

можное снижение содержания гипофизарных гормонов должно рассматриваться как желаемая цель.

Таким образом, новый препарат торемифен обладает необходимыми свойствами, предъявляемыми к антиэстрогенам: конкурирует за рецепторы эстрогенов [1] и снижает концентрацию эстрогенов в крови. По полученным нами данным, с точки зрения своего влияния на уровень гормонов в крови торемифен аналогичен тамоксифену [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазова Н. Д., Буренин И. С. // Гормоны и рак молочной железы. — Алма-Ата, 1981. — С. 26—39.
2. Houdebine L. M. // Bull. cancer. — 1985. — Vol. 72. — P. 121—141.
3. Kandas L. // J. Steroid Biochem. — 1990. — Vol. 36(3). — P. 191—195.
4. Rose D. P., Chlebowski R. T., Connolly L. A. et al. // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 5386—5390.
5. Szamel I., Vincze B., Hindy I. et al. // J. Steroid Biochem. — 1990. — Vol. 36(3). — P. 235—236.

Поступила 02.09.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 618.19-006.6-085:577.164.11

Э. Г. Горожанская, В. П. Летагин, Е. В. Ольшевская

ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ТИАМИНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Многочисленными исследованиями показано, что развитие злокачественных опухолей в организме вызывает нарушение различных сторон обмена [16]. Установлено, что в регуляции метаболических процессов большую роль играют витамины, обеспечивающие как биологически активные вещества не только стабильность гомеостаза, но и иммунологический статус организма [6, 10, 12, 19]. Особое значение в этом отношении имеет тиамин, фосфорилированные формы которого принимают в виде коферментов непосредственное участие в функционировании пентозофосфатного пути, поставляющем клетке субстраты для биосинтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Помимо коферментных функций тиаминфосфаты оказывают некоферментное воздействие на процессы перифосфорилирования, активно взаимодействуя с нуклеозидфосфатами или непосредственно с другими переносчиками макроэргического фосфата. Имеются также сведения, что тиамин в виде тиаминтрифосфата участвует в механизме передачи нервного импульса в клетках ЦНС [3]. В связи с этим дефицит тиамина может крайне отрицательно сказываться на общем состоянии организма, усугубляться при различных заболеваниях, осложняя тем самым течение основного заболевания и снижая эффективность лечения.

Имеющиеся в литературе немногочисленные сообщения свидетельствуют о дефиците тиамина [2, 7, 15]. Несмотря на то, что рак молочной железы (РМЖ) по

распространенности занимает одно из первых мест, данные об обеспеченности тиамином больных при этой локализации опухоли практически отсутствуют. Единичные сообщения основаны лишь на повышении ТДФ-эффекта, который используется в клинической практике как показатель обеспеченности тиамином [17, 18]. Вместе с тем сведения об обеспеченности тиамином организма больных РМЖ в зависимости от распространенности процесса и проводимого лечения могут быть использованы при коррекции метаболических нарушений с целью повышения эффективности лечения, отдаленные результаты которого часто остаются неудовлетворительными [8].

Материалы и методы. Обследовано 198 больных первичным РМЖ, которые в зависимости от распространенности злокачественного процесса составили следующие группы:

I стадия (TNM) — 23 больных; IIa стадия (TNM) — 47 больных, IIb стадия (TNM) — 46 больных, III стадия (TNM) — 82 больных.

Возраст больных колебался от 20 до 70 лет.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин в возрасте от 25 до 65 лет.

У всех обследованных здоровых женщин и больных РМЖ исследовали концентрацию тиамина в моче, содержание тиамина и активность транскетолазы с ТДФ-эффектом в крови.

Для оценки влияния химиопрепаратов на обмен тиамина у 73 больных III стадии, получавших послеоперационный курс химиотерапии по схеме CMF (55 больных) и комбинированное лечение (18 больных), включающее предоперационную химиотерапию по схеме Купера, операцию и послеоперационную терапию по схеме CMF, исследовали кровь и мочу до лечения и после каждого этапа лечения.

