

**Н. А. Умарова*, Н. Ш. Юлдашева*, Д. З. Мамарасулова, Г. А. Мамадалиева,
М. О. Абдуганиева, Ш. У. Рашидов**

ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Андижанский Государственный Медицинский Институт (г. Андижан, Узбекистан)

* Республиканский Онкологический Научный Центр МЗ РУз (г. Ташкент, Узбекистан)

Работа выполнена в рамках проекта гос. гранта №ITD 1109 – 11. 3 – 10849 РОНЦ МЗ РУз. : «Изучение механизмов развития множественной лекарственной устойчивости у больных раком яичников».

Вступление. Рак яичников (РЯ) чувствителен к химиотерапии (ХТ), но в процессе лечения неизбежно развивается вторичная химиорезистентность (ХР), обусловленная селекцией устойчивых клонов опухолевых клеток (ОК), и в дальнейшем – активацией в них ХР. Одним из путей повышения эффективности терапии у больных РЯ является выбор тактики лечения с учетом оценки степени чувствительности ОК к цитостатикам [1,2]. Изучению механизмов устойчивости ОК к ХТ посвящен ряд работ [2,4-7], в которых особое внимание уделяется изменению уровня глутатиона и активности глутатион-S-трансферазы (GST) при развитии РЯ, однако роль её до конца не изучена. В связи с этим возникает необходимость проведения дальнейших исследований с целью изучения лекарственной устойчивости ОК [3, 5-7].

Цель исследования – определение активности фермента GST при изучении лекарственной резистентности у больных РЯ.

Объект и методы исследования. 25 пациенткам от 37 лет до 61 года ($44,3 \pm 3,6$ лет) проведено комбинированное лечение в отделении гинекологии РОНЦ МЗ РУз. по поводу местнораспространенного РЯ T2-3N0-1M0 стадией. Стадию заболевания определяли на основании классификации TNM (МКБ -10 ВОЗ). С помощью бимануального осмотра и УЗИ определяли изменение размеров первичного опухолевого очага, степень распространенности и динамики. Полученные данные сравнивали с результатами до лечения. Кроме клинических обследований больным проводили компьютерную томографию органов малого таза и брюшной полости, МРТ-исследование.

Средний размер опухоли до лечения составил $100,5 \pm 7,8$ мм. Асцитная форма опухоли встречалась чаще – 20 (80%), при цитологическом

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от возраста и распространенности опухолевого процесса

Возраст больных	Абс.	%	Распространение процесса	Абс.	%
20-30	3	12	Асцитная форма	20	80
31-40	7	28	Безасцитная форма	5	20
41-50	8	32	Метастаз в сальник	17	68
51-60	7	28	Экссудативный плеврит	8	32

исследовании которой обнаружены ОК злокачественной природы. Безасцитная форма РЯ встречалась реже других (табл. 1).

На первом этапе больным проводилась неоадьювантная ХТ (НАХТ) по схеме: цисплатин 75 мг/м² в/в, циклофосфан 600 мг/м² в/в, 5-фторурацил 2250 мг/м². Больным с РЯ после НАХТ проводили оперативное вмешательство: экстирпация матки с придатками и оментэктомия – у 11 (44%), надвлагалищная ампутация матки с оментэктомией – у 9 (36%), комбинированные операции с резекцией мочевого пузыря и кишечника – у 1 (4%), нерадикальная операция – резекция большого сальника 1 (4%), двусторонняя тубовариэктомия и резекция большого сальника – 3 (12%).

Послеоперационный морфологический профиль опухоли был следующим: 18 (72%) – папиллярная аденокарцинома, 1 (4%) – липидно-клеточный рак, 1 (4%) – серозная цистаденокарцинома, 2 (4%) – дисгерминома. У всех больных изучены динамические изменения GST на различных этапах лечения с помощью спектрофотометрического метода. Статистический анализ проводили на персональном компьютере LG-Pentium IV с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение.

