

20. Strong M.S., Jako G.J. Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO-2 laser // *Ann. Otolaryng.* — 1972. — Vol. 81, № 6. — P. 791—798.
21. Strong M.S. Laser excision of laryngeal cancer // *Laryngoscope.* — 1975. — Vol. 85, № 8. — P. 1286—1289.
22. Weber R.S. et al. Endoscopic CO-2 laser surgery for benign and malignant laryngeal disease // *Cancer Bull.* — 1989. — Vol. 41, № 4. — P. 241—245.

Поступила 02.07.92.

УДК 618.11-006.04-07-092.9

Л.С. Бассалык, К.П. Лактионов, М.Е. Травников, А.М. Новиков, Е.Е. Махова

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ И ПРОФИЛЯ СИАЛОГЛИКОЛИПИДОВ В ТКАНЯХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

НИИ клинической диагностики

Способность опухолевых клеток непрерывно сбрасывать со своей поверхности сиалогликолипиды и гликопротеины послужила основой для создания диагностического теста на липидно-связанные (ЛСК) и общие (ОСК) сиаловые кислоты [1, 11, 12, 15]. Впоследствии было показано, что циркулирующие сиаловые кислоты могут с успехом применяться для диагностики и оценки эффективности лечения рака яичников [2, 7, 19, 21, 24]. В последнее время установлено, что уровни этих маркеров в крови больных раком яичников в целом соответствуют состоянию заболевания [22]. Целью настоящей работы явилось определение значимости сиаловых кислот в крови для мониторинга заболевания и выявление критериев для раннего распознавания рецидивов и прогнозирования рака яичников.

Хорошо известно, что злокачественная трансформация клеток сопровождается нарушениями биосинтеза сиалогликолипидов, что приводит к накоплению в клеточных мембранах отдельных видов с измененной структурой [10, 14, 18]. Для некоторых опухолей сбрасывание сиалогликолипидов с клеточной поверхности носит избирательный характер и приводит к накоплению их в биологических жидкостях и крови больных [8, 20]. Уровни ЛСК в крови отражают изменения в сиалогликолипидах клеточных мембран, поэтому другой целью нашей работы было изучение особенностей состава ганглиозидов в клетках опухолей яичников и биологических жидкостях больных.

Материалы и методы. Уровни сиаловых кислот определяли в сыворотке крови 424 больных с опухолями яичников, как нелеченных, так и получавших ранее различные виды лечения. Из них у 115 больных уровни сиаловых кислот определяли 2 и/или более раз. Все диагнозы были верифицированы при гистологическом исследовании операционного материала. Степень распространенности опухолевого процесса определяли по классификации FIGO. Из первичных нелеченных больных были отобраны следующие группы: 1-я — 23 больных с доброкачественными опухолями яичников, 2-я — 9 больных с пограничными опухолями яичников и 3-я — 16 больных раком яичников I стадии. У больных раком яичников оценку состояния заболевания на фоне комбинированного или комплексного лечения проводили по классификации ОИЦ [5]. Выявление рецидива заболевания осуществляли на основе методов УЗТ, КТ, лапароскопии с гисто- и цитологическим исследованием. Кровь для исследования брали до и через 3 нед после операции и перед началом очередного курса химиотерапии. Уровень ЛСК определяли по методу Katorpodis и соавт. [6], ОСК — по методу Sydow [25]. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента.

После операции получены и исследованы следующие ткани и биологические жидкости: 1) 11 образцов опухолей от больных с диагнозом рака яичников I—IV стадии (группа А), а также асцитические жидкости от 5 больных; 2) 7 образцов доброкачественных опухолей от больных с диагнозом цистаденомы яичников (группа В). Отдельно исследовали оболочку кисты и кистозную жидкость; 3) 5 образцов опухолей пограничного типа от больных с диагнозом папиллярной цистаденомы яичников (группа С). В 2 случаях опухоли исследовали целиком, а в 3 — отдельно оболочку кисты и папиллярные разрастания на ее внутренней поверхности; 4) 2 образца морфологически не измененных яичников от двух больных, оперированных по поводу рака тела матки.

