

# ВЛИЯНИЕ МИЛЛИМЕТРОВЫХ ВОЛН НА РЕГРЕСС ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ И НАРУШЕНИЙ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ

*[Н.П. Карева, Т.И. Поспелова, Д.Д. Цырендоржиев](#)*

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»  
Минздравсоцразвития России (г. Новосибирск)*

Представлены результаты клинического исследования возможности использования КВЧ-терапии для снижения частоты и тяжести цитостатической депрессии кроветворения и коррекции нарушений антиоксидантного статуса у больных лимфомами, получающими полихимиотерапию (ПХТ) с целью индукции-консолидации ремиссии. Метод КВЧ-терапии основан на применении низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты или, иначе, миллиметрового диапазона. Обследовано 63 пациента с лимфомой Ходжкина и 120 больных с неходжкинскими лимфомами. Показано, что применение миллиметровых волн в качестве терапии сопровождения при проведении ПХТ способствует снижению гематологической токсичности противоопухолевых препаратов. Под влиянием КВЧ-терапии активируются механизмы антиоксидантной защиты, и снижается уровень перекисного окисления липидов, что сопровождается улучшением переносимости ПХТ.

*Ключевые слова:* лимфома, осложнения химиотерапии, миллиметровые волны, КВЧ-терапия, антиоксидантный статус.

**Карева Нина Петровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: knpnsk@mail.ru

**Поспелова Татьяна Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии рабочий телефон: 8 (383) 276-20-00

**Цырендоржиев Дондок Дамгинович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», контактный телефон: 8 (383) 225-39-78

---

Современные методы терапии, применяемые в онкогематологии, обеспечивают возможность излечения от неходжкинских лимфом (НХЛ) и лимфомы Ходжкина (ЛХ), удельный вес которых составляет более 60 % в структуре гемобластозов (ГБ) [1, 6].

Однако успехи лечения злокачественных лимфом лимитируются низкой органоспецифичностью цитостатических препаратов и связанной с этим их высокой общей токсичностью. Для профилактики осложнений химиотерапии используются средства «поддержки», способные ослабить токсические эффекты противоопухолевой терапии и корригировать иммунометаболические нарушения у онкологических больных. Как правило, в качестве таких средств рассматриваются лекарственные препараты, однако в последнее десятилетие показана возможность применения с этой целью лечебных факторов физической природы, в частности, низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ), т. е. миллиметрового (ММ) диапазона. ММ-волны являются эффективным иммуномодулирующим физиотерапевтическим фактором, обеспечивающим тренировку адаптационных возможностей и повышение защитных сил организма при отсутствии теплового, так называемого энергетического действия на ткани. Особый интерес вызывает возможность применения ММ-волн в онкогематологии, поскольку установлено, что КВЧ-излучение не ускоряет опухолевый рост, не снижает эффективность стандартной схемы лечения онкологических заболеваний и способно уменьшать проявления токсических эффектов химиотерапии [2, 5]. К наиболее частым побочным эффектам цитостатических препаратов относится цитостатическая депрессия кроветворения (ЦДК), которая, в свою очередь, отрицательно влияет на эффективность лечения и качество жизни больных. Известно, что универсальным механизмом повреждения клеточных мембран, приводящим к снижению устойчивости клеток к неблагоприятным воздействиям, является активация свободно-радикального окисления липидов [4, 9]. При гемобластозах некомпенсированная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне неполноценности антиоксидантной защиты (АОЗ) может не только способствовать повреждению цитоплазматических мембран и повышению токсичности химиотерапии, но и снижать ее эффективность [7, 8].

**Целью исследования** явилось изучение возможности применения метода КВЧ-терапии в комплексном лечении хронических лимфопролиферативных заболеваний для предупреждения или уменьшения выраженности ЦДК и коррекции окислительно-антиокислительного баланса.

**Материал и методы.** В исследование были включены 183 больных ЛХ и НХЛ в возрасте от 18 до 65 лет, из них 130 человек с впервые установленным диагнозом и 53 человека с осложнением химиотерапии в виде цитостатической лейкопении. Все 130 больных с впервые выявленными лимфомами (80 человек с НХЛ и 50 с ЛХ) наблюдались с момента установления диагноза и начала лечения до окончания периода индукции-консолидации ремиссии. Методом рандомизации эти больные были распределены на основную группу, в которую вошли 70 человек (44 человека с НХЛ и 26 человек с ЛХ), получавших полихимиотерапию (ПХТ) в сопровождении КВЧ-терапии, группу сравнения (30 человек, из них 18 — с НХЛ и 12 — с ЛХ), в которой ПХТ проводилась без терапии сопровождения, и группу «плацебо» (30 человек, из них 18 — с НХЛ и 12 — с ЛХ), в которой пациенты получали ПХТ и процедуры, имитировавшие КВЧ-воздействие.

