

# ВЫРАЖЕННОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В ДИНАМИКЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

В.А. Лебедева<sup>1</sup>, С.В. Пушкарев<sup>1</sup>, И.Д. Сафронов<sup>2</sup>, А.Н. Трунов<sup>2</sup>

*Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава<sup>1</sup>  
ГУ «НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН», г. Новосибирск<sup>2</sup>*

Рассматриваются вопросы по изучению перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у больных с распространенным раком яичников при проведении полихимиотерапии. При этом выявлена активация процессов ПОЛ и достоверное снижение антиоксидантной активности. Полученные результаты позволяют высказаться о необходимости назначения антиоксидантной и сорбционной терапии.

Ключевые слова: рак яичников, полихимиотерапия, перекисное окисление липидов.

## LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT ACTIVITY IN ADVANCED OVARIAN CANCER PATIENTS DURING POLYCHEMOTHERAPY

V.A. Lebedeva, S.V. Pushkarev, I.D. Safronov, A.N. Trunov

*Novosibirsk State Medical University*

*Research Center of Clinical and Experimental Medicine, SB RAMS, Novosibirsk*

The paper deals with the problem of studying lipid peroxidation and antioxidant activity in patients with advanced ovarian cancer during polychemotherapy. Activation of lipid peroxidation and significant reduce in the level of antioxidant activity have been found. The data obtained show that it is necessary to administer antioxidant and sorption therapies.

Key words: ovarian cancer, polychemotherapy, lipid peroxidation.

Актуальной проблемой современной онкогинекологии является увеличение частоты встречаемости злокачественных опухолей яичников, основную массу которых составляют процессы III–IV стадии [1, 9]. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных данной проблеме, многие механизмы развития патологического процесса остаются до конца не изученными, а разработка патогенетических обоснованных методов ранней диагностики и лечения заболевания остаётся важной и приоритетной [3, 5]. Не вызывает сомнения тот факт, что в основе патогенеза злокачественных заболеваний, в том числе и рака яичников, лежат процессы, приводящие к нарушению целостности клеточных мембран. Одним из основных механизмов их разрушения является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и свободнорадикального окисления, которые еще более усугубляются при нарастании опухолевой массы [2, 6, 8].

Несмотря на то, что опухоли яичников чувствительны к проведению лекарственной полихимиотерапии, возможности ее ограничены

у контингента с III–IV стадией в связи с токсическими осложнениями и выраженными нарушениями метаболических функций на уровне целостного организма [3, 4]. В сложившейся ситуации получается, что нарастание опухолевой массы в организме, с одной стороны, и токсическое воздействие самих лекарственных средств могут привести к утяжелению течения основного опухолевого заболевания [2, 6, 8]. Поэтому возникает необходимость разработки новых научно обоснованных подходов проведения полихимиотерапии рака яичников, основанных на использовании в схеме комплексного лечения препаратов, обладающих антиоксидантными и энтеросорбционными свойствами.

**Цель исследования** – изучить выраженность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у больных раком яичников III–IV стадии в процессе лекарственного лечения.

## Материал и методы

Для выполнения поставленной цели исследования было обследовано 118 женщин, из

Таблица 1

**Содержание антиоксидантов в сыворотке крови у практически здоровых женщин и больных раком яичников III - IV стадии ( $M \pm m$ )**

| Показатели             | $\beta$ -каротин, мкг% | Ретинол, мкг%     | $\alpha$ -токоферол, мг% | Церулопламин, мг/л  | Лактоферрин, нг/мл |
|------------------------|------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|
| Практически здоровые   | $395 \pm 3,07$         | $57,4 \pm 2,05$   | $1,23 \pm 0,045$         | $382,2 \pm 30,2$    | $1100 \pm 400$     |
| Больные раком яичников | $30,1 \pm 3,34^*$      | $41,7 \pm 2,34^*$ | $0,9 \pm 0,074^*$        | $293,4 \pm 11,65^*$ | $2138 \pm 127^*$   |

Примечание: \* – различия статистически значимые по сравнению с группой практически здоровых женщин ( $p < 0,05$ ).

