

УДК:618.19-006.6-003.2-079:612.148.933 (045)

О РОЛИ АКТИВАЦИИ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПОЛИХИМИО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Барсуков В.Ю., Чеснокова Н.П., Плохов В.Н., Селезнева Т.Д.

Кафедра патологической физиологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

В работе представлены данные об активации процессов липопероксидации, недостаточности антирадикальной защиты клеток у больных узловой формой рака молочной железы (IIВ стадия). Комплексное лечение рака молочной железы, включающее неоадьювантную полихимиотерапию, оперативное вмешательство, лучевую терапию приводило к прогрессирующей свободнорадикальной дезорганизации клеток крови, развитию лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении, анемии, усилению проявлений синдромов цитолиза и аутоинтоксикации.

Несмотря на постоянное совершенствование методов комплексной терапии рака молочной железы (РМЖ), эта патология остается одной из ведущих в структуре онкологических заболеваний женщин [3, 5, 6].

Как известно, современные подходы в лечении РМЖ определяются многими факторами, прежде всего степенью распространения неоплазии, гормональной зависимостью малигнизированных клеток, степенью их дифференцировки, возрастом и гормональным статусом пациенток, наличием предшествующих онкологических заболеваний, наследственностью и рядом других факторов. И тем не менее в настоящее время четко определены схемы лечения онкологических больных, в частности узловой и отечно-инфильтративной форм РМЖ, включающие как обязательный компонент оперативной вмешательства, а также по показаниям полихимио- и лучевую терапию, антигормональную терапию, фотодинамическую терапию, витаминотерапию, фитотерапию, иммуномодулирующую терапию и другие способы лечения [4, 7, 10, 12].

Обращает на себя внимание тот факт, что до настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения относительно патогенетического обоснования

целесообразности обязательного использования в комплексном лечении больных РМЖ антигипоксантов, антиоксидантов, мембранопротекторов. Между тем очевидно, с одной стороны метаболические особенности малигнизированных клеток, существующих за счет анаэробного гликолиза, а с другой стороны – возможность развития универсального цитотоксического действия свободных радикалов, образующихся на фоне полихимио- и лучевой терапии больных РМЖ [1, 2, 9].

Установлено, что активация свободнорадикальной дезинтеграции биосистем является эфферентным звеном реализации патогенного действия различных факторов экзогенной и эндогенной природы, в том числе химической и физической [8, 11, 13, 14].

В связи с этим приобретает особую значимость изучение роли активации свободнорадикального окисления в механизмах развития цитотоксических эффектов полихимио- и лучевой терапии, а также послеоперационного стресса в механизмах дезинтеграции биосистем.

Целью настоящей работы явилось изучение механизмов индукции универсальных цитотоксических эффектов полихимио- и лучевой терапии, а также стрессорного воздействия оперативного вмеша-

тельства по ряду интегративных показателей состояния процессов липопероксидации, антиоксидантной системы и клеточного состава периферической крови.

Материалы и методы

Изучение состояния липопероксидации и антиоксидантной системы крови проведено у 30 пациенток с ПВ стадией патологического процесса (узловая форма РМЖ с наличием регионарных метастазов), находившихся на лечении в отделении онкологии НУЗ ДКБ г.Саратова с 2004г. по 2006г. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых женщин.

О состоянии процессов липопероксидации судили по уровню содержания в крови промежуточных продуктов: малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), определяемых общепринятыми спектрофотометрическими методами исследования.

Интергративным показателем аутоинтоксикации являлось содержание в крови молекул средней массы (МСМ). О степени выраженности синдрома цитолиза судили по показателям перекисной резистентности эритроцитов (ПРЭ) и активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), определяемых кинетическими методами с помощью набора реагентов фирмы ЗАО «Диакон-ДС».

Подсчет форменных элементов крови и их окончательная идентификация производилась на аппарате «SYSMEX K – 1000».

Комплексные исследования показателей крови проведены до лечения, а также в динамике терапии на 1-е сутки после следующих этапов лечения: неоадьювантной полихимиотерапии (НПХТ), оперативного вмешательства (ОВ), лучевой терапии (ЛТ) и адьювантной полихимиотерапии (АПХТ).