Содержание тиамина определяли в нормальной ткани молочной железы и злокачественной опухоли 24 больных РМЖ, а также в нормальной ткани молочной железы 15 здоровых женщин, погибших от случайной травмы.

Содержание тиамина в моче и крови определяли тиохромным методом (14) в собственной модификации и измеряли на флуориметре при длине волны 420 нм и длине волны возбуждения 370 нм. Результаты выражали в нмоль/л.

Активность транскетолазы (ТК) определяли по Bruns F. и соавт. в модификации В. Б. Спиричева [13] и выражали в мкмоль/л/с. Снижение активности транскетолазы является косвенным показателем недостаточности тиамина.

Величину ТДФ-эффекта вычисляли по формуле:

$$\text{ТДФ-эффект \%} = \frac{\text{активность ТК} + \text{ТДФ}}{\text{активность ТК} - \text{ТДФ}} 100\% - 100\%$$

и оценивали в пределах от 0 до 15% как свидетельство адекватной обеспеченности организма тиамином, от 15 до 25% как проявление умеренного дефицита, выше 25% — глубокого дефицита тиамина.

Для оценки состояния окислительно-восстановительных процессов определяли содержание молочной [24] и пировиноградной [1] кислот в плазме крови.

Содержание тиамина в опухолях и нормальных тканях молочной железы определяли в гомогенатах, приготовленных на 0,25 N HCl в соотношении 1:10 и результаты выражали в мкг/г.

Полученные данные обработаны статистически.

Результаты и обсуждение. У большинства больных РМЖ (73%) показатели обеспеченности тиамином были существенно снижены по сравнению с нормой (табл. 1). Так, практически у всех больных (98%) выведение тиамина с мочой было в среднем в 2,8 раза ниже, чем в норме. Концентрация тиамина в крови составляла 253 ± 140 нмоль/л и была снижена в 1,7 раза по сравнению с таковой у здоровых людей. Активность ТК также оказалась сниженной (в 1,6 раза) и в среднем составила $2,25 \pm 0,98$ мкмоль/л/с.

При анализе полученных результатов в зависимости от стадии заболевания обнаружены существенные раз-

Т а б л и ц а 1. Содержание тиамин и активность транскетолазы у здоровых лиц и больных злокачественными опухолями молочной железы

Группа	Число больных	Тиамин в моче, ммоль/л	Тиамин в крови, ммоль/л	Активность транскетолазы в крови, мкмоль/л/с
Практически здоровые люди	20	1260 ± 224	4608 ± 88	3,7 ± 0,52
Больные РМЖ	198	453 ± 387	253 ± 140	2,25 ± 0,98
I	23	680 ± 215*	340 ± 60	2,4 ± 0,5
IIa	47	390 ± 118*	290 ± 58*	2,3 ± 0,58
IIб	46	380 ± 175*	220 ± 77*	2,2 ± 0,41
III	82	360 ± 90*	192 ± 60*	2,1 ± 0,8

* $p < 0,05$ по отношению к норме.

личия, связанные с прогрессированием процесса. Показано, что у больных I, IIa, IIб, III стадиями заболевания содержание тиамин в моче снижено соответственно в 2,3; 3,2; 3,3; и 3,5 раза по сравнению с нормой. Одновременно у большинства обследованных больных в зависимости от стадии заболевания обнаружено понижение концентрации тиамин в крови в 1,5; 1,6; 2,1 и 2,4 раза, что сопровождалось постепенным понижением активности ТК. По мере увеличения стадии заболевания повышается процент больных, у которых ТДФ-эффект больше 25%: 9, 13, 15 и 18% соответственно для стадий I, IIa, IIб и III.

Полученные данные свидетельствуют о недостаточности тиамин у больных РМЖ. Аналогичные данные были получены при обследовании онкологических больных с локализацией процесса в области желудка, легкого, молочной железы, гортани [2, 7, 15, 18].