них 82 женщины были с диагнозом рак яичников III–IV стадии, средний возраст –  $58,5 \pm 1,15$  года. Группу сравнения составили 36 практически здоровых жительниц города и области аналогичного возраста.

Клинический диагноз у обследуемых пациенток верифицировался при комплексном клиническом обследовании, с использованием дополнительных методов обследования (ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости, компьютерная томография, рентгенография органов грудной клетки, ректовагинальное исследование). Всем больным выполнены общие анализы крови и мочи, биохимические исследования крови (общий белок, альбумины, холестерин, триглицериды, мочевины, АСТ, АЛТ, электролиты Na и K), определение опухолевого маркера Ca-125.

Заключительный диагноз выставлялся после гистологического подтверждения злокачественного процесса. В исследуемой группе больных в 8 % случаев наблюдения гистологически подтверждена гранулёзноклеточная опухоль, а у остальных пациенток диагностирована аденокарцинома.

Курсы полихимиотерапии (ПХТ) проводились по следующим схемам:

СР (циклофосфан – 800 мг в/в, в 1-й день; платидиам – 100 мг в/в, в 3-й день, длительность проведения 7 дней); САР (циклофосфан – 800 мг, в/в, в 1-й день; платидиам – 100 мг, в/в, в 3-й день; доксорубин – 50 мг, в/в, в 6-й день, длительность проведения 10 дней).

Состояние реакций ПОЛ в крови оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Исследование показателей антиоксидантной защиты в крови включало:

– определение содержания жирорастворимых антиоксидантов ( $\beta$ -каротина, ретинола и  $\alpha$ -токо-

ферола) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сыворотке крови.

– определение концентраций хелаторов ионов переменной валентности лактоферрина и церулоплазмينا проводилось на тест-системах «Лактоферрин-стрип D-4156» производства Вектор-Бест и по методу Н.А. Рава в модификации С.В. Бестужевой, В.Г. Колб (1982) в сыворотке крови.

В работе использовались методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в связанных попарно выборках оценивалась с помощью U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, корреляция показателей вычислялась по методу Спирмена. Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statgrafics. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований была выявлена активация процессов ПОЛ у больных раком яичников. Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови обследованных женщин составило  $4,39 \pm 0,185$  нмоль/мл ( $p < 0,05$ ), а в группе практически здоровых женщин –  $3,22 \pm 0,093$  нмоль/мл. Высокий уровень МДА в сыворотке крови отмечается у 73,2 % больных раком яичников III–IV стадии.

При оценке состояния антиоксидантной системы (табл. 1) было установлено, что у больных раком яичников III–IV стадии отмечается снижение в крови содержания  $\beta$ -каротина на 23,8 %, ретинола – на 27,4 % и  $\alpha$ -токоферола – на 25,5 % по сравнению показателями в группе практически здоровых женщин.

При проведении сравнительного анализа, с учетом принципов Международной класси-

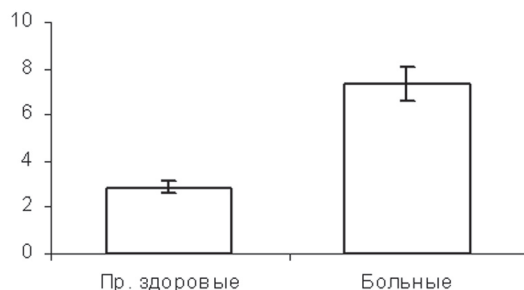


Рис. 1. Величина соотношения лактоферрин/церулоплазмин у больных раком яичников III–IV стадии и практически здоровых женщин

фикации питания, выделяющей пять статусов витаминной обеспеченности (дефицитный, маргинальный, нормальный, избыточный и токсический), было обнаружено, что суммарная величина гиповитаминозных (содержание ретинола  $< 40$  мкг% и токоферола  $< 0,7$  мг%) состояний в обследуемых группах варьирует от 27–41 % у больных раком яичников III–IV стадии, до 9–16 % у здоровых лиц.