Суммарные ганглиозиды выделяли из опухолей и биологических жидкостей, очищали и разделяли на отдельные фракции [13]. Анализировали тонкослойной хроматографией на пластинках с силикагелем 60 (НРТС) в системе растворителей: СIIIC₃: метанол: 0,2% CaCl₂, 60:35:6. В качестве стандартов использовали ганглиозиды известного строения, выделенные из тканей животных. Обработку индивидуальных ганглиозидов нейраминидазой и анализ продуктов ферментолитического расщепления проводили ранее описанным методом [9]. Белок определяли по Лоури [17].

Результаты. 1. *Сиаловые кислоты в диагностике и мониторинге опухолей яичников.* Диагностические возможности теста на циркулирующие сиаловые кислоты представлены в табл. 1. Ни у одной из больных с доброкачественными опухолями уровень ЛСК не превышал верхней границы нормы (18 мг/дл), а уровень ОСК был повышен (80 мг/дл) лишь у одной из 23 больных. Средний уровень ЛСК у больных 2-й группы был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в 1-й. Из 9 больных этой группы уровни сиаловых кислот были повышены у 3 с опухолями пограничного типа больших размеров. Из 16 больных 3-й группы уровень ЛСК был повышен у 10. Из 6 больных с низкими показателями сиаловых кислот у 3 была Ia стадия заболевания. Средний уровень ОСК у больных 3-й группы был достоверно выше ($p < 0,05$), чем во 2-й группе.

Т а б л и ц а 1. Средние уровни сиаловых кислот (мг/дл) и их чувствительность и специфичность в дифференциальной диагностике опухолей яичников

Группа больных	ЛСК			ОСК		
	M±m	чувствительность, %	специфичность, %	M±m	чувствительность, %	специфичность, %
1-я	12,9±0,5 (22)*	—	100	63,2±2,1 (22)	—	95,6
2-я	16,8±1,7** (9)	—	66,7	71,5±4,7** (8)	—	62,5
3-я	19,3±1,8 (16)	62,5	—	86,3±5,0 (14)	57,1	—

* Здесь и в табл. 3 в скобках — число обследованных больных.

** $p < 0,05$ по сравнению с доброкачественными опухолями и раком яичников I стадии.

Т а б л и ц а 2. Динамика сиаловых кислот (мг/дл) в сыворотке больных раком яичников в состоянии ремиссии

Группа больных	ЛСК		ОСК	
	M±m	коэффициент К, %	M±m	коэффициент К, %
До лечения	26,0±2,1	+48,5±4,4	105,1±6,1	+38,4±3,4
Ремиссия	11,9±0,6*		62,1±1,8*	

* $p < 0,001$ по сравнению с нелечеными больными.

Т а б л и ц а 3. Уровни сиаловых кислот (мг/дл) в сыворотке больных раком яичников в динамике заболевания

Уровни сиаловых кислот	П—С	Э—С	Э—Р	С—Р
ЛСК (M±m)	21,7±1,7 14,4±1,0	12,0±0,7 15,9±1,3	14,2±1,2 22,9±1,9	15,4±0,7 19,8±1,5
Коэффициент К, %	+30,8±7,1 (8)	—20,6±8,8 (6)	—33,9±3,5 (16)	—18,4±4,7 (16)
ОСК (M±m)	94,4±4,7 75,5±2,7	67,9±3,0 73,2±3,5	70,7±2,8 95,9±5,8	72,5±1,7 84,2±3,9
Коэффициент К, %	+18,7±4,4 (8)	—6,4±3,1 (6)	—24,6±2,9 (16)	—11,6±3,1 (16)

Средние изменения уровней сиаловых кислот (в %) в динамике опухолевого процесса больных раком яичников представлены в табл. 2 и 3. Эти показатели были рассчитаны следующим образом: 1) определяли процентное изменение уровня сиаловых кислот у каждой больной при двух различных состояниях заболевания (если имелось несколько последовательных определений при одном и том же состоянии, то учитывали среднее арифметическое); 2) находили среднее из этих показателей для аналогичных двух состояний в группе больных. Этот показатель был обозначен как коэффициент К. Среднее процентное снижение уровней сиаловых кислот при двух различных со-

стояниях заболевания обозначали знаком (+), а повышение — знаком (—).