В зависимости от локализации опухоли, ее размеров, количества метастатически измененных регионарных лимфоузлов в исследуемой группе пациенток были выполнены следующие виды оперативных вмешательств: модифицированная мастэктомия Маддена – у 26 (86,7%) женщин;

при наличии факта прорастания опухолью большой грудной мышцы (с линии резекции в проекции опухоли – клетки рака) - модифицированная мастэктомия Маддена с резекцией большой грудной мышцы – у 3 (10,0%). У одной (3,3%) пациентки выполнена операция Пейти, из-за выраженной лимфоидной инфильтрации клетчатки подмышечной области.

При постановке диагноза рак молочной железы ПВ стадия, учитывая верификацию метастазов в регионарных лимфоузлах, алгоритм лечения наблюдаемой группы больных включал следующие этапы: НПХТ (по схеме ФАС – три курса), оперативное вмешательство, послеоперационная лучевая терапия, АПХТ (по схеме ФАС – три курса) в целях достижения максимальной абластичности.

Результаты исследования

В процессе исследований метаболических сдвигов у больных с узловой формой РМЖ с регионарными метастазами (ПВ стадия) еще до лечения, было выявлено резкое увеличение содержания в крови МДА и ДК, по сравнению с таковыми показателями контрольной группы сравнения (табл. 1).

Активация липопероксидации сочеталась с развитием синдромов цитолиза и аутоинтоксикации. Об этом свидетельствовали снижение перекисной резистентности эритроцитов ($P < 0,001$), возрастание активности сывороточных трансаминаз и уровня МСМ ($P < 0,001$) в крови по отношению к таковым показателям группы контроля. Что касается клеточного состава периферической крови, то на момент поступления в стационар, то есть до проведения комплексной терапии, оставались в пределах нормы количество эритроцитов и уровень гемоглобина, содержание тромбоцитов и величина СОЭ ($P > 0,05$).

При исследовании показателей белой крови у больных обнаружено, что общее количество лейкоцитов, ряд показателей миелоидного и лимфоидного ряда были в пределах нормы ($P > 0,05$). В то же время отмечались незначительные эозинофилия ($P < 0,01$) и базофилия ($P < 0,01$).

Таблица 1. Содержание продуктов липопероксидации в крови больных узловой формой РМЖ (IIВ стадия) на фоне адекватной комплексной терапии

Изучаемые показатели		Промежуточные продукты липопероксидации			
		МДА в крови (нмоль/мл)		ДК в крови (ед/мл)	
		M±m	P	M±m	P
Группы наблюдения					
Контрольная группа		2,94±0,112	-	1,40±0,152	-
IIВ стадия РМЖ	до лечения	5,12±0,121	P<0,001	4,76±0,021	P<0,001
	1 сутки после НПХТ	4,97±0,072	P<0,001	4,56±0,085	P<0,001
	1 сутки после операции	5,26±0,135	P<0,001	4,57±0,305	P<0,001
	1 сутки после АПХТ и лучевой терапии	7,26±0,314	P<0,001	7,13±0,278	P<0,001

Примечание: P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля
n = 30 – количество женщин в группах наблюдения

Дальнейшие исследования проведены спустя первые сутки после завершения трех курсов полихимиотерапии. При этом обнаружена стабильная интенсификация процессов липопероксидации: содержание МДА и ДК в крови оставалось высоким по отношению к показателям контрольной группы наблюдения (табл.1). Одновременно снижалось ПРЭ (P<0,001), усиливался синдром цитолиза, нарастала аутоинтоксикация.

При изучении клеточного состава периферической крови спустя сутки после завершения трех курсов НПХТ, возникала нормохромная анемия (P<0,05), тромбоцитопения (P<0,01). Касаясь показателей белой крови в этот период наблюдения, необходимо отметить развитие лейкопении (P<0,05) по отношению к исходным показателям наблюдения, лимфопении (P<0,001), незначительного моноцитоза (P<0,05), базофилии (P<0,01), эозинофилии (P<0,001). После завершения НПХТ показатель СОЭ оставался значительно выше нормы (P<0,001).