В процессе изучения состояния следующего звена антиоксидантной системы (хеллаторов ионов металлов переменной валентности) было выявлено, что уровень активности церулоплазмина в сыворотке крови у больных раком яичников на 23,3 % ниже, а лактоферрина на 94,4 % выше, чем в контрольной группе (табл. 1). При этом следует отметить, что в крови церулоплазмин совместно с трансферрином (лактоферрином) образуют молекулярную систему, регулирующую концентрацию восстановленных ионов железа ( $Fe^{2+}$ ) и определяющую суммарную антиоксидантную активность (АОА) сыворотки

в отношении  $Fe^{2+}$ -индуцированного ПОЛ. В присутствии восстановителей из трансферрина (лактоферрина) высвобождается  $Fe^{2+}$ , который окисляется церулоплазмином в  $Fe^{3+}$ , при этом концентрация  $Fe^{2+}$  определяется соотношением трансферрин/церулоплазмин [2, 6, 8].

При расчете соотношения лактоферрин/церулоплазмин (рис. 1) было обнаружено, что данная величина у больных в 2,5 раза больше ( $p < 0,05$ ), чем в группе практически здоровых женщин. Это, в свою очередь, может косвенно свидетельствовать о высоком уровне ионов  $Fe^{2+}$ , обладающих выраженным прооксидантным потенциалом. Корреляционная связь между содержанием лактоферрина и церулоплазмина в крови у больных раком яичников III–IV стадии имеет достоверный отрицательный характер ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что одним из ведущих механизмов патогенеза рака яичников распространенных форм является окислительный стресс, характеризующийся резким увеличением в крови продуктов ПОЛ и истощением антиоксидантной защиты и, в первую очередь, компонентов жирорастворимого звена ( $\beta$ -каротин, ретинол,  $\alpha$ -токоферол).

Следующим этапом исследования явилось изучение особенностей реакций ПОЛ и механизмов регуляции их активности в организме больных распространенным раком яичников при проведении курсов ПХТ. Было установлено, что содержание МДА в сыворотке крови ( $4,31 \pm 0,16$  нмоль/мл) после 3-го курса ПХТ достоверно ( $p < 0,05$ ) превышает аналогичную величину в группе больных, не получавших цитостатики ( $3,89 \pm 0,15$  нмоль/мл). Высокий уровень МДА

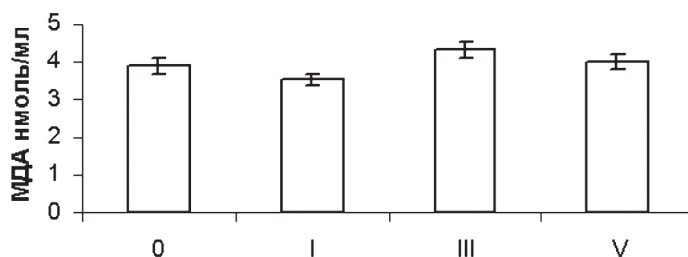


Рис. 2. Содержание МДА в сыворотке крови у больных раком яичников III–IV стадии в зависимости от количества курсов полихимиотерапии:

