

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЯТИЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Розенко Л. Я., Франциянц Е. М., Джабаров Ф. Р.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия (344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63), e-mail: rnioi@list.ru

Ретроспективно из 151 пациенток с морфологически верифицированным раком шейки матки T3NxM0 стадии процесса составлены 2 сопоставимые группы: 80 и 71 женщина соответственно, проживших и умерших за 5 лет после сочетанной лучевой терапии. Установлено, что у умерших больных в конце лечения Коэф. СОД/СПА в нейтрофилах в 3,7 раз превышал значения нормы и в 6 раз фоновые данные, а в лимфоцитах этот показатель остался выше нормы в 2,7 раз. Прогностически неблагоприятными были уровни коэф. эр/пл для витамина Е, который у умерших в конце лечения был в 1,7 раз снижен, а для витамина А повышен в 4,6 раз и в 1,5 раза по сравнению с нормой и данными подгруппы выживших больных.

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанная лучевая терапия, антиоксидантный статус.

CHANGE THE SETTINGS FOR THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE BODY, DEPENDING FIVE-YEAR SURVIVAL RATE OF PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

Rozenko L. Ya., Frantsiyants E. M., Dzhabarov F. R.

Federal State Institution "Rostov Cancer Research Institute" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia (344037, Rostov-on-Don, street 14 linia, 63), e-mail: rnioi@list.ru

Retrospectively from 151 patients with morphologically verified cervical cancer T3NxM0 stage process composed two comparable groups: 80 and 71 women, respectively, who have lived and died within 5 years after combined radiotherapy. Found that patients who died at the end of treatment index SOD/SPA in neutrophils at 3,7 times the normal values and 6 times the background data, and in lymphocytes ratio has remained above the norm of 2.7 times. Levels were prognostically unfavorable index er/pl for vitamin E, which have died at the end of treatment was reduced by 1,7 times, and for vitamin A increased by 4,6 times and 1,5 times, compared with the norm and data subgroups survivors.

Keywords: cervical cancer, combined radiotherapy, antioxidant status.

Введение

На сегодняшний день считается доказанным, что интенсивность сдвигов активности антиоксидантной системы (АО) соответствует характеру течения заболевания, а в организме-опухоленосителе создан заведомо неблагоприятный фон, обусловленный опухолевым процессом, причинно-следственно стимулирующий катаболизм белков, образование эндогенных токсических веществ и другие нарушения биохимических аспектов гомеостаза [3].

Были показаны прямая коррелятивная связь между нарушениями механизмов антиоксидантной защиты организма и распространением опухолевого процесса по стадиям и обратная – в зависимости от регрессионных процессов [5,9]. Однако взаимоотношения в системе ПОЛ-антиоксиданты при лучевом лечении изучены недостаточно.

Исследование комплекса параметров АО системы организма является важным элементом информации, необходимой для понимания патогенеза заболевания, течения злокачественного процесса и в плане изучения эффективности проводимого лечения [6].

Целью исследования: являлось изучение состояния антиоксидантного статуса больных раком шейки матки в зависимости от итогов сочетанной лучевой терапии (СЛТ).

Материал и методы исследования Ретроспективный материал касался 151 больного с морфологически верифицированным раком шейки матки T3NxM0 стадии процесса. Средний возраст больных $48 \pm 5,3$ лет. Всем больным осуществлялась стандартная, методологически аналогичная СЛТ. При полном курсе СЛТ суммарные поглощенные дозы составляли в точке А $85 \pm 3,6$ Гр (ВДФ 165 ед), в точке В $59,5 \pm 2,2$ Гр (ВДФ 94 ед). В течение 5 лет наблюдения 71 из 151 (47,0 %) женщин умерли от доказанных рецидивов и метастазов рака основного заболевания, соответственно 80 из 151 (52,9 %) находились в группе пациенток с клиническим выздоровлением.

