

4. Сетдинов Р. А. Опухолевое поражение нервной системы при лимфосаркомах.: Дисс. канд. мед. наук. — 1986.
5. Allen J. C. et al. // J. Neuroradiol. — 1978. — Vol. 16. — P. 44—47.
6. Evans A. E. // Cancer. — 1984. — Vol. 17. — P. 256—258.
7. Mackintosh F. R. et al. // Cancer. — 1982. — Vol. 49. — N 3. — P. 586—595.
8. Mamoli B. et al. // Hamoblastosen. Zentr. Motorik; I atrogene Schaden Myositident. — Berlin. — 1983. — P. 70—85.
9. Meadows A. T. et al. // Cancer. — 1976. — Vol. 37. — P. 1079—1085.
10. Raz I. et al. // Arch. Neurol. — 1984. — Vol. 41. — N 11. — P. 1167—1171.
11. Seeldrauers P. et al. // Eur. J. Cancer and Clin. Oncol. — 1984. — N. 20. — N 4. — P. 449—456.

Поступила 03.03.93

© Коллектив авторов, 1994
УДК 618.19-006.6:577.17.9.

З. В. Кузьмина, Е. С. Герштейн, Н. Е. Кушлинский,
Т. М. Надеждина, С. А. Жарков, А. М. Гарин

ВЛИЯНИЕ ТОРЕМИФЕНА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ЭСТРАДИОЛА, ГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ И ГЛОБУЛИНА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДЫ, В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

В последние годы в широкую клиническую практику входят новые синтетические соединения, обладающие гормональными свойствами. Наиболее известным из них является класс антиэстрогенов — веществ, конкурирующих в клетках гормонозависимых тканей за места связывания на рецепторах эстрогенов. Антиэстрогеном, оправдавшим надежды онкологов в лечении рака молочной железы, является тамоксифен, относящийся к препаратам первой линии эндокринного лечения. Торемифен — новый антиэстрогенный препарат фирмы Farmos Group LTD (Финляндия), который в экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro* тормозит рост клеток опухолей гормонозависимых тканей. В первых клинических испытаниях показано, что препарат, обладая выраженной противоопухолевой активностью, не вызывает серьезных побочных явлений [2, 3].

В ОНЦ РАМН проведена третья фаза клинических испытаний торемифена. Известно, что антиэстрогенные препараты обладают гормональными свойствами, в связи с чем представлялось необходимым исследовать, каким образом длительное применение препарата влияет на гормональный статус пациентов. С этой целью в крови больных, принимавших препарат, исследовали уровни эстрадиола (E_2), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина (ЛПГ) и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС).

Материалы и методы. В исследование включены постменопаузные больные, страдающие диссеминированным раком молочной железы, ранее не получавшие никакой гормонотерапии. Опухоли боль-

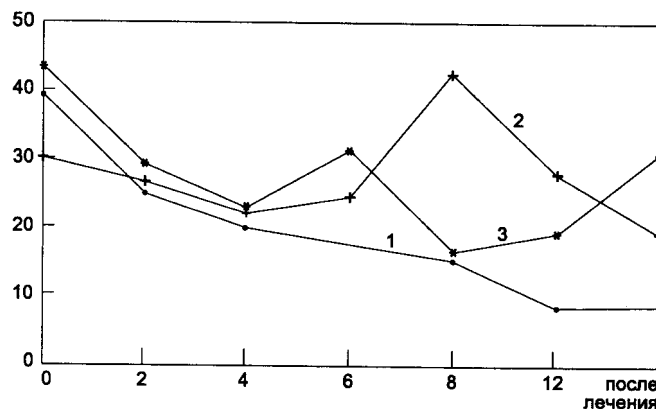


Рис. 1. Изменение уровня эстрадиола в крови больных раком молочной железы в процессе лечения антиэстрогенами.

По оси абсцисс — время наблюдения, мес.
По оси ординат — концентрация эстрадиола, пг/мл.
Условные обозначения. Здесь и на рис. 2—5: 1—тамоксифен в дозе 40 мг; 2 — торемифен в дозе 60 мг; 3 — торемифен в дозе 240 мг.

