

УДК: 618.19-006.6-008.9-08

ВЛИЯНИЕ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.Е. Седаков, Е.Д. Якубенко, И.И. Зинкович

Донецкий медицинский университет им. М. Горького, кафедра онкологии, ЦНИЛ

РЕЗЮМЕ

Контроль 5-летней эффективности комплексного лечения 84 больных местно-распространенным раком молочной железы показал, что прогрессирование основного заболевания достоверно реже диагностируется у пациенток, отвечавших на внутриартериальную полихимиотерапию ингибированием перекисного окисления липидов и снижением уровня α -токоферола в сыворотке крови. Аналогичных связей не обнаружено для показателей активности ферментов антирадикальной защиты организма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перекисное окисление липидов, рак молочной железы, внутриартериальная полихимиотерапия

Постановка проблемы в общем виде. Перспективы терапии злокачественных новообразований предполагают не только разработку новых селективных противоопухолевых препаратов, но и совершенствование способов их доставки к очагам поражения. Накопленный опыт клинических наблюдений свидетельствует о важности индивидуальных особенностей метаболизма больных в определении эффективности комплексного лечения.

Связь проблемы с важными научными или практическими заданиями. Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой кафедры онкологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького «Разработка методов повышения эффективности комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей основных локализаций на основе рандомизированных исследований», шифр УН 02.04.08, № госрегистрации 0101U007973.

Анализ последних исследований и публикаций. Известно, что система пероксидативного гомеостаза (свободные радикалы, продукты перекисного окисления и факторы антирадикальной защиты организма) играет значимую роль в генезе и прогрессировании злокачественных новообразований [1]. Патогенез опухолевого роста, предполагающий активацию липопероксидации с параллельным истощением антиокислительного потенциала, дает основание назначать антиоксиданты в онкологической клинике [2, 3].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. В последнее время опубликованы результаты мета-анализа, ставящего под сомнение целесообразность использования антиоксидантной терапии для профилактики возникновения злокачественных новообразований [4]. Кроме того не определена связь между состоянием системы пероксида-

тивного гомеостаза больных раком молочной железы и отдаленными результатами их лечения.

Цель. В настоящей работе оценена связь между состоянием пероксидативного гомеостаза у больных раком молочной железы и эффективностью их комплексного лечения с использованием технологии внутриартериального введения химиопрепаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 84 больных в возрасте от 35 до 60 лет с первично неоперабельным местно-распространенным раком молочной железы. Состояние системы пероксидативного гомеостаза (ПОГ) оценивали при поступлении в стационар и через месяц после завершения первого курса неоадьювантной внутриартериальной полихимиотерапии (ВАПХТ) по схеме CMF. После проведения 2 курсов полихимиотерапии регистрировали объективный эффект в виде полной или частичной регрессии опухоли, что позволило выполнить всем пациенткам хирургическое вмешательство в радикальном объеме. Об интенсивности липопероксидации судили по уровню перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ, %), содержанию в крови малонового диальдегида (МДА, мкмоль/г белка) и диеновых конъюгатов (ДК, Е/мл). Антирадикальный потенциал оценивали по уровню в сыворотке крови α -токоферола (мкмоль/л) и активностям основных антиокислительных ферментов - супероксиддисмутазы (СОД, Е/мг белка) и каталазы (мкат/л) [5].

В качестве контроля использовали показатели 30 условно здоровых женщин соответствующего возраста. Достоверность различий средних значений оценивали по критерию Стьюдента [6]. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Цифровые данные в тексте представлены значениями средних

арифметических (M) и их стандартных отклонений (δ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар зарегистрирована интенсификация перекисного

окисления липидов в крови больных раком молочной железы. Концентрации ДК и МДА и показатель перекисного гемолиза эритроцитов превышали контрольные значения в 2-2,2 раза (табл.).