Динамика сиаловых кислот в сыворотке больных раком яичников до лечения и в состоянии полной ремиссии приведена в табл. 2. У 16 больных этой группы базальные уровни сиаловых кислот резко снижались после лечения и оставались устойчиво низкими в течение всего периода наблюдения. Коэффициент К в этой группе составил +48,5% для ЛСК и +38,4% для ОСК.

При анализе данных для больных раком яичников, имеющих неоднородную динамику заболевания, различные состояния опухолевого процесса обозначали следующим образом: П — первичные нелеченные больные; ЧЭ — имеющие частичный

Т а б л и ц а 4. Содержание ЛСК в опухолях яичников и биологических жидкостях больных ($M \pm m$)

Исследованные образцы	Количество образцов	ЛСК	
		мкМ/г белка	мкМ/г ткани
Яичник	2	$2,30 \pm 0,10$	$0,27 \pm 0,01$
Доброкачественная опухоль	7	$1,62 \pm 0,06$	$0,23 \pm 0,003$
Оболочка кисты	5	—	$2,01 \pm 0,16^*$
Кистозная жидкость			
Опухоль пограничного типа	2	$1,58 \pm 0,06$	$0,08 \pm 0,02$
Оболочка кисты	3	$0,87 \pm 0,19$	$0,10 \pm 0,03$
Разрастания	3	$2,56 \pm 0,45$	$0,06 \pm 0,005$
Рак яичников			
Опухоль	11	$0,87 \pm 0,06$	$0,10 \pm 0,009$
Асцитическая жидкость	5	$0,06 \pm 0,006$	$3,24 \pm 0,29^*$

* Содержание ЛСК в мкМ/л.

эффект от проводимого лечения; С — стабилизация процесса (лечение без эффекта по классификации ОНЦ); Р — рецидив заболевания. В табл. 3 приведены средние уровни сиаловых кислот, а также коэффициенты К (вычисленные, как указано ранее) для каждой комбинации, например: П—С, ЧЭ—С и т.д. Найдено соответствие коэффициента К для ЛСК динамике заболевания: этот показатель составил +30,8% для П—С, -20,6% для ЧЭ—С, -33,9% для ЧЭ—Р и -18,4% для С—Р. Для ОСК были найдены аналогичные показатели, но гораздо менее выраженные, что указывает на меньшую чувствительность этого маркера к изменениям течения опухолевого процесса.

У 4 больных раком яичников, имевших клинический эффект от проведенного лечения, при динамическом определении уровня сиаловых кислот выявлен рецидив в доклинической фазе. Время от этого момента до клинического проявления рецидива у 2 больных составило 1,5 мес, у 1 больной — 2 мес и у еще 1 больной — 6 мес. Еще у двух больных, находившихся в стадии ремиссии, существенное повышение уровня сиаловых кислот побудило к более углубленному их обследованию — КТ и УЗТ с пункцией образования (размер до 3 см в диаметре), подозрительного на рецидив. При цитологическом обследовании пунктатов рецидив был подтвержден.

На рис. 1 представлена динамика сиаловых кислот у трех больных раком яичников с низкими исходными уровнями этих маркеров. В процессе лечения, несмотря на первоначальный частичный эффект, уровни сиаловых кислот у них повысились и оставались постоянно высокими. У этих больных очень скоро появились признаки прогрес-

сирования и в дальнейшем не было достигнуто ремиссии или стабилизации заболевания.

II. Сиалогликолипиды в опухолях яичников и биологических жидкостях больных. Содержание ганглиозидов (ЛСК) было наибольшим в непораженных яичниках, немного снижалось в доброкачественных и было наименьшим в злокачественных опухолях яичников (табл. 4). В опухолях