Изучение показателей окислительно-восстановительных процессов в крови выявило повышение содержания лактата до $2,05 \pm 0,1$ ммоль/л при норме $1,56 \pm 0,2$ ммоль/л, в то время как уровень пирувата находился в пределах нормы ($0,043 \pm 0,01$ ммоль/л). В литературе имеются данные о повышении содержания лактата и пирувата в организме при развитии злокачественного образования с одновременным снижением концентрации тиамин [2, 11]. Повышенный уровень молочной и пировиноградной кислот в крови онкологических больных связан, по-видимому, не только с особенностями метаболизма злокачественных клеток, но и с нарушением в углеводном обмене тканей опухолевого организма [4, 16, 20, 23]. Тем не менее уровень тиамин может оказывать опосредованное действие на регуляцию окислительно-восстановительных процессов, способствуя при его недостаточности лактацидозу [11, 19] и играет существенную роль в нарушении регуляции углеводного обмена при злокачественных новообразованиях.

Наиболее вероятная причина снижения концентрации тиамин в крови больных РМЖ может заключаться в конкуренции за витамин со стороны растущей опухоли. Действительно, содержание тиамин в злокачественных опухолях молочной железы оказалось значительно выше ($0,57 \pm 0,12$ мкг/г), чем в прилегающих к ним участках нормальной ткани, непораженной опухолевым процессом ($0,22 \pm 0,11$ мкг/г). Следует отметить, что в нормальной ткани молочной железы здоровых

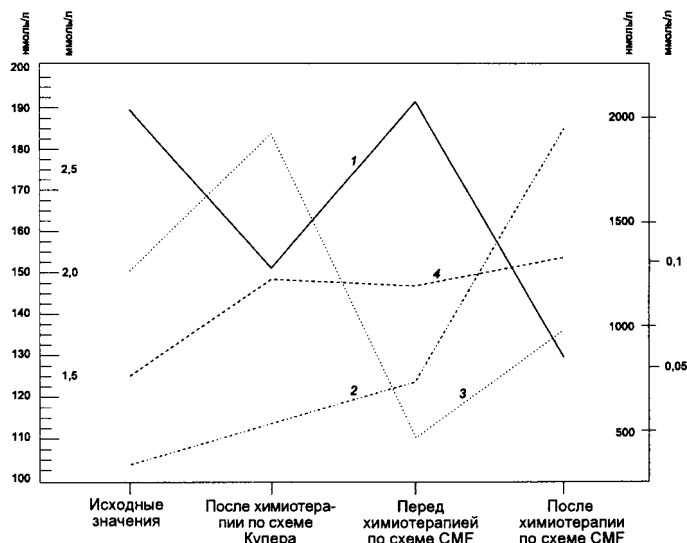


Рис. 1. Содержание тиамин в крови (1) и моче (2), лактата (3) и пирувата (4) в крови больных раком молочной железы в процессе комбинированного лечения.

женщин содержание тиамин колебалось в пределах от 0,58 до 0,7 мкг/г ткани и составило в среднем $0,64 \pm 0,08$ мкг/г, что почти в 3 раза выше, чем в нормальной ткани молочной железы больных РМЖ. Обнаруженное накопление тиамин в злокачественной опухоли молочной железы, способствующее развитию его дефицита в организме больных РМЖ, подтверждает концепцию о конкурентном взаимоотношении опухоли и организма за жизненно важные метаболиты [5, 9, 16, 21].

В литературе имеются данные, указывающие, что некоторые виды лечения (операция, химиотерапия) могут способствовать нарушению обмена тиамин у онкологических больных [7, 17]. В связи с этим нами обследовано 18 больных РМЖ III стадии, получавших комбинированное лечение, включающее предоперационную химиотерапию по схеме Купера, операцию и послеоперационную химиотерапию по схеме CMF. У больных перед началом лечения содержание тиамин в моче составило 369 ± 80 ммоль/л, в крови 189 ± 20 ммоль/л, активность ТК составляла $2,0 \pm 0,8$ мкмоль/л/с, что в совокупности указывает на недостаточность тиамин в организме больных этой группы.

