

УДК 577.125

**СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ
В КРОВИ БОЛЬНЫХ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГОЛОВНОГО МОЗГА**© 2013 г. Ю.Д. Зотова,¹ С.Е. Лапина,² В.Н. Дыдыкина,¹ М.А. Шабалин¹¹Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского²Приволжский окружной медицинский центр, Н. Новгород

djuliazotova@mail.ru

Поступила в редакцию 20.06.2013

Проведена сравнительная оценка перекисного окисления липидов по количеству первичных продуктов и оснований Шиффа в крови пациентов при злокачественных новообразованиях молочной железы и головного мозга. Статистически значимо более высокий уровень свободнорадикального окисления липидов показан в крови больных раком молочной железы относительно больных с опухолями головного мозга.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление, злокачественные новообразования.

Введение

Известно, что среди факторов риска развития злокачественных новообразований важная роль принадлежит нарушению равновесия в системе свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) – антиоксидантная защита организма. При нарушении адекватного соотношения окислительных и антиокислительных процессов, несостоятельности антиоксидантных механизмов происходит избыточное накопление свободных радикалов, приводящее к повреждению нуклеиновых кислот, индукции хромосомных aberrаций, нарушениям регуляции клеточной пролиферации и апоптоза, играющих важную роль в злокачественной трансформации клеток и опухолевой прогрессии [1]. Несомненная роль процессов ПОЛ при злокачественных новообразованиях подтверждена многочисленными исследованиями [2–6]. В настоящее время сравнение процессов свободнорадикального окисления при раке молочной железы и раковой опухоли головного мозга в литературе не представлено. Это сравнение позволит рассмотреть различия биохимических процессов, происходящих в организмах с различными видами онкологических новообразований.

Имеющиеся в литературе сведения о состоянии системы ПОЛ у больных раком молочной железы (РМЖ) и раковой опухолью головного мозга (ОГМ) достаточно противоречивы. Так, при РМЖ показано как усиление процессов ПОЛ [7], так и отсутствие их статистически значимых изменений [8] или даже снижение [9, 10]. Кроме того, показано, что при раке молоч-

ной железы увеличение процессов свободнорадикального окисления находится в прямой зависимости от стадии заболевания [5].

В работе Франциянца Е.М. [2] показано, что у больных со злокачественными мозговыми новообразованиями угнетаются свободнорадикальные процессы в липидах, снижается концентрация ненасыщенных жирных кислот. При этом происходит некомпенсируемая активация процессов перекисного окисления липидов, истощение фонда эндогенных антиоксидантов. Данные факторы рассматриваются как ключевые звенья при развитии опухоли головного мозга [11].

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка активности свободнорадикального окисления в крови больных при раке молочной железы и раковой опухоли головного мозга.

Материалы и методы исследования

Клиническая часть работы была выполнена на базе Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко (лечащий врач С.Е. Лапина). Объектом исследования служила плазма крови больных раком молочной железы и с опухолью головного мозга. Всего проанализированы 64 пробы крови (из них 34 – опухоль головного мозга и 30 проб – рак молочной железы). Контрольная группа была представлена пробями крови, полученными от условно здоровых людей (30 проб).

Оценка интенсивности свободнорадикального окисления осуществлялась методом индуцированной биохимиллюминесценции (БХЛ), при

Таблица 1

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови больных при раке молочной железы и раковой опухоли головного мозга

Показатель	Условно здоровые	РМЖ	ОГМ
ДК, отн. ед.	0.160±0.050	0.173±0.003*	0.185±0.005***
ТК, отн. ед.	0.040±0.010	0.065±0.002*	0.075±0.003***
ОШ, отн. ед.	3.250±0.250	7.377±0.425*	5.385±0.343***

* Различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0.05$);

** различия статистически значимы по сравнению с показателями при РМЖ ($p < 0.05$).

этом использовался прибор биохемилюминиметр БХЛ-07. Анализировали следующие параметры полученной хемилюминограммы: 1) индекс I_{\max} (mv) – максимальная интенсивность свечения, показывающая потенциальную способность биологического объекта к свободно-радикальному окислению; 2) индекс S (mv) – светосумма хемилюминесценции за 30 секунд – величина, соответствующая обрыву цепи свободно-радикального окисления и поэтому обратно пропорциональная антиоксидантной активности пробы крови. 3) $tg(-2\alpha)$ – показатель антиоксидантной системы защиты, характеризующий скорость ее восстановления [1].