ных, которым назначалось лечение, содержали рецепторы эстрогенов. Лечение торемифеном проводили перорально в двух режимах: 60 мг/сут и 240 мг/сут. Для сравнения в исследование была включена третья группа больных, получавших по 40 мг/сут тамоксифена. Нами оценены 50 больных в период от начала лечения до прогрессирования процесса, после чего препарат отменяли и переходили на другие виды лечения. Среди закончивших лечение 18 больных получали по 60 мг торемифена в сутки, 19 больных — по 240 мг в сутки и 13 больных лечились тамоксифеном. Длительность наблюдения у разных больных составляла от 6 до 24 мес. Для оценки результатов длительного применения торемифена до начала лечения и каждые 2 мес в процессе лечения у больных наряду с другими исследованиями определяли уровень гормонов в крови. Концентрацию E_2 , ФСГ, ЛГ, ЛПГ и ГСПС определяли радиоиммунологическими методами посредством наборов фирмы «Orion diagnostica» (Финляндия). Статистическую обработку проводили по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. На рис. 1 представлены данные о содержании E_2 в крови больных, леченных торемифеном (60 и 240 мг/сут) или тамоксифеном (40 мг/сут). Концентрация E_2 в крови постменопаузных женщин, больных распространенным раком молочной железы, до начала лечения определялась в пределах высшей границы нормы либо несколько превышала ее. Уже через 2 мес после начала лечения во всех трех группах отмечено небольшое снижение уровня E_2 . На фоне лечения торемифеном уровень E_2 продолжал снижаться, однако между 6-м и 8-м месяцами лечения отмечалась тенденция к небольшому увеличению. После отмены торемифена в связи с прогрессированием заболевания у части больных уровень E_2 в крови возрастал.

На рис. 2 показаны изменения уровня ГСПС в процессе лечения больных антиэстрогенами. Во всех трех группах больных в процессе лечения уровень ГСПС в крови возрастал и оставался высоким спустя 2 мес после прекращения лечения антиэстрогенами.

На рис. 3 представлены данные об изменении концентрации ФСГ в крови больных под действием антиэстрогенов. Во всех вариантах под влиянием антиэстрогенов уровень ФСГ по сравнению с исходным уровнем был достоверно снижен. После прекращения лечения торемифеном отмечена тенденция к его повышению. Снижение содержания ЛГ в ответ на прием антиэстрогенов (рис. 4) не было статистически достоверным.

На рис. 5 представлены кривые изменения концентрации ЛПГ в крови больных, получавших антиэстроге-

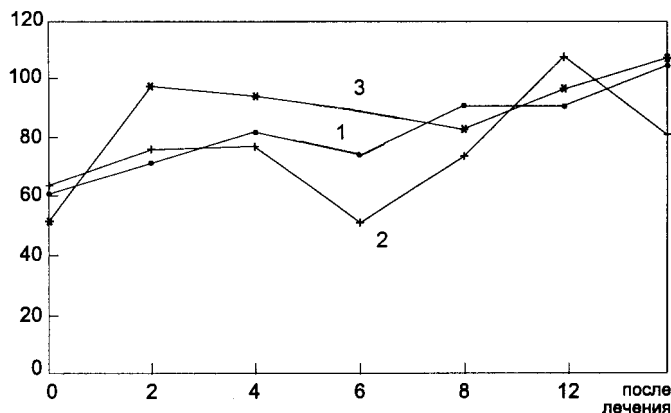


Рис. 2. Изменение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, в крови больных, леченных антиэстрогенами. По оси абсцисс — время наблюдения, мес. По оси ординат — концентрация ГСПС, нмоль/л.

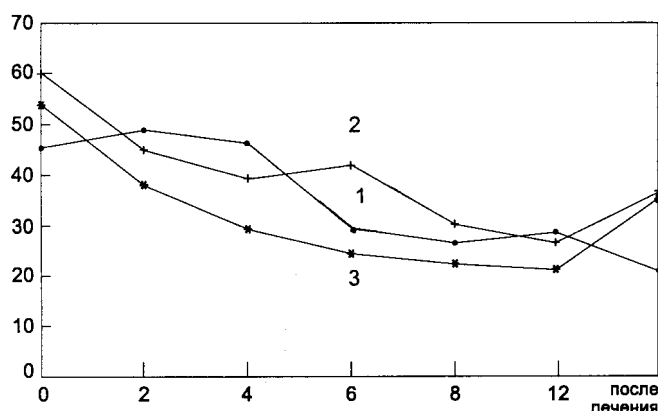


Рис. 3. Изменение уровня фолликулостимулирующего гормона в крови больных, леченных антиэстрогенами. По оси абсцисс — время наблюдения, мес. По оси ординат — концентрация ФСГ, МЕд/л.

ны. В первые 2 мес выявлена тенденция к повышению уровня ЛТГ в крови, а затем на фоне флуктуации в целом происходило его снижение. После отмены препарата концентрация ЛТГ повышалась до исходного уровня.