GST доминантно экспрессируется на многих видах ОК и поэтому считается их маркерным белком. Эта экспрессия является тканеспецифичной и, как правило, наблюдается при сохранении доминирующей роли GST [3-6]. Благодаря деятельности энзимов биотрансформации ксенобиотиков происходит превращение токсичных для клетки продуктов в водорастворимые нетоксичные производные. Участвуя в обезвреживании перекисей и гидроксильных радикалов, GST является одним из важнейших компонентов системы антиоксидантной защиты клетки, что, по-видимому, оказывает влияние на степень резистентности ОК к цитостатикам [5, 6].

У больных РЯ наблюдали высокий уровень GST до и после проведения НАХТ: в 4,4 и 4,1 раза соответственно выше контроля (табл. 2). Мы обнаружили положительную динамику изменения объема

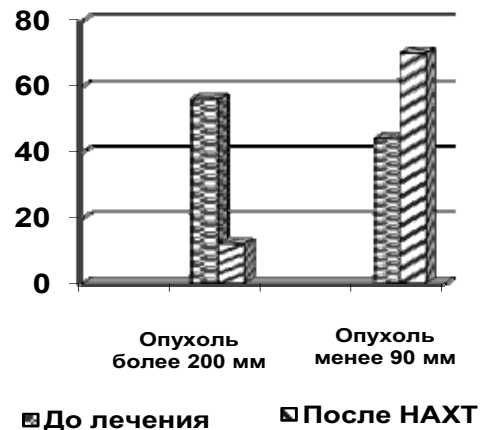


Рис. Объем опухоли по УЗИ до и после лечения.

Таблица 2

Динамика изменений показателей GST в зависимости от гемоглобина крови

	Уровень GST (мкмоль/мин/Hb)	Гемоглобин (г/л)
До лечения	5,27 ± 0,29	80,17 ± 3,9
После НАХТ	4,84 ± 0,36	78,5 ± 2,59
Здоровые женщины	1,19 ± 0,17	96,2 ± 4,6

опухоли по УЗИ после НАХТ. Если у 14 (56 %) больных размер опухоли в среднем составил больше 200 мм³, то после НАХТ отмечался регресс опухоли – у 8 (30 %) пациенток. Под влиянием НАХТ у пациенток с опухолями менее 100 мм³, напротив, отмечалась тенденция в возрастании числа больных (рис.). Следует отметить, что этим больным невозможность проведения радикальной операции была обоснована стабилизацией процесса после проведения курсов НАХТ, что указывает на устойчивость этих ОК к данной схеме ХТ.

Особенно интересно, что при лечении больных с частичным эффектом исходный уровень GST в эритроцитах был достоверно ниже ($4,1 \pm 1,12$ мкмоль/мин/Hb), чем у больных со слабым терапевтическим эффектом ($6,3 \pm 0,7$ мкмоль/мин/Hb) ($p > 0,05$). При сравнении полученных результатов после ХТ уровень GST в эритроцитах больных, мало чувствительных к лекарственному лечению, намного выше ($6,98 \pm 1,28$ мкмоль/мин/Hb), чем у больных с эффективным лечением ($5,14 \pm 0,19$ мкмоль/мин/Hb) ($p > 0,05$).

Особое внимание следует обратить на изменения активности в процессе НАХТ. Так, эффективное лечение сопровождалось постепенным понижением активности GST, тогда как при стабилизации заболевания активность ее практически не изменялась по сравнению с исходным уровнем.

Есть основания полагать, что эти изменения могут оказать существенную помощь при достоверной оценке прогноза лечения и эффективности последующей терапии. Анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения показал некоторую зависимость их от активности данного фермента. У больных с положительной динамикой лечения отмечалось понижение активности фермента. Такую же корреляцию мы установили при предварительном анализе выживаемости и рецидивирования. У 8 (32 %) больных с полным терапевтическим эффектом, у которых отмечалось достоверное снижение активности GST, медиана выживаемости – $17,0 \pm 1,15$ мес., а рецидивирования – $2,1 \pm 1,2$ мес. При частичном регрессе опухоли у 15 (60 %) пациенток медиана выживаемости составила $8,0 \pm 1,4$ мес. и без прогрессирования – $5,1 \pm 1,5$ мес., при стабилизации у 2 (8 %) больных – $5,2 \pm 1,1$ и $2,0 \pm 1,4$ мес. соответственно.