Таблица

Показатели пероксидативного гомеостаза у больных раком молочной железы на момент поступления в стационар (M±δ)

Показатели ПОГ	Контрольная группа (n=30)	Исследуемая группа (n=84)
ДК, Е/мл	2,15±0,36	4,03±1,02 *
МДА, мкмоль/г белка	7,91±0,90	17,08±2,84 *
ПГЭ, %	7,73±1,51	14,68±4,08 *
СОД, Е/мг белка	0,079±0,019	0,058±0,050 *
Каталаза, мкат/л	17,05±2,06	18,45±4,78
α-токоферол, мкмоль/л	6,48±0,84	5,57±1,26 *

* - различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Внутригрупповая вариабельность данных показателей у женщин контрольной группы была примерно в 1,5 раза ниже, чем в группе больных раком молочной железы. Коэффициенты вариации изученных параметров в контроле колебались от 11,4% до 19,5%, тогда как у пациенток исследуемой группы – от 16,7% до 26,7%. Не смотря на высокую внутригрупповую вариабельность распределение изученного контингента больных по параметрам липопероксидации носило нормальный характер.

Отмеченные отклонения сопровождалось снижением мощности антирадикальной защиты организма больных, что считается характерным для опухолевого роста [1, 7]. Однако, выраженность обнаруженного в настоящем исследовании ингибирования антиокислительного потенциала у больных раком молочной железы не соответствовала степени интенсификации липопероксидации.

Активность СОД у больных при поступлении в стационар была снижена на 26,6%, а содержание α-токоферола – всего на 14,0%. Состояние другой изученной антиокислительной системы – фермента каталазы статистически не отличалось от характерного женщинам без онкологической патологии.

Как и для показателей интенсивности ПОЛ, внутригрупповая вариабельность уровня α-токоферола и активностей обоих изученных антиокислительных ферментов у больных раком молочной железы была существенно выше, чем у здоровых обследованных. Коэффициент вариации активности СОД в исследуемой группе составил 86,2%, тогда как в контрольной – всего 24,1%.

Несоответствие в степенях отклонения показателей, характеризующих разные звенья ПОГ, про- и антиоксидантные подсистемы, свидетельствует, что отмеченная у больных интенсификация липопероксидации обусловлена не только истощением антиок-

сидантной защиты. В качестве одной из возможных причин роста в крови пациенток продуктов перекисного окисления можно считать характерные для злокачественного роста системные адаптивные реакции организма [7, 8]. Равно как и для любого другого заболевания, повреждения, стрессорного воздействия [9, 10]. Косвенным подтверждением того, что состояние ПОГ на момент поступления отражает именно реакции организма на наличие опухолевого процесса является отсутствие сколько-либо выраженной связи между значениями изученных показателей, с одной стороны, и возрастом, состоянием репродуктивной функции, давностью заболевания, размерами основного очага, стадией и распространенностью заболевания, с другой стороны. Коэффициенты парной корреляции между перечисленными признаками были статистически не достоверны и не превышали 0,28.

Проведение курса ВАПХТ оказало влияние только на средний уровень МДА: зарегистрировано его снижение до 15,6±3,01 мкмоль/г белка (p=0,002). Изменения остальных показателей статистически не достоверны. При этом также обнаружено снижение межиндивидуальной вариабельности параметров, характеризующих состояние системы ПОГ. Наиболее значимо снизилась вариабельность активности СОД. На момент первичного обследования у больных значения данного показателя колебались от 0,004 до 0,215 Е/мг белка, коэффициент вариации составлял 87%. Через месяц после завершения курса полихимиотерапии активность СОД в обследуемой группе колебалась от 0,01 до 0,116 Е/мг белка, коэффициент вариации – 44%. Средние же значения активности фермента в крови больных, замеренные до и после проведенного лечения, не отличались друг от друга.

Выявленное нами отсутствие реакции на

проводимую комплексную терапию со стороны усредненных показателей, а также обнаруженный факт значительного снижения их внутригрупповой вариабельности, свидетельствуют о возможности разнонаправленного характера изменений изученных показателей. Анализ динамики показателей ПОГ у каждой пациентки показал, что обследованные больные распределились примерно поровну в зависимости от направления из-

менений (уменьшение или увеличение) показателей липопероксидации и антирадикального потенциала в ответ на полученную ими внутриартериальную полихимиотерапию (рис. 1). Аналогичные, разнонаправленные у разных больных закономерности описаны и при анализе хемилуминесценции сыворотки крови больных раком молочной железы [11].