При сопоставлении результатов лечения с динамикой изменения уровня гормонов в крови больных обнаружено, что в 24% случаев прогрессирование процесса происходило на фоне продолжающегося снижения концентрации эстрадиола в крови больных, в 47% концентрация эстрадиола не менялась и только в 29% случаев прогрессированию предшествовало небольшое увеличение уровня эстрадиола в крови, т.е. не было обнаружено четкой корреляции результатов лечения с изменениями уровней исследуемых гормонов крови.

Существует представление о том, что для предупреждения трансформирующих клетки процессов воздействие эстрогенов на ткани должно быть минимальным. На осуществление этой задачи направлено большинство современных методов лечения онкологических больных. С этой целью синтезированы новые нестероидные соединения, обладающие слабыми свойствами эстрогенов и сильными свойствами антиэстрогенов. Конечным результатом действия этих соединений является (непосредственное или опосредованное) снижение концентрации эстрогенов в тканях. Торемифен, прошед-

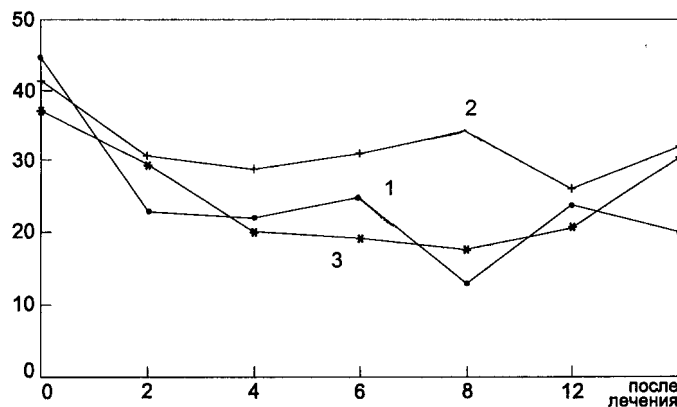


Рис. 4. Изменение уровня лютеинизирующего гормона в крови больных, леченных антиэстрогенами. По оси абсцисс — время наблюдения, мес. По оси ординат — концентрация ЛГ, МЕд/л.

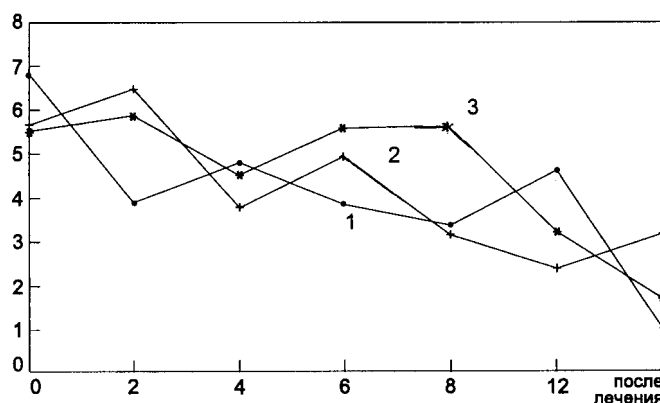


Рис. 5. Изменение уровня пролактина в крови больных, леченных антиэстрогенами. По оси абсцисс — время наблюдения, мес. По оси ординат — концентрация пролактина, нг/мл.

ший испытания в ОНЦ РАМН, в этом аспекте отвечает поставленной задаче: независимо от дозы, на протяжении всего периода лечения уровни эстрогенов и гонадотропинов постепенно снижались, а содержание ГСПС повышалось, что согласуется с данными литературы [5]. Такое взаимоотношение E_2 и ГСПС может считаться хорошим признаком, поскольку количество активных эстрогенов, с которыми взаимодействует ткань, определяется концентрацией свободного E_2 в крови. Известно, что практически весь E_2 в крови находится в связанном состоянии (с альбумином или ГСПС), но только свободный E_2 обладает способностью проникать через мембраны клеток. Таким образом, следует предположить, что при повышении концентрации ГСПС и снижении концентрации E_2 в крови достигается поставленная цель — снижается уровень свободных эстрогенов, способных реагировать с клетками тканей.

Хотя роль гипофизарных гормонов в возникновении и поддержании роста опухолей спорна, большинство исследователей утверждают, что пролактин обладает митогенными свойствами. Так, в ряде исследований показано, что длительное воздействие или повышенные концентрации эстрогенов в сочетании с гипофизарными гормонами (пролактином и ФСГ) также являются фоном, способствующим возникновению и росту опухоли [3]. Поэтому максимально воз-

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 пирувиноградной [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-