Сравнительное ретроспективное исследование АО системы проводилось при анализе показателей, полученных до лечения и непосредственно после завершения СЛТ в группах больных, проживших 5 лет и умерших в течение этого срока от рака шейки матки. В плазме, эритроцитах, лимфоцитах и нейтрофилах периферической крови определялись: содержание витаминов Е и А [8]; активность супероксиддисмутазы; общая перекисная активность [4]; активность каталазы [2].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. (StatSoft, USA). Оценку значимости различий средних значений показателя осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На основе клинико-экспериментальных данных было показано, что состояние АО системы зависит не столько от активности отдельно взятого фермента или абсолютного содержания неферментативных антиоксидантов в биологических мембранах, сколько от соотношения между ними [7]. Фоновые показатели АО системы организма оставшихся жить в течение 5 лет больных мало отличались от фоновых данных больных, умерших от рака в этот срок (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Показатели ферментативного звена антиокислительной системы и активности катепсина D в крови больных раком шейки матки в зависимости от итога жизни

Показатели (единицы измерения)	До лечения		В конце лечения		Нормы (доноры)
	Выжившие (n=80 чел.)	Умершие (n=71 чел.)	Выжившие (n=80 чел.)	Умершие (n=71 чел.)	
Каталаза					

Лимфоциты (ед/мг белка)	18,9±1,5 ^	14,3±0,9 ^	15,2±1,9 *	16,4±1,5	11,9±1,0
Нейтрофилы (ед/мг белка)	16,8±3,6	15,3±1,7	22,45±2,6	34,3±2,3	45,0±0,5
Плазма (ед/мл)	65,6±6,2	52,3±5,8	65,2±5,0 *	57,2±4,7	62,5±4,7
Эритроциты (ед/мл)	2181,0±122	1807±117	2203,3±150 *	1860,6±112	2172±158
СОД					
лизат (ед/мл)	119,2±8,3	107,0±4,2	116,9±7,7	113,7±5,4	171,5±1,3
Лимфоциты (ед/мг белка)	3,5±0,36	3,67±0,4	4,0±0,45 ^	7,9±0,9 ^	2,6±0,1
Нейтрофилы (ед/мг белка)	3,4±1,3	3,1±0,8	5,9±0,23 ^	10,5±1,3 ^	2,9±0,2
СПА					
Лимфоциты (ед/мг белка)	0,16±0,07	0,18±0,05	0,24±0,04 ^	0,33±0,07 ^	0,28±0,02
Нейтрофилы (ед/мг белка)	0,55±0,11 ^	0,83±0,1 ^	0,63±0,16 ^ *	0,44±0,2 ^	0,56±0,2
Плазма (ед/мл)	4,3±0,91	3,85±0,09	5,6±0,93 ^	7,8±1,0 ^	1,8±0,5
СОД/СПА					
Лимфоциты	22,1±3,2	19,7±1,2	16,0±4,9 ^ *	24,3±2,1 ^	9,1±2,7
Нейтрофилы	6,2±1,4	3,8±0,9	9,4±2,3 ^ *	23,6±2,4 ^	6,3±2,3
Катепсин D					
Лимфоциты (нМ/мл белка)	8,4±1,6	11,6±1,3	7,1±0,83	5,7±0,9	3,0±1,3
Нейтрофилы (нМ/мл белка)	5,1±1,08	8,3±1,6	5,3±1,0 ^	2,0±0,3 ^ *	2,0±0,01
Плазма(нМ/мл)	50,5±7,4	66,6±4,8	70,0±9,1	87,1±4,2	32,0±1,3
Эритроциты (нМ/мл)	155,1±11,6^	87,6±9,7 ^	147,0±23 ^	83,7±3,5 ^	185,3±9,5

Примечание: достоверно при $p < 0,05$; ^ – с противоположной подгруппой;
недостоверно при $p > 0,1$; * – с нормой.

Коэффициент СОД/СПА в лимфоцитах в обеих подгруппах, в среднем, в 2 раза превышал нормативные значения, что указывало на напряженность в работе каскада антиокислительных ферментов. При этом в подгруппе умерших обнаружено превышение СПА нейтрофилов в 1,5 раза против нормы и оставшихся жить больных. Это отразилось в снижении в 1,6 раз по сравнению с нормой коэффициента СОД/СПА в этих клетках. До лечения активность каталазы в эритроцитах, нейтрофилах и плазме в обеих подгруппах соответство-

вала нормативным данным, а в лимфоцитах уровень каталазы в подгруппе живых больных превышал до лечения на 59 % значения нормы и на 32 % данные противоположной подгруппы. В обеих сравниваемых подгруппах отмечено значительное снижение по отношению к норме абсолютного содержания неферментативных антиоксидантов в клетках крови (табл. 2., рис 1), причем, в большей степени это касалось нейтрофилов в группе умерших больных. Здесь концентрация витаминов Е и А была снижена, соответственно, против нормы в 9 и 52 раза, а по сравнению с оставшимися жить больными, соответственно ниже в 3,8 и 5,8 раз ($p < 0,01$).