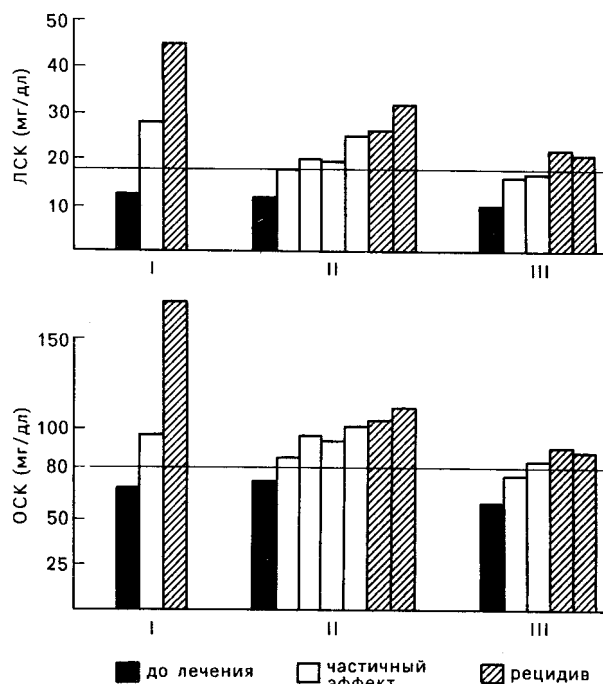


Рис. 1. Динамика сиаловых кислот у 3 больных раком яичников с низкими исходными уровнями маркеров.

Т а б л и ц а 5. Абсолютное содержание ЛСК в отдельных фракциях ганглиозидов опухолей яичников (мкМ/г белка)

Исследованные образцы	Фракции ганглиозидов				
	I	II	III	IV	V
Яичник	0,93*	0,29	0,90	0,10	0,07
Доброкачественная опухоль	0,63	0,11	0,84	—	0,03
Опухоль пограничного типа	0,55	0,18	0,77	0,03	0,05
Оболочка кисты	0,38	0,01	0,26	0,02	0,08
Разрастания	0,79	0,16	1,60	—	—
Рак яичников					
Опухоль	0,41	0,09	0,32	—	0,06
Асцитическая жидкость	0,02	0,003	0,03	—	0,003

* Приведены средние значения из количества образцов, указанных в табл. 4.

группы С содержание ЛСК на 1 мг белка в разрастаниях было почти в 3 раза выше, чем в оболочке кисты. В пересчете на 1 г ткани уровень ЛСК был, напротив, ниже в разрастаниях, чем в оболочке кисты. Это указывает на преимущественное сбрасывание гликолипидов по сравнению с белковыми молекулами в опухолях яичников пограничного типа.

Анализ суммы ганглиозидов, выделенных из опухолей яичников, показал наличие трех основных фракций. Фракции I и III по хроматографической подвижности соответствовали NeuAc—G_{M3} и G_{D3} (ди-NeuAc-). Продуктами их ферментолита были лактозилцерамид, а также N-ацетилнейраминовая кислота. Ганглиозид III идентифицировали также по связыванию с антисывороткой к G_{D3} (ди-NeuAc-) при двойной иммунодиффузии в агаре и с помощью иммуноферментного анализа [4]. Ганглиозид II мигрировал на пластинках с силикагелем аналогично стандартному G_{M2} и был устойчив к действию нейраминидазы. В отдельных образцах в небольших количествах обнаруживались ганглиозиды, сходные по хроматографическому поведению с аутентичными ганглиозидами G_{D2} (фракция IV) и G_{D1b} (фракция V).

В табл. 5 представлено абсолютное содержание ЛСК в отдельных фракциях ганглиозидов опухолей яичников. На рис. 2 показано относительное содержание в тех же образцах фракций I и III (ганглиозиды G_{M3} и G_{D3}). Эти ганглиозиды в неизмененном яичнике содержатся примерно в эквимольных количествах. В доброкачественных опухолях отношение G_{D3}/G_{M3} заметно возрастает за счет уменьшения абсолютного содержания G_{M3}. Вместе с тем относительное и абсолютное содержание G_{D3} в кистозной жидкости очень мало, что указывает на отсутствие его сбрасывания в доброкачественных опухолях яичников.

У опухолей пограничного типа, исследованных целиком, отношение G_{D3}/G_{M3} и абсолютное содержание этих ганглиозидов близки к таковым доброкачественных опухолей. Однако распределение этих ганглиозидов в оболочке кисты и разрастаниях на ее внутренней поверхности происходит крайне неравномерно. Увеличено более чем в 2 раза абсолютное содержание G_{D3} в разрастаниях и почти в 3 раза снижен его уровень в оболочке кисты. Это указывает на избирательное сбрасывание G_{D3} с клеточной поверхности на стадии предрака яичников.