Контрольную группу составили 30 человек в возрасте от 20 до 55 лет (14 мужчин и 16 женщин), не имеющие хронических заболеваний в стадии обострения.

КВЧ-терапия назначалась в основной группе одновременно с ПХТ, начиная с первого-второго курса индукции-консолидации ремиссии. Воздействие ММ-волнами проводилось от аппаратов «Стелла-1» и «МТА-КВЧ», регистрационные удостоверения МЗ МП РФ № 95/311-198 и 43/1679-01. Один курс включал от трех до десяти процедур, число курсов КВЧ-терапии за период индукции-консолидации ремиссии составило в среднем  $5,7 \pm 0,14$  у одного больного.

В группе больных с цитостатической лейкопенией воздействие ЭМИ КВЧ проводилось ежедневно, начиная со дня регистрации лейкопении. Число процедур КВЧ-терапии колебалось от трех до десяти в зависимости от динамики уровня лейкоцитов в периферической крови (в среднем —  $4,8 \pm 0,41$ ). Повышение числа лейкоцитов до  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  и более служило показанием к началу курса ПХТ и прекращению воздействия ММ-волнами.

Комплексная оценка антиоксидантного статуса (АОС) проводилась путем определения общей антиоксидантной (АОА) и прооксидантной (ПОА) активности сыворотки крови на биохемилуминометре «Скиф-0301» с последующим расчетом коэффициента соотношения ПОА/АОА, объективно отражающего изменения АОС организма [3].

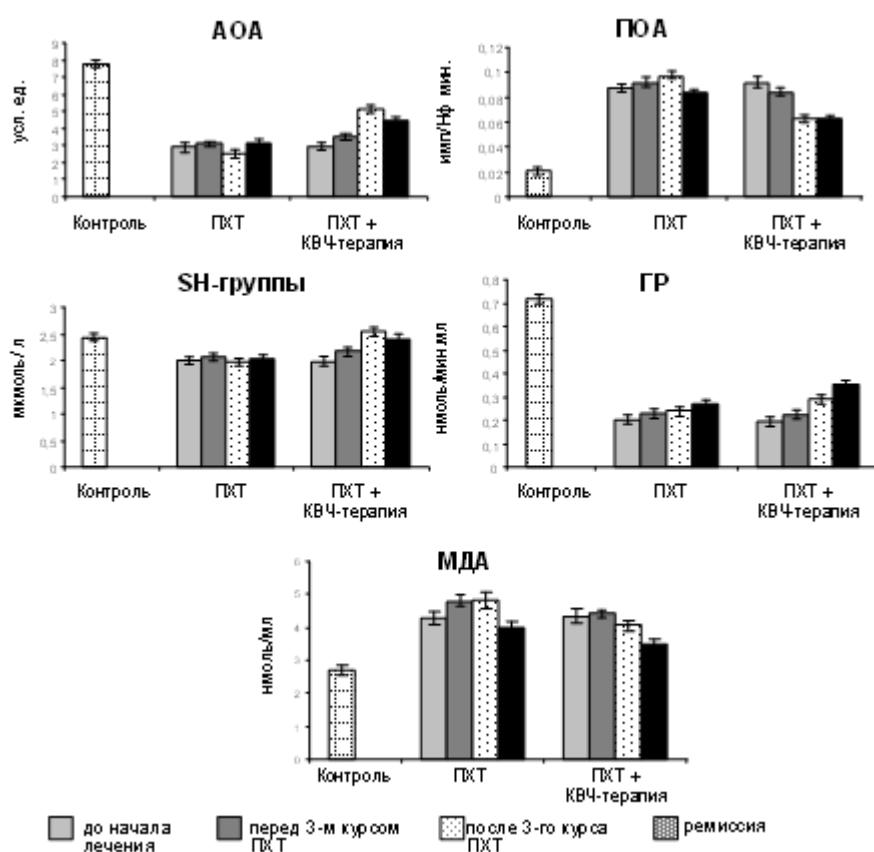
Кроме интегральных показателей, оценивалось содержание антиоксидантов ( $\text{NADPH}_2$ -зависимой глутатионредуктазы (ГР), SH-групп, церулоплазмينا,  $\alpha$ -токоферола и ретинола) и малонового диальдегида (МДА), отражающего степень активности ПОЛ. Все показатели изучались до начала лечения, после 3-го курса ПХТ и в период ремиссии.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Включение КВЧ-терапии в комплексное лечение больных НХЛ и ЛХ в начале периода индукции ремиссии способствовало снижению частоты развития ЦДК. В основной группе на протяжении всего периода программного химиотерапевтического лечения ни разу не было зарегистрировано снижения числа лейкоцитов ниже  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  в 42,2 % случаев, числа тромбоцитов менее  $150,0 \times 10^9/\text{л}$  — в 60,0 % случаев, тогда как в группах «плацебо» и сравнения лейкопении не было только у 28,3 % больных, тромбоцитопении — у 33,3 % ( $p < 0,05$  по сравнению с основной группой). Учитывая данные о том, что ЦДК является одной из основных причин нарушения протоколов стандартной терапии лимфом, была изучена связь частоты данного осложнения с длительностью межкурсовых интервалов и модификацией дозы препаратов. Оказалось, что проявления ЦДК (лейкопения, тромбоцитопения), регистрируемые за весь период индукции-консолидации ремиссии во время одного-двух курсов ПХТ, как правило, не влияли на сроки (коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0,197$ ,  $p > 0,05$ ) и объем ( $r = 0,141$ ,  $p > 0,05$ ) проведения очередного индукционного курса по программам I линии. В том случае, если миелодепрессия развивалась регулярно, не менее чем во время 3–4-х курсов ПХТ, периодичность лечения нарушалась в связи с удлинением межкурсовых промежутков ( $r = 0,511$ ,  $p < 0,05$ ). При наступлении миелодепрессии во время 5–6 и большего числа курсов часть больных, помимо увеличения межкурсовых промежутков, нуждалась в редукции дозы цитостатических препаратов или изменении программы химиотерапии ( $r = 0,487$ ,  $p < 0,01$ ).