Таблица 2

Показатели неферментативного звена антиокислительной системы крови больных раком шейки матки в зависимости от итога жизни

Показатели (ед.измерения)	До лечения		В конце лечения		Нормы
	Выжившие	Умершие	Выжившие	Умершие	
Витамин Е					
Лимфоциты (мМ/10 ⁶)	0,22±0,04	0,21±0,08	0,53±0,09*	0,72±0,2 *	0,40±0,02
Нейтрофилы (мМ/10 ⁶)	0,45±0,1 ^	0,12±0,04^	0,34±0,08 ^	0,82±0,15^	1,1±0,1
Плазма (мМ/л)	0,53±0,07	0,39±0,07	0,48±0,12 ^	0,98±0,2 ^	1,65±0,1
Эритроциты (нМ/л)	1,03±0,1	0,92±0,1	0,98±0,12	1,06±0,5	3,2±0,2
Витамин А					
Лимфоциты (ед/10 ⁶)	0,11±0,08	0,08±0,02	0,3±0,03 *	0,28±0,03*	0,35±0,01
Нейтрофилы (ед/10 ⁶)	0,23±0,1 ^	0,04±0,003 ^	0,28±0,04	0,32±0,02	2,1±0,09
Плазма (ед/л)	0,22±0,06	0,2±0,05	0,28±0,07	0,24±0,06	1,1±0,09
Эритроциты (едл)/	0,63±0,12	0,9±0,1	0,52±0,13	0,36±0,1	0,97±0,05
Кэф. эр/пл					
Витамин Е	2,0±0,3	2,37±0,5	2,0±0,3 ^	1,08±0,2 ^	1,9±0,1
Витамин А	3,0±0,4 ^	4,6±0,7 ^	1,8±0,1	1,6±0,2	1,0±0,08
Кэф. Е/А					
Лимфоциты	2,1±0,4	2,8±0,2	1,7±0,4^	2,6±0,1^	1,0±0,05
Нейтрофилы	2,1±0,2^	3,2±0,1^	1,2±0,2 ^	2,57±0,4 ^	0,5±0,01
Плазма	2,2±0,3	1,94±0,08	1,9±0,3^	4,1±0,5^	1,4±0,1
Эритроциты	1,5±0,1	1,4±0,1	1,7±0,2^	2,9±0,3^	1,8±0,2

Примечание: достоверно при $p < 0,05$; ^ – с противоположной подгруппой; недостоверно при $p > 0,1$; * – с нормой.

Проницаемость клеточных мембран у больных до лечения (по коэффициентам соотношения эритроциты / плазма для витамина Е) несущественно превышала значения здоровых доноров. В то же время в подгруппе умерших до лечения имела место более выраженная гиперстабилизация цитомембран клеток и потеря их эластичности. Коэффициент эритроциты / плазма для витамина А был в 4,6 раз и в 1,5 раза выше соответствующих данных нормы

и подгруппы с благополучным исходом. У последних относительная сохранность клеточных структур определялась и достоверно более высоким (в 1,8 раз) исходным уровнем катепсина D в эритроцитах.