Таким образом, использование полихимиотерапии обеспечивает цитотоксический эффект не только на опухолевые клетки, но и клетки периферической крови и костного мозга. Последнее определяет целесообразность использования между циклами неоадьювантной полихимиотерапии препаратов со свойствами антиоксидантов, антигипоксантов, мембранопротекторов, обеспечивающих антирадикальную защиту немалигнизированных клеток различных органов и тканей.

Целью дальнейших наблюдений явилось изучение влияния последующего этапа комплексной терапии узловой формы РМЖ (IIВ стадия) - оперативного вмешательства на характер и механизмы развития паранеопластических метаболических расстройств.

Как показали результаты клинко-лабораторных исследований, спустя сутки после радикальной операции, возникало усиление синдрома цитолиза и нарастание аутоинтоксикации, о чем свидетельствовало снижение перекисной резистентности эритроцитов (P<0,001), увеличение содержания в крови МСМ (P<0,001), повышение активности сывороточных трансаминаз по сравнению с таковыми показателями на 1 сутки после НПХТ.

Развитие дезорганизации биологических мембран в значительной мере было обусловлено выраженной активацией процессов липопероксидации, на что указывало увеличение содержания в крови МДА и ДК (табл.1). В то же время спустя сутки после операции у больных сохранялись незначительная нормохромная анемия (P<0,05), тромбоцитопения (P<0,01). Общее количество лейкоцитов в крови не изменялось (P>0,05), однако возникал сдвиг лейкоцитарной формулы влево (P<0,01), прогрессировала лимфопения (P<0,001); сохранялись эозинофилия (P<0,01), базофилия (P<0,001), моноцитоз (P<0,001), ускорение СОЭ (P<0,001).

Таким образом, очевидно стрессорное воздействие оперативного вмешательства, индуцирующего не только развитие реакций адаптации, но и дезадаптации. В

связи с этим очевидна и необходимость активации антистрессорных механизмов защиты: до и после оперативного вмешательства.

Результаты последующих исследований в динамике комплексной послеоперационной терапии свидетельствовали об усугублении системных метаболических расстройств как после лучевой терапии, так и после АПХТ: содержание в крови продуктов липопероксидации и МСМ ($P<0,001$) прогрессирующе возрастало при одновременно снижении перекисной резистентности эритроцитов ($P<0,001$) и возрастании активности сывороточных трансаминаз (табл.1).

В этот период наблюдения у больных выявлялись максимально выраженная нормохромная анемия ($P<0,001$), тромбоцитопения ($P<0,001$). Впервые за весь период наблюдения этой группы больных отмечены лейкопения ($P<0,001$) за счет прогрессирующей лимфопении ($P<0,001$). В то же время имели место сдвиг лейкоцитарной формулы влево ($P<0,001$), развитие моноцитоза ($P<0,001$), эозинофилии ($P<0,01$), базофилии ($P<0,001$), резкое возрастание СОЭ ($P<0,001$).

Таким образом результаты проведенных исследований показателей периферической крови у больных узловой формой РМЖ с наличием метастазов (IIВ стадия) на фоне общепринятых схем НПХТ, оперативного вмешательства, АПХТ и лучевой терапии свидетельствуют о развитии индуцированного лечением прогрессирующего иммунодефицита в связи с резкой лимфопенией, а также о ряде других негативных цитотоксических эффектов – анемии, тромбоцитопении со всеми связанными с этими сдвигами функциональными и метаболическими расстройствами. Усугубление иммунодефицита, о чем свидетельствует прогрессирующая лимфопения, на фоне адекватной по общепринятым схемам терапии является фактором, способствующим сохранению «дремлющих» малигнизированных клеток и развитию стадии промации спустя определенное время после завершения лечения. Развитие гипоксического состояния при анемизации организма способствует избыточному образованию активных

форм кислорода, обеспечивающих мутагенный эффект, дестабилизацию биологических мембран, нарушению межклеточного взаимодействия, то есть усугублению расстройств метаболического статуса, благоприятных для канцерогенеза.

Выводы

1. Ведущим патогенетическим фактором дестабилизации клеточных мембран, нарушения межклеточного взаимодействия и развития метастазирования опухолевых клеток при узловой форме РМЖ с наличием регионарных метастазов (IIВ стадия) является активация процессов липопероксидации.