В группах сравнения и «плацебо» лейкопения осложняла не менее 3–4-х индукционных курсов ПХТ у 30,0 и 26,7 % больных соответственно, тогда как в основной группе — только в 14, 3 % случаев ( $p < 0,05$ ). Тромбоцитопения регистрировалась не менее чем во время трех индукционных курсов химиотерапии у 35 % пациентов группы сравнения и «плацебо» и лишь у 7,1 % пациентов основной группы ( $p < 0,01$ ).

При лечении уже развившейся лейкопении использование ЭМИ КВЧ привело к тому, что повышение числа лейкоцитов до уровня, позволяющего начать очередной курс ПХТ (с 2100 до 3800 в 1 мкл,  $p < 0,01$ ), происходило в среднем за 6 дней, в течение которых проводилось 4–5 процедур КВЧ-терапии. В группах сравнения и «плацебо» за аналогичный период рост числа лейкоцитов был недостаточным (с 2150–2190 до 2700 и 2850 в 1 мкл соответственно,  $p > 0,05$ ), в связи с чем перерыв между курсами ПХТ пришлось увеличивать в среднем на  $4,5 \pm 0,8$  дня.

Снижение гематологической токсичности противоопухолевых препаратов под влиянием КВЧ-терапии отмечалось на фоне активации антиокислительных процессов. До начала лечения у больных ЛХ и НХЛ были выявлены глубокие нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса в виде дефицита механизмов антиоксидантной защиты и интенсификации процессов свободно-радикального окисления липидов. Повышение уровня МДА и увеличение ПОА крови свидетельствовало об активации ПОЛ, а снижение активности ГР, уровня SH-групп и АОА сыворотки крови — об угнетении АОЗ. Кроме того, имелась тенденция к снижению сывороточной концентрации  $\alpha$ -токоферола и ретинола. Проведение ПХТ усугубляло дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ, о чем свидетельствовал рост МДА, прооксидантной активности сыворотки крови и дальнейшее снижение уровней SH-групп,  $\alpha$ -токоферола, ретинола и АОА сыворотки крови к середине периода индукции-консолидации ремиссии (см. рис.).