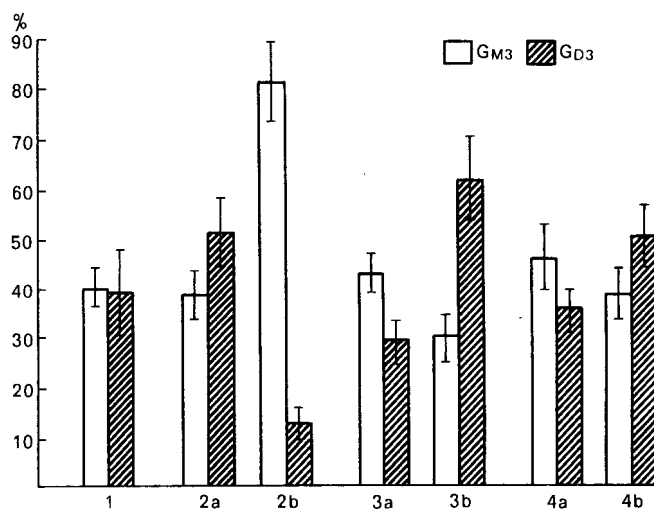


Рис. 2. Относительное содержание ганглиозидов G_{M3} и G_{D3} в опухолях яичников и биологических жидкостях больных.

1 — неизмененный яичник; 2 — доброкачественная опухоль: а — оболочка кисты и б — кистозная жидкость; 3 — опухоль пограничного типа: а — оболочка кисты и б — разрастания с внутренней поверхности; 4 — рак яичников: а — опухоль и б — асцит.

В злокачественных опухолях яичников не найдено заметных изменений содержания и профиля ганглиозидов в зависимости от стадии заболевания. Содержание Gr3 в опухоли снижено, а в асцитической жидкости повышено по сравнению с содержанием Gr3.

Обсуждение. Полученные данные указывают на возможность использования циркулирующих сиаловых кислот для дифференциальной диагностики опухолей яичников. С помощью этих маркеров удастся надежно дифференцировать доброкачественные, пограничные опухоли и рак яичников. Одним из важных преимуществ использования сиаловых кислот как опухолевых маркеров является корреляция между их уровнями в крови больных и течением заболевания. Серийное определение сиаловых кислот в крови больных раком яичников позволяет адекватно оценивать эффективность проводимого лечения. Повышение уровней сиаловых кислот у больных в состоянии ремиссии является предпосылкой к более углубленному обследованию для своевременного выявления рецидива заболевания. Наконец, наши данные позволяют предположить, что низкие исходные уровни сиаловых кислот в сыворотке нелеченых больных раком яичников могут указывать на неблагоприятный прогноз заболевания.

Наиболее вероятно, что наблюдаемые изменения в уровнях сиаловых кислот в сыворотке больных с опухолями яичников тесно связаны с аккумулярованием в опухолевых клетках ганглиозида Gr3 и его сбрасыванием в межклеточное пространство. По-видимому, за аккумулярованием этого ганглиозида в доброкачественных опухолях следует его интенсивное сбрасывание клетками опухолей пограничного типа, а затем оба процесса идут одновременно. Механизм, инициирующий начало избирательного сбрасывания Gr3, остается невыясненным. Известно, однако, что интенсивность сбрасывания ганглиозидов опухолевыми клетками зависит от плотности клеточной популяции [23], причем, чем последняя ниже, тем энергичнее происходит сбрасывание. Отсюда следует, что клетки разрастаний внутренней поверхности кисты, имея низкую плотность и максимальное содержание Gr3, должны наиболее интенсивно сбрасывать этот ганглиозид в межклеточное пространство.

Ганглиозид Gr3 присутствует в различных опухолях и крови больных раком и животных-опухоленосителей, в особенности при злокачественных гемопатиях [4, 18, 24]. Он найден в значительных количествах в лимфоцитах лейкозной крови крупного рогатого скота, но отсутствует в зрелых периферических лимфоцитах нормальной крови [3].