0 – уровень МДА до лечения; I, III, V – после соответствующих курсов ПХТ

Таблица 2

**Содержание антиоксидантов в сыворотке крови  
у больных раком яичников III–IV стадии (n=50) в процессе ПХТ (M + m)**

| Показатели   | $\beta$ -каротин,<br>мкг/% | Ретинол,<br>мкг/% | $\alpha$ -токоферол,<br>мг/% | Церулоплазмин,<br>мг/л | Лактоферрин,<br>нг/мл |
|--------------|----------------------------|-------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------|
| До ПХТ       | 34,4 $\pm$ 4,11            | 40,4 $\pm$ 2,91   | 0,99 $\pm$ 0,09              | 292 $\pm$ 17,9         | 2287,5 $\pm$ 206      |
| 1-й курс ПХТ | 31,7 $\pm$ 2,52            | 42,3 $\pm$ 2,87   | 0,81 $\pm$ 0,07              | 286,1 $\pm$ 23,1       | 1958,9 $\pm$ 297      |
| 3-й курс ПХТ | 25,2 $\pm$ 2,57*           | 39,8 $\pm$ 3,84   | 0,89 $\pm$ 0,08              | 274,1 $\pm$ 21,1       | 1497,7 $\pm$ 189*     |
| 5-й курс ПХТ | 23,9 $\pm$ 1,67*           | 34,4 $\pm$ 2,53*  | 0,79 $\pm$ 0,09*             | 312,3 $\pm$ 20,2       | 1616,7 $\pm$ 196*     |

Примечание: \* – различия статистически значимые по сравнению с исходными показателями до начала ПХТ (p<0,05).

в сыворотке крови у больных женщин сохраняется и после проведения 5-го курса ПХТ (4,0  $\pm$  0,17 нмоль/мл), что, по всей вероятности, отражает прооксидантный эффект действия цитостатических препаратов (рис. 2).

При оценке состояния антиоксидантной системы было установлено, что у больных раком яичников отмечается снижение в крови содержания  $\beta$ -каротина после проведения 3-го и 5-го курсов ПХТ на 27 % и 31 %, а ретинола и  $\alpha$ -токоферола после 5 курса соответственно на 15 % и 20 %, по сравнению с аналогичными показателями в группе больных, не получавших цитостатическую терапию. Прогрессировавшее в динамике ПХТ снижение «средних» значений концентрации жирорастворимых антиоксидантов у больных наблюдалось и при анализе уровня хеллаторов ионов металлов переменной валентности (табл. 2).

В процессе специального лечения уровень лактоферрина в сыворотке крови у больных раком яичников снижается после 3-го курса ПХТ на 34,5 %, а после 5-го курса ПХТ на 29,3 %, что может привести не только к неконтролируемой интенсификации ПОЛ, но и к изменению целого ряда лактоферрин зависимых реакций: неспецифического иммунитета, гемостаза и миелопоэза и др. Следовательно, при проведении лечебных курсов ПХТ у больных раком яичников III–IV стадии происходит рост активности реакций ПОЛ и снижение содержания антиоксидантов в крови.

Таким образом, основываясь на литератур-

ных данных и собственных результатах, можно утверждать, что одним из неспецифических патогенетических механизмов канцерогенеза является окислительный стресс [6, 7]. Его проявление в организме больных сопровождается развитием дисбаланса в системе «ПОЛ – антиоксиданты» и утяжелении течения основного заболевания. Уровень баланса в соотношении «ПОЛ – антиоксиданты» является важным прогностическим критерием, который может использоваться как в диагностике, так и на этапах лечения злокачественных опухолей яичников.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Казаченко В.П., Ушакова Т.И. Статистика злокачественных опухолей яичников. М., 2001. 147 с.
2. Бойцова Л.В. Изменения антиоксидантной системы глутатиона как показателя цитотоксического действия платидиама // Труды Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. Киев, 2001. Т. 10. С. 25–30.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 2002. 534 с.
4. Генис Р. Биомембраны. Молекулярная структура и функции. М., 1997. 622 с.
5. Горбунова В.А. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М., 2001. 176 с.
6. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Наука, 2001. 343 с.
7. Франциянц Е.М., Сидоренко Ю.С., Розенко Л.Я. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни. Ростов-н/Д, 1995. 176 с.
8. Baveye S., Ellass E., Mazurier J. et al. Lactoferrin: a multifunctional of glycoprotein involved in the modulation of inflammatory process // Lab. Med. 1999. Vol. 37. P. 281–286.
9. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T., Thun M. Cancer statistics, 2001 // Cancer J. Clin. 2001. Vol. 51. P. 5–36.

Поступила 10.01.07