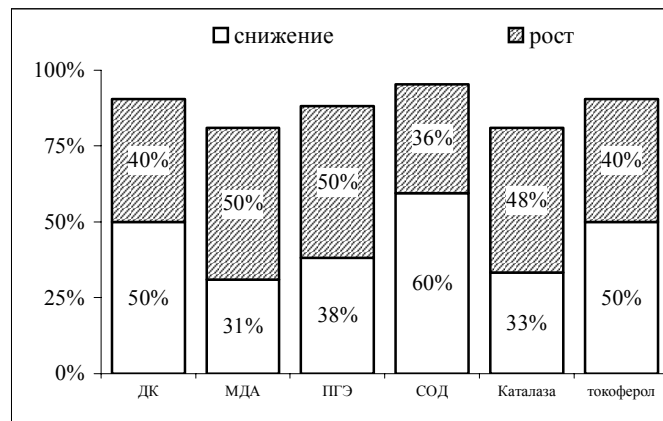


Рис.1. Распределение пациенток на группы, различающиеся направлением динамики показателей пероксидативного гомеостаза в ответ на проведенный курс ВАПХТ

Для оценки связи между эффективностью лечения рака молочной железы и характером реакции показателей ПОГ на ВАПХТ больных разделили на 2 группы. В 1 группу включили 26 пациенток, у которых через месяц после курса терапии уровень в крови МДА составлял менее 95% от исходных значений. Вторую группу составили 42 пациентки с ростом значений данного показателя более чем на 5%. Неудовлетворительные результаты имели место в 28 случаях – в течение 5-летнего периода наблюдения были диагностированы различные признаки продолжения болезни: рецидивирование опухоли, местные и отдаленные метастазы. Комплексное лечение остальных 40 больных признано высокоэффективным.

Анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения, проведенный отдельно по каждой выделенной подгруппе, обнаружил следующие закономерности. В подгруппе больных, отвечавших на ВАПХТ ингибированием скорости свободно-радикального окисления липидов, статистически достоверно чаще зарегистрировано благоприятное течение заболевания.

Низкая эффективность лечения отмечена лишь у 23% пациенток, отвечавших на курсы ВАПХТ снижением в крови уровня МДА (рис. 2). Тогда как у больных с ростом значений данного показателя в ответ на проведенную терапию признаки продолжения бо-

лезни зарегистрированы в 52% случаев. Различия достоверны при $p=0,0105$.

Такие же связи имели место и при классификации больных по характеру изменений концентрации ДК в плазме крови: низкая эффективность лечения отмечена у 33% пациенток 1 подгруппы и у 53% – 2-ой подгруппы, характеризующихся ростом уровня ДК в ответ на проведенную внутриартериальную полихимиотерапию ($p=0,042$).

Динамика в процессе лечения показателей, характеризующих мощность компонентов антирадикальной защиты организма, не продемонстрировала такой связи с характером течения заболевания, как при оценке параметров интенсивности липопероксидации. Статистически достоверные различия в распределении пациенток по отдаленным результатам лечения отмечены только при классификации больных по динамике эндогенного антиоксиданта α -токоферола. Неудовлетворительные результаты отмечены у 29% и 53% больных, соответственно 1 и 2 выделенных подгрупп ($p=0,018$).

Ни для одного из изученных антиоксидантных ферментов не обнаружено связи между направленностью изменений их активности и эффективностью лечения. Такие результаты не согласуются с данными исследователей [11], которые отмечали не только высокую активность каталазы у больных раком молочной железы, но и ха-

рактерное снижение данного показателя в 1,5 раза у пациенток с высокой эффективностью полихимиотерапии.

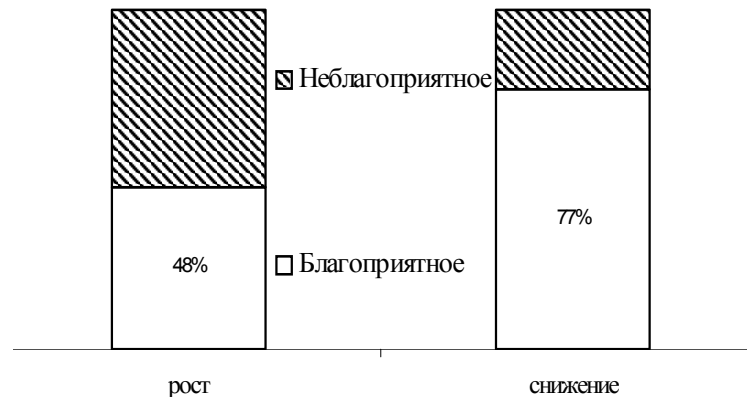


Рис. 2. Распределение пациенток по отдаленным результатам лечения в зависимости от направленности динамики уровня МДА после проведения курса внутриаартериальной полихимиотерапии.