Содержание продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), оснований Шиффа) проводили методом И.А. Волчегорского [12], полученные результаты выражали в относительных единицах оптической плотности. Их значения определяли в гептан-изопропанольных фракциях, так как в гептане экстрагируются в основном нейтральные липиды, а в изопропанол – фосфолипиды.

Полученные данные были статистически обработаны с использованием программы *Biostat*. Статистически значимые различия устанавливались с использованием критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$ [11].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что в плазме крови как больных раком молочной железы, так и у больных с опухолями головного мозга уровни первичных продуктов ПОЛ – ДК и ТК – оказались повышенными по сравнению с условно здоровыми пациентами. При этом наиболее значимо повышался уровень ТК – он увеличился в 1.7 раза при ОГМ и в 1.6 раза – при РМЖ. Содержание конечных продуктов ПОЛ – оснований Шиффа – также превышало показатели относительно здоровых пациентов: в 2.3 раза при РМЖ и в 1.6 раза – при раковой ОГМ (табл. 1).

Таким образом, при общей направленности повышения ПОЛ в крови больных при обеих

формах рака отмечено более выраженное повышение уровня ДК и ТК при ОГМ, а оснований Шиффа – при РМЖ.

Обсуждая полученные результаты, можно полагать, что при ОГМ часть первичных продуктов липопероксидации из нервной ткани с током цереброспинальной жидкости транспортируется в кровь, повышая общий уровень ДК и ТК. Вероятно, что при раковой ОГМ идет прямое воздействие опухоли на центральную нервную систему, активацию симпато-адреналовой системы и, как следствие, интенсификацию свободно-радикального окисления липидов. Известно, что нервная ткань характеризуется высоким содержанием липидов и чрезвычайно высокой активностью окислительных процессов, при этом емкость антиоксидантной системы сравнительно ниже, чем в других тканях [13]. В связи с этим злокачественный опухолевый рост нервной ткани сопровождается интенсификацией перекисного окисления липидов. Можно полагать, что часть продуктов биодegradации липидов с током цереброспинальной жидкости транспортируется в кровь. Этим можно объяснить повышенное содержание ДК и ТК в плазме крови у больных с раковой ОГМ по сравнению с пациентами, больными РМЖ.

Уровень конечных (наиболее токсичных) продуктов ПОЛ (ОШ) оказался выше в плазме крови больных РМЖ по сравнению с показателями плазмы крови больных с раковой ОГМ в 1.4 раза. Известно, что процессы биоповреждения индуцируют активность системы репарации. Одним из ее компонентов является фосфолипаза С, которая осуществляет отделение поврежденного азотистого компонента фосфолипидов, в частности ОШ, при раковой ОГМ. По всей видимости, этим и объясняется пониженное содержание ОШ в плазме крови при раковой ОГМ относительно больных РМЖ.

Анализируя уровень биохемилюминесценции, следует указать, что показатели БХЛ отражают уровень свободных радикалов (I_{\max}), активность антиоксидантной системы защиты (S) и скорость восстановления антиоксидантной системы защиты ($tg(-2\alpha)$). Как видно из табл. 2, при РМЖ значения I_{\max} и S превышают показатели относительно здоровых пациентов в 4 и 2.9 раза соответственно. Это свиде-

Таблица 2

**Показатели БХЛ в крови больных при раке молочной железы
и раковой опухоли головного мозга**

Показатель	Условно здоровые	РМЖ	ОГМ
Imax	1.25±0.120	5.50±0.220*	4.85±0.260***
S	14.00±1.500	41.04±2.240*	49.26±2.520***
tg(-2α)	0.26±0.007	0.13±0.005*	0.15±0.007***

Пояснения – под табл. 1.