2. Комплексное лечение РМЖ, включающее НПХТ, оперативное вмешательство, АПХТ, лучевую терапию, наряду с цитотоксическим действием на малигнизированные клетки, оказывает выраженное цитотоксическое действие на неповрежденные ткани. Эфферентным звеном реализации цитопатогенных эффектов лучевой и полихимиотерапии является активация процессов свободнорадикальной дестабилизации биологических мембран.

3. Повышение эффективности НПХТ, лучевой терапии, АПХТ, оперативного вмешательства может быть достигнуто при обязательном использовании в комплексной терапии РМЖ фармакологических препаратов с выраженными свойствами антигипоксантов, мембранопротекторов, донаторов SH-групп.

4. Проведенная впервые в данной работе оценка гематологических сдвигов на фоне общепринятой терапии РМЖ позволила выявить общие закономерности развития прогностически неблагоприятных изменений со стороны клеточного состава крови, в частности процесс метастазирования неоплазии сочетался с базофилией и эозинофилией. Использование адекватной комплексной, НПХТ, лучевой терапии, АПХТ сопровождалось прогрессирующей лимфопенией, тромбоцитопенией, раздражением миелоидного ростка костного мозга с усилением выхода в системный кровоток палочкоядерных нейтрофилов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Афонина Г.Б. Изучение антиоксидантной устойчивости иммунокомпе-

тентных клеток / Г.Б. Афонина, Е.В. Русин, Т.С. Брюзгина // Клин. лаб. диагностика.-1998.-№6.-С.35

2. Бредер В.В. Анемия при раке молочной железы // Маммология, 2006.-№3.-с.48-53

3. Возный Э.К. Неоадьювантное лечение рака молочной железы // Материалы 3-ей ежегодной Российской онкологической конференции.- СПб., 1999. - С. 66-72

4. Демидов В.П., Пак Д.Д., Островцев Л.Д. Лечение местнораспространенных стадий рака молочной железы: Метод, рекомендации. - М., 1995. - 10 с.

5. Летагин В.П. и др. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. / В.П. Летагин, И.В. Высоцкая, А.А. Легков, Е.М. Погодина, В.А. Хайленко. М., 1997.- 287 с.

6. Летагин В.П. Первичные опухоли молочной железы // Практическое руководство по лечению.- Москва, 2004 – 332с.

7. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO)/ Редакторы русского перевода проф. С.А.Тюляндин, проф. Н.И.Переводчикова, к.м.н. Д.А.Носов; - М.: Издательская группа ГУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, 2006.-128с.

8. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекар-

ственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы // СПб.: Грифон, 1997.-254 с.

9. Нелюбина Л.А. Диагностика и лечение рака молочной железы // Врач - 2003.- №10.-38-41.

10. Семиглазов В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность) // Практическая онкология - 2002 - Т.3 - №1 - С.21-28

11. Чеснокова Н.П., Афанасьева Г.А., Герасимова М.В. Уровень лимфоцитов в периферической крови в условиях нарушения гомеостаза при воздействии факторов инфекционной и неинфекционной природы // Успехи современного естествознания.-2005.-№7.-С.24

12. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные опухоли // Руководство для врачей.- Москва.- Медицина.- 2000.-С. 360

13. Ludwig H., van Belle S., Barrett-Lee P. Et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): the first large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004; 40:2293-307

14. Peters-Engl C., Cassic P., Schmidt I. et al. Impact of haemoglobin levels during adjuvant chemotherapy on the survival of patients with primary breast cancer. Acta Oncol 2005; 44:129-33.

ON THE IMPORTANCE OF ACTIVATION OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES IN MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF CYTOTOXIC EFFECTS OF POLYCHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Barsukov V.Yu., Chesnokova N.P., Plokhov V.N., Seleznyova T.D.

Saratov state medical university of Roszdrav, chair of pathological physiology

Results of study of activation of lipoperoxidation processes, insufficiency of antiradical cellular defense in patients with nodal breast cancer (IIB stage) are presented. Complex breast cancer treatment which included neoadjuvant polychemotherapy, surgical treatment, and radiotherapy resulted in advance of free radical blood cells disorganisation, progression of leucopenia, thrombocytopenia, lymphopenia, and anemia as well as in marked manifestation of cytolysis and autointoxication.