ВЫВОДЫ

Наличие злокачественного новообразования в молочной железе сопровождается выраженным, статистически достоверным системным ростом интенсивности липопероксидации на фоне умеренного угнетения антирадикального потенциала организма больных.

Через месяц после внутриаартериальной полихимиотерапии отмечается разнонаправленные у разных пациенток изменения параметров пероксидативного гомеостаза.

У пациенток, характеризующихся ингибированием свободно-радикального окисления липидов, статистически достоверно реже отмечаются случаи продолжения болезни.

Такая же связь с эффективностью лечения обнаружена и в случаях, когда в ответ на проведенную полихимиотерапию в сыворотке крови регистрировали снижение уровня эндогенного антиоксиданта α -токоферола.

Перспектива дальнейших исследований в данном направлении. Полученные результаты позволяют рекомендовать проведение онкологическим больным в послеоперационном периоде обязательного мониторинга состояния системы перекисного окисления липидов и мощности антирадикального потенциала. Результаты такого мониторинга могут быть важны в оценке эффективности комплексной терапии рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ray G., Batra S., Shukla N.K., et. al. // Breast Cancer Res Treat. - 2000. - V. 59. - № 2. - P. 163-170.
2. Ambrosone C.B. // Antioxid. Redox. Signal. - 2000. - V. 2. - № 4. - P. 903-917.
3. Афанасьева А.Н., Удут В.В., Зырянов Б.Н. // Вопросы онкологии. - 2003. - Т. 49. - № 1. - С. 93-94.
4. Routine vitamin supplementation to prevent cancer and cardiovascular disease: Recommendations and rationale // Ann Intern Med. - 2003. - V. 139. - № 1. - P. 51-55.
5. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. - СПб: Питер, 2003. - 736 с.
6. Применение математических методов в исследованиях по физиологии человека / Под ред. В.Н. Казакова. - Донецк, 2000. - 84 с.
7. Kumaraguruparan R., Subapriya R., Kabalimoorthy J., et. al. // Clin. Biochem. - 2002. - V. 35. - № 4. - P. 275-279.
8. Abiaka C., Al Awadi F., Al Sayer H., et. al. // J. Clin. Lab. Anal. - 2001. - V. 15. - № 6. - P. 324-330.
9. Chen L., Dentchev T., Wong R., et. al. // Mol Vis. - 2003. - № 9. - P. 151-158.
10. Korantzopoulos P., Galaris D., Papaioannides D., et. al. // Med Sci Monit. - 2003. - V. 9. - № 6. - P. 120-125.
11. Шарипов Ф.К., Киреев Г.В., Колоярова Н.Е., и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. - № 5. - P. 13-15.

ВПЛИВ ЛПОПЕРОКСИДАЦІЇ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕОАД ЮВАТНОЇ ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

І.Є. Сєдаков, О.Д. Якубенко, І.І. Зінкович

Донецький медичний університет ім. М. Горького, кафедра онкології, ЦНДЛ

РЕЗЮМЕ

Контроль 5-річної ефективності комплексного лікування 84 хворих на місцевопоширений рак молочної залози показав, що прогресія основного захворювання вірогідно рідше діагностується у пацієнтів, які відповідали на внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію інгібуванням перекисного окислення ліпідів і зниженням рівня α -токоферолу в сироватці крові. Аналогічних зв'язків не знайдено для показників активності ферментів антирадикального захисту організму.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перекисне окислення ліпідів; рак молочної залози; внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія

THE IMPACT OF LIPID PEROXIDATION'S STATE ON EFFECTIVENESS OF BREAST CANCER NEOADJUVANT INTRA-ARTERIAL POLYCHEMOTHERAPY

I.E. Sedakov, E.D. Yakubenko, I.I. Zinkovych

Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Department of Oncology, Central Research Laboratory

SUMMARY

On the basis of 5-years observation of 84 advanced breast cancer cases was shown that the disease progression was more rarely in the patients were appeared the reduction of lipid peroxidation rate and declined in the serum α -tocopherol level in response to intra-arterial chemotherapy course. Such patterns were not registered for antioxidant enzymes.

KEY WORDS: lipid peroxidation, breast cancer, intra-arterial chemotherapy