Выводы.

1. Выявлена зависимость эффективности лечения от уровня GST у больных РЯ.
2. Под действием НАХТ происходило снижение высоких значений GST у больных с РЯ.
3. У больных РЯ с положительной динамикой лечения отмечалось понижение активности фермента GST, тогда как при стабилизации опухолевого процесса его значения не изменялись по сравнению с исходным уровнем.
4. Аналогичная тенденция выявлена при предварительном анализе выживаемости и рецидивирования у пациенток РЯ.

Перспективы дальнейших исследований.

Предполагается усовершенствовать и оптимизировать схему НАХТ у больных РЯ и изучить его влияние на активность GST в динамике до и после лечения. Необходимо дальнейшее изучение механизмов лекарственной устойчивости при проведении НАХТ у больных РЯ.

Литература

1. Вовк А. В. Хирургическое и химиотерапевтическое лечение распространенного рака яичников / А. В. Вовк, Н. А. Шаназаров // Фундамент. иссл. – 2011. – № 6. – С. 222-226.
2. Горбачева Л. Б. О некоторых современных факторах лекарственной устойчивости к химиотерапии у больных раком яичников / Л. Б. Горбачева, А. Г. Блюменберг // Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников : Сб. ст. / Под ред. В. А. Горбуновой. – М., 2001. – С. 138-144.
3. Горожанская Э. Г. Содержание глутатиона и активность глутатион S-трансферазы как фактор прогноза эффективности лекарственной терапии / Э. Г. Горожанская // Росс. онк. журн. – 2002. – № 5. – С. 29-32.
4. Калинина Е. В. Метаболический препарат МР-33 – индуктор внутриклеточного уровня глутатиона и глутатионзависимых ферментов / Е. В. Калинина, М. Д. Новичкова, И. А. Комиссарова // Бюл. exper. биол. мед. – 1999. – Т. 128, № 7. – С. 56-59.
5. Калинина Е. В. Экспрессия генов редок-сзависимых изоформ глутатион S-трансферазы GSTP1-1 и GSTA4-4 при развитии резистентности опухолевых клеток к доксорубину / Е. В. Калинина, Н. Н. Чернов, А. Н. Саприн [и др.] // Бюл. exper. биол. мед. – 2007. – Т. 143, № 3. – С. 298-301.
6. Калинина Е. В. Роль окислительного стресса и глутатион-зависимых процессов в развитии клеточной лекарственной устойчивости и при терапии ряда заболеваний : дисс. на соискание ученой степени д. биол. н. : спец. 03. 00. 04 «Биохимия» / Е. В. Калинина. – Москва, 2009. – 230 с.
7. Харитонов Т. В. Современные подходы к терапии больных распространенным раком яичников: роль гемзара / Т. В. Харитонов // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3. – № 3 (<http://www.consilium-medicum.com/article/8405>).

УДК 618. 11-006. 6-085

ЛІКАРСЬКА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ У ХВОРИХ З МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИМ РАКОМ ЯЄЧНИКІВ

Умарова Н. А., Юлдашева Н. Ш., Мамарасулова Д. З., Мамадалиева Г. А., Абдуганієва М. О., Рашидов Ш. У.

Резюме. Проведена оцінка глутатіон-S-трансферази (GST) у 25 пацієнток з раком яєчників (РЯ) у процесі розвитку у них резистентності до ліків. У хворих РЯ виявлено взаємозв'язок між підвищенням GST та стійкістю пухлин до хіміотерапії. Схожа кореляція спостерігається при аналізі виживаємості та рецидивування у пацієнток РЯ.

Ключові слова: рак яєчників, лікарська резистентність, глутатіон-S-трансфераза, неoad'ювантна хіміотерапія.