Динамика показателей антиоксидантного статуса под влиянием ПХТ и ЭМИ КВЧ у больных лимфомами в разные периоды заболевания

Применение ММ-волн в качестве терапии сопровождения способствовало коррекции нарушений антиоксидантного статуса у больных лимфомами. На фоне КВЧ-воздействий к середине периода индукции ремиссии по сравнению с периодом до начала лечения АОА сыворотки крови возросла в 1,8 раза и составила 65,6 % от контроля (в группе сравнения — 36,0 %,  $p < 0,001$ ), содержание восстановленных тиоловых групп увеличилось на 22 % и достигло контрольных значений, активность ГР повысилась в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Одновременно статистически значимо уменьшилась ПОА сыворотки крови, и снизился уровень МДА (см. рис.). Использование КВЧ-излучения в качестве адъювантного средства не только уменьшало степень прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, обусловленного самим опухолевым процессом, но и устраняло отрицательное влияние цитостатических препаратов на систему ПОЛ-АОЗ. Так, непосредственно после курса ПХТ, проводившегося в сопровождении КВЧ-терапии, коэффициент ПОА/АОА,

повышение которого отражает глубину нарушений антиоксидантного статуса, снизился в 1,9 раза, тогда как химиотерапия в отсутствие КВЧ-воздействия приводила к его росту в 1,2 раза. Положительная динамика состояния системы ПОЛ-АОЗ, вызванная действием ММ-волн, сохранялась во время клинико-гематологической ремиссии.

Не выявлено существенного влияния ММ-волн на динамику таких факторов антиоксидантной защиты, как  $\alpha$ -токоферол, ретинол и церулоплазмин.

Таким образом, антиоксидантное действие ММ-волн основано на активации ГР, повышении уровня восстановленных тиоловых групп и антиоксидантной активности сыворотки крови в целом. Известно, что ГР занимает центральное место в метаболизме глутатиона (GSH) и всей его системы, так как осуществляет биорегенерацию окисленного глутатиона путем его восстановления в присутствии  $\text{NADPH}_2$ . Будучи главным небелковым тиолом клетки, GSH является основным донором тиоловых групп и обеспечивает защиту мембран от токсического действия многих ксенобиотиков. SH-содержащим соединениям принадлежит ведущая роль в защите клеток от гидроксильного радикала, синглетного кислорода, гипохлорита водорода [4, 10]. Повышение содержания SH-групп до уровня, регистрируемого у здоровых лиц, и активация ГР являются, по-видимому, одним из основных механизмов цитопротекторного действия ЭМИ КВЧ.

**Заключение.** Полученные данные о динамике МДА, SH-групп, ГР, АОА и ПОА сыворотки крови у больных лимфомами в процессе лечения свидетельствуют о стимуляции антиоксидантных механизмов защиты под влиянием КВЧ-излучения. Улучшение соотношения прооксидантных и антиоксидантных процессов в организме способствует уменьшению степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации и соответственно частоты и тяжести местных и системных токсических реакций, что может служить объяснением эффективности КВЧ-терапии при миелосупрессии.

## Список литературы

1. Демина Е. А. Современное лечение лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза) / Е. А. Демина // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 24. — С. 1112–1115.
2. Жукова Г. В. К вопросу о возможности активизации опухолеспецифических защитных механизмов с помощью модулированных ЭМИ КВЧ / Г. В. Жукова [и др.] // Миллиметровые волны в биологии и медицине. — 2005. — № 4 (40). — С. 3–12.
3. Журавлев А. И. Развитие идей Б. Н. Тарусова о роли цепных процессов в биологии / А. И. Журавлев // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. — М. : Наука, 1982. — С. 3–37.
4. Зенков Н. К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова. — М. : Наука/Интерпериодика, 2001. — 340 с.
5. Теппоне М. В. Крайне высокочастотная (КВЧ)-терапия в онкологии / М. В. Теппоне, Р. С. Авакян // Миллиметровые волны в биологии и медицине. — 2003. — № 1 (29). — С. 3–19.
6. Hennessy B. Non-Hodgkin's lymphoma; an update / B. Hennessy [et al.] // Lancet. — 2004. — Vol. 5. — P. 341–353.
7. Brown N. Hypoxia and oxidative stress in breast cancer : Oxidative stress — its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer / N. Brown, R. Bicknell // Breast. Cancer. Res. Treat. — 2001. — Vol. 3. — P. 323–327.
8. Conklin K. Chemotherapy-associated oxidative stress : impact on chemotherapeutic effectiveness / K. Conklin // Integr. Cancer. Ther. — 2004. — Vol. 3, N 4. — P. 294–300.