После окончания курса химиотерапии по схеме Купера у 15 больных (83%) возрастало выведение тиамин с мочой в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем и достигало 540 ± 140 ммоль/л. В то же время концентрация тиамин в крови у 62% больных снижалась в 1, 2 раза (рис. 1). Активность ТК снижалась у 78% больных в среднем до $1,7 \pm 0,7$ мкмоль/л/с. Процент больных с высокими значениями ТДФ-эффекта увеличивался с 13 до 46%. Вместе с тем была обнаружена обратная корреляция между содержанием молочной и пировиноградной кислот и концентрацией тиамин в крови. Так, одновременно с падением концентрации тиамин в крови до 150 ± 15 ммоль/л наблюдается повышение лактата с $2,0 \pm 0,19$ до $2,6 \pm 0,17$ ммоль/л и пирувата с $0,05 \pm 0,01$ до $0,095 \pm 0,02$ ммоль/л. Эти данные свидетельствуют об усугублении дефицита тиамин при проведении химиотерапии с одновременным нарушением окислительно-восстановительных процессов.

После окончания лечения по схеме Купера больным была произведена радикальная мастэктомия.

Через 3—4 нед после операции концентрация тиамин в крови оказалась выше (190 ± 25 нмоль/л) чем до операции (150 ± 15 нмоль/л), в то же время выведение тиамин с мочой повысилось незначительно и достигало 620 ± 260 нмоль/л. Одновременно с этим наблюдалось значительное снижение лактата с $2,6 \pm 0,17$ до $1,2 \pm 0,15$ ммоль/л и в небольшой степени пирувата — с $0,095 \pm 0,02$ до $0,086 \pm 0,01$ ммоль/л.

Наиболее выраженные изменения в показателях обеспеченности тиамином наблюдались после окончания послеоперационного курса химиотерапии по схеме CMF. Так, у 16 больных (89%) обнаружено снижение концентрации тиамин в крови с 190 ± 25 до 130 ± 15 нмоль/л ($p < 0,01$) и резкое возрастание выведения тиамин с мочой (1940 ± 800 нмоль/л). Активность ТК понизилась в среднем до $1,6 \pm 0,6$ мкмоль/л/с.

У 55% больных, получавших послеоперационный профилактический курс химиотерапии по схеме CMF без предварительного лечения по схеме Купера, отмечались аналогичные изменения. Так, концентрация тиамин в крови снижалась с 250 ± 36 до 170 ± 39 нмоль/л с одновременным увеличением выведения тиамин с мочой с 370 ± 110 до 700 ± 360 нмоль/л. Снижалась активность ТК и возрастал ТДФ-эффект с одновременным увеличением числа больных с высоким значением ТДФ-эффекта.

Есть основания полагать, что наблюдаемое нами снижение показателей обеспеченности тиамином больных РМЖ в процессе химиотерапии по схемам Купера и CMF, вероятнее всего, обусловлено присутствием 5-фторурацила в составе этих схем, который проявляет свойства антагониста тиаминдифосфата в транскетолазной реакции. Результаты опытов *in vitro* показали, что 5-фторурацил конкурирует с тиаминдифосфатом в реакции присоединения фосфорной группы, переходя сначала в 5-фторуридин, затем в 5-фтормонофосфат и далее в активную форму 5-фтор-2-дезоксидиридинмонофосфат, блокируя тимидилат-синтазу [2].