УДК 618. 11-006. 6-085

ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Умарова Н. А., Юлдашева Н. Ш., Мамарасулова Д. З., Мамадалиева Г. А., Абдуганієва М. О., Рашидов Ш. У.

Резюме. Произведена оценка глутатион-S-трансферазы (GST) у 25 пациенток с раком яичников (РЯ) в процессе развития у них лекарственной резистентности. У больных РЯ выявлена взаимосвязь между повышением GST и устойчивостью опухолей к химиотерапии. Схожая корреляция наблюдается при анализе выживаемости и рецидивирования у пациенток РЯ.

Ключевые слова: рак яичников, лекарственная резистентность, глутатион-S-трансфераза, неoad'ювантная химиотерапия.

UDC 618. 11-006. 6-085

Drug Resistance in Patients Locally Common Ovarian Cancer

Umarova N. A., Yuldasheva N. Sh., Mamarasulova D. Z., Mamadalieva G. A., Abduganieva M. O., Rashidov Sh. U.

Summary. Ovarian cancer (OC) is sensitive to chemotherapy (ChT), but in the process of treatment will inevitably develop secondary chemoresistance (ChR), the reason of which is the selection of resistant clones of tumor cells (TC) and the activation of them in HT. When studying the mechanisms of sustainability OK to HT special attention is paid to the change of the level of glutathione and the activity of glutathione-S-transferase (GST) with the development of the OC, however, the role of it to the end is not studied.

Purpose: study of the activity of the enzyme GST in the study of drug resistance in patients with OC.

Materials and methods. 25patients from 37 years to 61 years had combined treatment on the locally common OC. All patients underwent CT scans of the or-gans of small pelvis and abdominal cavity, magnetic resonance tomography. The average size of the tumor patients before treatment was 100. 5 ± 7. 8 mm. Ascites form tumors met more often – 20 (80 %), an ascites – at least – in 5 (20 %) of the patients with OC. Neoadjuvant ChT (NACHT) was carried out according to the scheme: cisplatin 75 mg/m² in/v, cyclophosphamide 600 mg/m²/in/v, 5-fluorou-racil

2250 mg/m². Patients with OC after NACHT proceed to a prompt intervention: remove the uterus with appendages and omentectomy – in 11 (44 %), supravaginal amputation with greater omentum on of uterus with omentectomy – in 9 (36 %), the combined operation with the resection of bladder and intestines – in 1 (4 %), non-radical surgery resection of a large omentum 1 (4 %), two-sided tubovariectomy and resection of a large omentum – 3 (12 %).

Results and discussion. In patients with ovarian cancer experienced a high le-vel of GST before and after NACHT: 4. 4 and 4. 1 times, respectively, higher than the control group. Found a positive dynamics of change in tumor volume after NACHT. If 14 (56 %) patients on average tumor size greater than 200 mm³ after NACHT marked regression in 8 (30 %) patients. Effective treatment was accompanied by a gradual decrease in GST activity, whereas its stable disease activity remained virtually unchanged compared with the initial level. The analysis of the immediate and long-term results of treatment showed some dependence on the activity of the enzyme.

Conclusion. The dependence of the efficiency of treatment of the level of GST in patients OC was estimated. Under the influence of NACHT was the high value of GST in patients with OC. In patients with OC with the positive dynamics of treatment was reduced enzyme activity GST, while the stabilization of the tumor process of its meaning has not been changed as compared with the initial level. The same tendency is revealed in the preliminary analysis of survival and of re-lapses in patients SEA.

Prospects of the further researches. It is expected to improve and optimize the scheme of NACHT in patients with OC to study its influence on the activity of GST in dynamics before and after the treatment. It is necessary to further study of the mechanisms of drug resistance in carrying out NACHT in patients OC.

Key words: cancer of ovarian, drag resistance, glutation-S-transferase, neoadjuvant chemotherapy.

Рецензент – проф. Баштан В. П.

Стаття надійшла 28. 04. 2013 р.