9. Halliwell B. Antioxidants in human and disease / B. Halliwell // Ann. Rev. Nutr. — 1996. — Vol. 16. — P. 33–50.
10. Sims N. R. Mitochondrial glutathione : a modulator of brain cell death / N. R. Sims [et al.] // J. Bioenerg. Biomembr. — 2004. — Vol. 36. — P. 329–333.

# MILLIMETRIC WAVES INFLUENCE ON RETROGRESS OF CHEMOTHERAPY COMPLICATIONS AND ANTIOXIDATIC STATUS DISTURBANCES AT PATIENTS WITH LYMPHOMAS

*N.P. Kareva, T.I. Pospelov, D.D. Tsyrendorzhiev*

*SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)*

The results of clinical research of possible use of EHF-THERAPY for depression of frequency and severity of cytostatic hemopoiesis depression and disturbances correction of the antioxidatic status at patients with lymphoma, who receives polychemotherapy (PCT) for the purpose of induction-consolidation of remission, are presented. The EHF-THERAPY method is based on application of low intensive electromagnetic radiation of the highest frequency or, otherwise, a millimetric range. 63 patients with Hodgkin's lymphoma and 120 patients with non-Hodgkin's lymphoma are surveyed. It is shown that application of millimetric waves as support therapy at PCT conduction promotes the depression of hematological toxicity of antitumoral preparations. The mechanisms of antioxidatic protection are activated under the influence of EHF-THERAPY, the lipids peroxidations level decreases, and this is accompanied with improvement of PCT acceptability.

**Keywords:** lymphoma, chemotherapy complications, millimetric waves, EHF-THERAPY, antioxidatic status.

---

## About authors:

**Kareva Nina Petrovna** — doctor of medical sciences, professor of hospital therapy and medical aftertreatment chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», e-mail: knpnsk@mail.ru

**Tsyrendorzhiev Dondok Damdinovich** — doctor of medical sciences, professor of of pathophysiology and clinical pathophysiology chair SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», office number: 8(383) 225-39-78

**Pospelova Tatyana Ivanovna** — doctor of medical sciences, professor, head of therapy, hematology and transfusiology chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», office phone: 8(383) 276-20-00

## List of the Literature:

1. Demina E. A. Modern treatment of Hodgkin's lymphoma (lymphogranulomatosis) / E. A. Demina // *Rus. Medical jour.* — 2002. — V. 10, № 24. — P. 1112–1115.
2. Zhukova G. V. The question on activization possibility tumor-associated protective mechanisms by means of modulated EMI EHF / G. V. Zhukov [etc.] // *Millimetric waves in biology and medicine.* — 2005. — № 4 (40). — P. 3–12.
3. Zhuravlev A. I. Development of B.N.Tarusov's ideas about a role of chain processes in biology / A. I. Zhuravlev // *Bioantioxidants in metabolism regulation in norm and a pathology.* — M: Science, 1982. — P. 3–37.
4. Zenkov N. K. Oxidizing stress. Biochemical and pathophysiological aspects / N. K. Zenkov, V. Z. Lankin, E. B. Menshchikova. — M: Science / Interperiodics, 2001. — 340 P.
5. Teppone M. V. EHF therapy in oncology / M. V. Teppone, R. S. Avakyan // *Millimetric waves in biology and medicine.* — 2003. — № 1 (29). — P. 3–19.
6. Hennessy B. Non-Hodgkin's lymphoma; an update / B. Hennessy [et al.] // *Lancet.* — 2004. — Vol. 5. — P. 341–353.
7. Brown N. Hypoxia and oxidative stress in breast cancer : Oxidative stress — its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer / N. Brown, R. Bicknell // *Breast. Cancer. Res. Treat.* — 2001. — Vol. 3. — P. 323–327.
8. Conklin K. Chemotherapy-associated oxidative stress : impact on chemotherapeutic effectiveness / K. Conklin // *Integr. Cancer. Ther.* — 2004. — Vol. 3, N 4. — P. 294–300.
9. Halliwell B. Antioxidants in human and disease / B. Halliwell // *Ann. Rev. Nutr.* — 1996. — Vol. 16. — P. 33–50.
10. Sims N. R. Mitochondrial glutathione : a modulate of brain cell death / N. R. Sims [et al.] // *J. Bioenerg. Biomembr.* — 2004. — Vol. 36. — P. 329–333.