-6. (in Russian)

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Назарова А.А. – студентка 2 курса лечебного факультета, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

E-mail: a\_a\_naz@list.ru

Градъкина Ю.С. – студентка 3 курса лечебного факультета, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород, Российская Федерация.

E-mail: grdkn@mail.ru

---

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nazarova A.A. – 2-year student of the Faculty of Medicine, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

E-mail: a\_a\_naz@list.ru

Gradykina Yu.S. – 3-year student of the Faculty of Medicine, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

E-mail: grdkn@mail.ru