Известно, что противоопухолевое и антиметастатическое действие циклофосфида на карциному легкого Льюис мышей, повышающее степень дифференцировки опухоли, приводит к заметному снижению сбрасывания ганглиозидов в кровь и резкому уменьшению относительного содержания Gr3 в самой опухоли [6]. Совокупность этих и представленных выше данных позволяет предположить, что ганглиозид Gr3 является маркером степени зрелости клеток. Дедифференцировка клеток опухолей яичников сопровождается усиленным сбрасыванием Gr3 в циркуляцию, где, связываясь с эффекторными клетками, он может участвовать в защите опухоли от иммунного надзора хозяина на ранних стадиях опухолевого роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бассалык Л.С., Новиков А.М., Соколова В.Д., Сорокин Е.П. // *Вопр. мед. химии.* — 1984. — № 3. — С. 124—127.
2. Бассалык Л.С., Новиков А.М., Махова Е.Е., Козаченко В.П. // *Вестн. АМН СССР.* — 1985. — № 9. — С. 67—70.
3. Дятловицкая Э.В., Заболоцкая А.Е., Волгин Ю.М. и др. // *Биохимия.* — 1980. — Т. 45, № 6. — С. 1041—1047.
4. Дятловицкая Э.В., Сомова О.Г., Новиков А.М. и др. // *Биохимия.* — 1985. — Т. 50, № 11. — С. 1933—1935.
5. Галин А.М., Трапезников Н.И. // *Вопр. онкол.* — 1978. — № 6. — С. 44—47.
6. Козлов А.М., Новиков А.М., Бассалык Л.С. // *Экспер. онкол.* — 1984. — Т. 5, № 6. — С. 62—66.
7. Махова Е.Е., Новиков А.М., Бассалык Л.С. // *Акуш. и гинек.* — 1985. — № 3. — С. 54—55.
8. Новиков А.М., Козлов А.М., Бассалык Л.С. // *Бюлл. экпер. биол. и мед.* — 1986. — № 8. — С. 229—230.
9. Balasubramanian A.S. // *Indian. J. Biochem. Biophys.* — 1971. — Vol. 8. — P. 77—82.
10. Cahan L.D., Irie R.F., Singh R. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1982. — Vol. 79, № 12. — P. 7629—7633.
11. Dnistrian A.M., Schwartz M.K. // *Clin. Chem.* — 1981. — Vol. 27. — P. 1737—1739.
12. Dnistrian A.M., Schwartz M.K., Katopodis M. // *Cancer.* — 1982. — Vol. 50. — P. 1815—1819.
13. Dyatlovitskaya E.V., Novikov A.M., Gorkova N.P., Bergelson L.D. // *Eur. J. Biochem.* — 1976. — Vol. 63. — P. 357—364.
14. Fredman P., Nilsson O., Svennerholm L. // *Med. Biol.* — 1983. — Vol. 61, № 1. — P. 45—48.
15. Hirshaut J., Katopodis N., Stock C.C. // *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* — 1981. — Vol. 22. — P. 186.
16. Katopodis N., Hirshaut J., Stock C.C. // *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* — 1980. — Vol. 21. — P. 182.
17. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. // *J. Biol. Chem.* — 1951. — Vol. 193, № 2. — P. 265—268.
18. Pukel C.S., Lloyd K.O., Travassos L.R. // *J. Exp. Med.* — 1982. — Vol. 155, № 4. — P. 1133—1147.
19. Salvango L., Ferrazzi E., Chiarion S. // *Tumori.* — 1985. — Vol. 71. — P. 127—133.

20. Schulz G., Cherech D.A., Varid N.M. // *Cancer Res.* — 1984. — Vol. 44. — P. 5914—5920.
21. Schwartz P.E., Chambers S.K., Chambers J.T. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1985. — Vol. 4. — P. 118.
22. Schwartz P.E., Chambers S.K., Chambers J.T. // *Cancer.* — 1987. — Vol. 60. — P. 353—361.
23. Shapahnirova G.I., Prokazova N.N., Buznikov G.A. // *Eur. J. Biochem.* — 1984. — Vol. 140, № 3. — P. 567—570.
24. Shimizu Y., Hasumi K., Okudaira Y. // *Gynecol. Oncol.* — 1989. — Vol. 33 (2). — P. 231—236.
25. Siddiqui B., Buehler J., De Gregorio M.W. // *Cancer Res.* — 1984. — Vol. 44, № 11. — P. 5262—5265.
26. Sydow G. // *Biomed. Biochem. Acta.* — 1985. — Vol. 44. — P. 1721—1723.

Поступила 30.01.92.