тельствует о снижении работы антиоксидантной системы защиты и повышении продукции свободных радикалов в крови больных РМЖ. А значение tg (-2α) понижается по сравнению с относительно здоровыми пациентами в 2 раза, что говорит о снижении скорости восстановления антиоксидантной системы защиты. При раковой ОГМ показатели БХЛ также значительно превышают показатели относительно здоровых пациентов, однако в меньшей степени, чем при РМЖ. Уровень свободных радикалов (Imax) повышался в 3.8 раза, активность антиоксидантной системы защиты – в 2.8 раза и скорость ее восстановления уменьшалась в 1.7 раза (табл. 2).

Таким образом, уровень свободных радикалов в плазме крови больных РМЖ статистически значимо превышает таковой при раковой ОГМ. Установление этого факта представляется весьма интересным, т.к. известно, что мощность антиоксидантной системы в нервной ткани понижена по сравнению с другими тканями. Можно предположить, что благодаря наличию гематоэнцефалического барьера только часть продуктов липопероксидации с током цереброспинальной жидкости попадает в кровь при раковой ОГМ, также индуцируя при этом повышение мощности системы антиоксидантной защиты крови, что и приводит к более эффективному ингибированию свободнорадикальных процессов.

Проведенные нами исследования показывают, что уровень продуктов ПОЛ выше у больных раковой ОГМ относительно группы больных РМЖ. Различная степень интенсивности свободнорадикальных процессов у больных РМЖ выше, чем у больных раковыми опухолями головного мозга, что может быть связано с более низкой мощностью антиоксидантной системы крови.

Список литературы

1. Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценки свободнорадикальных реакций в

биологических субстратах // Межвузовский сборник биохимии и биофизики микроорганизмов. Горький, 1983. С. 179–183.

2. Франциянц Е.М., Сидоренко Ю.С., Розенко Л.Я. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни. Ростов-на-Дону, 1995. 176 с.

3. Шарипов В.К., Баленков Ю.О., Киреев Г.В. Кинетика свободнорадикального окисления сывротки крови как показатель влияния опухоли на организм // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 10. С. 16–18.

4. Быстрова Е.В., Кузьмичева Л.В., Борченко Р.В. Изменение свободнорадикального окисления при раке легкого // Сборник Мордовского государственного университета. Саранск, 2001. С. 67–69.

5. Алясова А.В. Клинико-нейрофизиологическая и нейро-иммунологическая характеристика больных раком молочной железы. Дисс. ... д-ра мед. наук. Иваново: Ивановская гос. мед. акад. 2004. 335 с.

6. Пальмина Н.П. Антиоксиданты, перекисное окисление липидов, протеинкиназа С и рак // Тез. докл. конф. «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии и биологии». Москва, 2–4 октября, 2000 г. С. 127–130.

7. Ray G., Husain S.A. Oxidants, antioxidants and carcinogenesis // Indian J. Exp. Biol. 2002. V. 40. № 11. P. 1213–1232.

8. Савина Е.В., Слонимская Е.М., Кондакова И.В., Гарбуков Е.Ю. Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов у больных с предопухолевыми заболеваниями и раком молочной железы // Российский онкологический журн. 2001. № 1. С. 20–22.

9. Das U.N. A radical approach to cancer // Med. Sci. Monit. 2002. V. 8. № 4. P. 79–92.

10. Kohen R., Niska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification // Toxicologic Pathology. 2002. V. 30. № 6. P. 620–650.

11. Гланц С. Медико-биологическая биостатистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459с.

12. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопросы мед. химии. 1989. № 1. С. 127–131.

13. Левченко Л.И., Демчук М.Л. Перекисное окисление липидов в опухолях мозга человека // Бюл. exper. биол. и мед. 1994. № 117(2). С. 211–215.

**FREE-RADICAL OXIDATION OF LIPIDS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH MALIGNANT
BREAST AND BRAIN TUMORS**

Yu.D. Zotova, S.E. Lapina, V.N. Dydykina, M.A. Shabalin

A comparative evaluation of lipid peroxidation according to the number of primary lipid peroxidation products and Schiff bases has been carried out in the blood of patients with breast cancer and brain tumors. The free-radical lipid oxidation level has been found to be statistically significantly higher in the blood of patients with breast cancer than that of patients with brain tumors.

Keywords: lipid peroxidation, free-radical oxidation, malignant neoplasms.