Таким образом, применение тиамин и его производных в комплексном лечении больных РМЖ может способствовать не только устранению дефицита тиамин и улучшению компенсаторных возможностей организма, но и повышению эффективности лечения в результате превращения 5-фторурацила в активную лекарственную форму [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаскин П. М. // Лаб. дело. — 1976. — № 8. — С. 497—501.
2. Бекир-Заде Г. М. Роль тиамин в нарушении регуляции углеводного обмена при злокачественных новообразованиях: Дисс. докт. мед. наук. — М., 1985.
3. Воскобоев А. И., Чернишечев И. П. // Наука и техника. — Минск, 1987. — С. 134.
4. Горюжанская Э. Г. Особенности углеводного обмена опухолей и тканей опухолевого организма: Дисс. докт. мед. наук. — М., 1974.
5. Горюжанская Э. Г., Шапот В. С. // Докл. Акад. наук СССР. — 1964. — № 4. — С. 947—949.
6. Горюжанская Э. Г., Бекир-Заде Г. М., Мухина Э. С., Сквабченко Н. Ю. // Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 7. — С. 22—24.
7. Исмагулова Т. С., Погосов В. С., Стиричев В. Б. // Вопр. мед. химии. — 1971. — № 1. — С. 76—82.
8. Летягин В. П., Вишнякова В. В., Погодина Е. М. и др. // Сов. мед. — 1988. — № 1. — С. 94—97.
9. Морозкина Т. С. Энергетический обмен и питание при злокачественных новообразованиях. — Минск: Беларусь, 1989. — С. 190.
10. Островский Ю. М. // Наука и техника. — Минск, 1979.

11. Островский Ю. М., Величко М. Г., Якубчик Е. Н. Пируват и лактат в животном организме. — Минск, 1984. — С. 183.
12. Сергеев А. В. Иммунофармакология и механизм действия неспецифических противоопухолевых иммуномодуляторов (ретиноиды, коферментные формы витаминов, полисахариды): Дисс. докт. мед. наук. — М., 1986.
13. Стиричев В. Б., Блажевич Н. В., Исаева В. А. и др. // Вопр. питания. — 1973. — № 6. — С. 6—11.
14. Строганова Л. А., Крюкова Н. А. // Лаб. дело. — 1962. — № 1. — С. 26—31.
15. Требухина Р. В., Туманов В. Н., Авдейчик Л. А. и др. // Вопр. мед. химии. — 1983. — № 5. — С. 100—103.
16. Шапот В. С. Биохимические аспекты злокачественного роста. — М., 1975. — С. 301.
17. Aksoy M., Basu T., Briant I. et al. // Eur. J. Cancer. — 1989. — Vol. 16. — P. 1041—1045.
18. Basu T., Dickerson J. // Oncology. — 1976. — Vol. 33, N 5—6. — P. 250—252.
19. Kirkemo A., Burt M., Brennan M. // Am. J. Clin. Nutr. — 1982. — Vol. 35. — P. 1003—1009.
20. Fraley D., Adler R., Bruns F. et al. // New. Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 303. — P. 1100—1102.
21. Mider C. // Canc. Res. — 1951. — Vol. 11. — P. 821—826.
22. Mukherjee K., Boohar J., Wentland D. et al. // Canc. Res. — 1964. — Vol. 1. — P. 364—371.
23. Sculier L., Nicaise C., Klastersky Y. // Eur. J. Cancer and Clin. Oncol. — 1982. — Vol. 19. — P. 579—601.
24. Wieland O., Jagow-Westermann B. Determination with yeast lactate dehydrogenase. Methods of Enzymatic Analysis / Ed. by H. Bergmeyer. — 1974. — N 3. — P. 1483—1496.

Поступила 16.08.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 618.19-006.6-089.163-059

И. П. Коваленко, Д. В. Комов, А. И. Барканов,
Р. А. Керимов, В. А. Хайленко, С. Б. Поликарпова

РОЛЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ГИПОКСИРАДИОТЕРАПИИ ОДНОКРАТНЫМИ ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

В комбинированном лечении рака молочной железы одно из важных мест занимает лучевая терапия.

Существует несколько путей повышения эффективности лучевого компонента комбинированного лечения.

1. Улучшение пространственного распределения поглощенной дозы в опухоли и нормальных тканях за счет усовершенствования физико-технических параметров и ритмов облучения.

2. Использование различных методов радиосенсибилизации — селективного увеличения чувствительности опухоли к ионизирующему излучению.

3. Избирательное снижение чувствительности нормальных тканей к облучению.

Применяемый нами метод селективной защиты нормальных тканей с помощью вдыхания больными при облучении нормобарических обедненных кислородом смесей получил название гипоксиррадиотерапии. Определенного прогресса в лечении злокачественных новообразований можно достичь путем сравнительно небольшого