УДК 618.711+618.19]-006.6-085:616.831

Е.И. Кузнецова, В.Л. Кассиль, В.А. Горбунова

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

В настоящее время в комплексном лечении онкологических больных большое значение придается химиотерапии. В последние годы получены весьма обнадеживающие результаты, позволяющие существенно продлевать жизнь больных со злокачественными новообразованиями [1]. Одна из перспективных групп противоопухолевых агентов, имеющих широкий спектр действия — производные платины. В частности, препарат цисплатин широко применяют в химиотерапии злокачественных опухолей яичка, рака яичников, легкого, желудка, молочной железы, мочевого пузыря и др. Однако наряду с выраженным противоопухолевым эффектом цисплатин вызывает ряд неблагоприятных побочных реакций, в частности обладает нефро- и нейротоксичностью. Нейротоксичность, проявляющаяся в виде периферических нейропатий и ототоксичности, в ряде случаев лимитирует применение цисплатина. Нейропатии зависят от дозы препарата и возникают, по данным литературы, у 30—50% больных. Тяжелая нейротоксичность, характеризующаяся потерей глубокой чувствительности и невозможностью ходить, наблю-

дается у 4%. Кумулятивная доза цисплатина, после которой появляются симптомы нейротоксичности, составляет 500—600 мг/м² [4].

В большинстве работ, посвященных нейротоксичности цисплатина, в основном приводятся описания периферических нейропатий и ототоксичности и не уделяется внимание воздействию препарата на головной мозг, в частности на его биоэлектрическую активность и мозговой кровоток.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменений биоэлектрической активности и тонуса сосудов головного мозга под воздействием длительной химиотерапии с использованием препаратов платины.

Материалы и методы. Биоэлектрическую активность и функциональное состояние сосудов головного мозга изучали у 31 больной в возрасте от 19 до 66 лет (средний возраст 48,3±2,1 года). У 28 женщин был рак яичников III стадии, всем, кроме одной больной 19 лет, ранее были произведены экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника. У 3 больных выявлены метастазы рака молочной железы. У всех больных был диссеминированный опухолевый процесс с метастазами в печени [3] и костях [1]. У 3 больных наблюдались сопутствующие заболевания: артериальная гипотония (у 2) и гипертоническая болезнь стадии IIА (у 1).

Больным проводили комбинированную химиотерапию по следующим схемам.

1. Циклофосфан — 600 мг/м² внутривенно капельно в 500 мл 5% глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия в течение 30 мин в 1-й день лечения + платидиам — 100 мг/м² внутривенно капельно в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 30 мин на фоне водной нагрузки на 2-й день лечения.

2. Циклофосфан — 600 мг/м² внутривенно капельно в 500 мл 5% глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия в течение 30 мин в 1-й день лечения + цисплатин — по 80—100 мг/м² внутривенно капельно в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение 30 мин на фоне водной нагрузки ежедневно на 2—5-й день лечения.

Гипергидратацию (водную нагрузку) использовали с целью уменьшения нефротоксичности препаратов платины. Для этого в день введения препарата больному назначали обильное питье и перед его введением внутривенно капельно (40 капель в 1 мин) вводили 1,5—2 л изотонического раствора хлорида натрия и 5% раствора глюкозы.

Повторные курсы лечения проводили через 3—4 нед в зависимости от показателей крови и других параметров состояния больных.

Электроэнцефалограмму (ЭКГ) регистрировали на 17-канальном электроэнцефалографе фирмы "Nichon Kohden" (Япония), используя биполярные, височные, сагиттальные и монополярные отведения. В качестве функциональных нагрузок применяли ритмическую фотостимуляцию, фотостимуляцию и 3-минутную гипervентиляцию. Всего зарегистрировано 106 ЭКГ.

Функциональное состояние сосудов головного мозга изучали с помощью реоэнцефалографии на аппарате 4РГ-2М с использованием фронтотомоидальных и окципитотомоидальных отведений. Всего зарегистрировано 106 реоэнцефалограмм (РЭГ).

У 10 больных исследования проводили в динамике — до начала первого курса химиотерапии и на 1—3-и сутки после его окончания. Из них за 5 дней продолжали наблюдения на протяжении 4—6 курсов. У 17 больных исследования осуществляли, начиная со второго—третьего курса, в течение 2—4 курсов