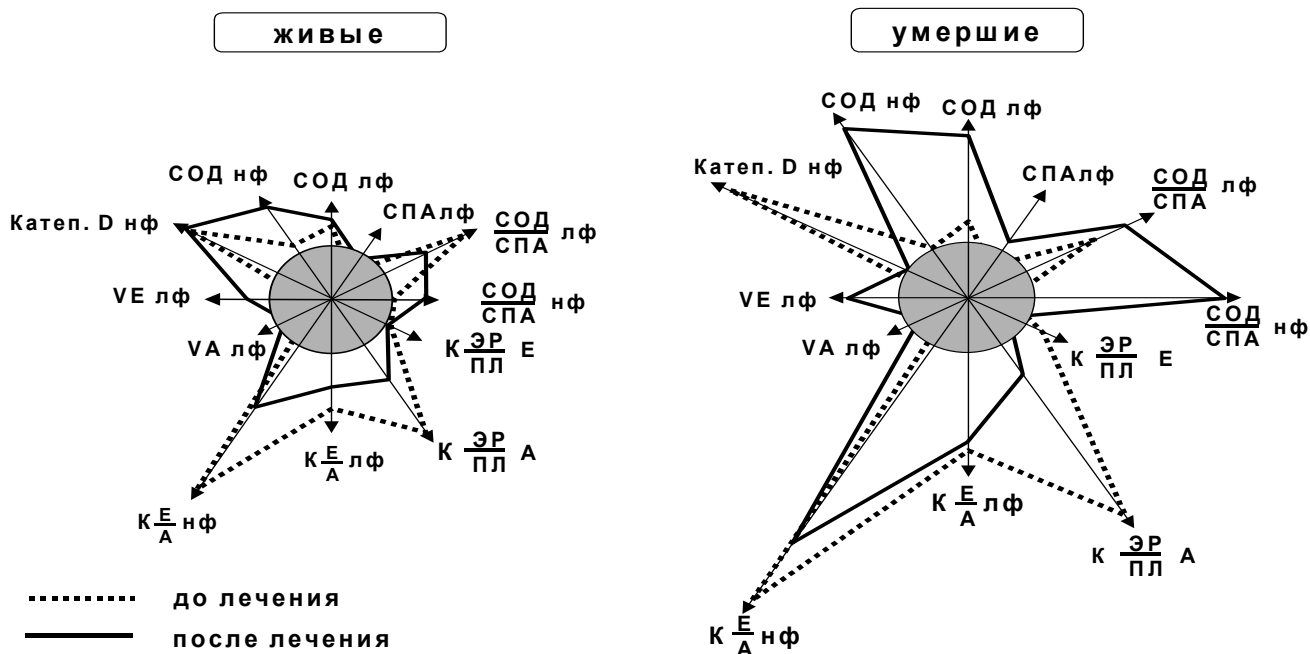


Рис. 1. Показатели антиоксидантного статуса в зависимости от итога жизни больных раком шейки матки III стадии

Таким образом, обе сравниваемые подгруппы до лечения имели характерные для распространенных процессов рака шейки матки признаки дискоординации в функционировании ферментативного и неферментативного звеньев АО системы. Не выделяя исходные прогностические признаки, можно отметить, что больные, оставшиеся в живых после всего объема лечения, имели исходно лучшую сохранность компонентов АО системы организма.

При анализе данных после лечения, полученных в подгруппах выживших и умерших за 5 лет больных, обращает на себя внимание более существенная разница в показателях (табл.1, рис.1). В подгруппе выживших больных в конце лечения обнаруживается направленность к нормализации основных ферментов – каталазы, СОД и пероксидазы в клетках периферической крови и соотносительного коэффициента СОД/СПА в лимфоцитах и нейтрофилах. Напротив, у больных, не переживших 5-ти летний рубеж, к концу лечения изменения уровней отдельных клеточных ферментов отразилось в увеличении коэф. СОД/СПА в лимфоцитах на 23 % и в 2,7 раза против исхода и нормы, соответственно.

Особенно заметны неблагоприятные перестройки, происшедшие в конце лечения в нейтрофилах умерших больных. При трехкратном повышении активности СОД и снижении

пероксидазы на 47 % против исхода, коэф. СОД/СПА в нейтрофилах, погибших за 5 лет больных, при окончании лечения превышал в 3,7 раз значения нормы и в 6 раз фоновые данные. Указанное, в соответствии с данными литературы [1] (Князева и др. 2000), может свидетельствовать о сохранении дестабилизационных процессов в ферментативном звене АО системы защиты организма у умерших впоследствии больных.

К концу лечения концентрация неферментативных антиоксидантов в лимфоцитах восстановилась до пределов нормы в обеих подгруппах (табл. 2, рис.1). Это произошло за счет существенного роста содержания витаминов Е и А в подгруппе умерших, соответственно в 3,4 раза и в 3,5 раза, в подгруппе оставшихся в живых – соответственно в 2,4 и в 2,7 раз по сравнению с данными до лечения.

Вместе с тем в нейтрофилах выживших пациенток к концу лечения обнаружилось сохранение фонового содержания токоферола и ретинола, а у умерших впоследствии больных, напротив, происходит очень резкое накопление витаминов Е и А, соответственно в 6,8 и в 8 раз. В итоге, только к моменту окончания лечения содержание неферментативных антиоксидантов (особенно витамина А) у умерших выходит на уровень исходных данных выживших больных. Этот факт, с одной стороны, косвенно свидетельствует о степени участия иммунных механизмов в формировании благоприятного исхода лечения, с другой – еще раз иллюстрирует большое значение исходного состояния биологических клеточных мембран.

На их дисфункцию указывает существенно превышающие норму значения коэффициента соотношения антиоксидантов между собой в клеточных элементах и в плазме. Разница между подгруппами была особенно заметна в нейтрофилах. Коэффициент Е/А у умерших больных в конце лечения был выше нормативного значения в 5 раз, а противоположной по эффекту подгруппы в 2,4 раза ($p < 0,01$). Помимо этого, в подгруппе умерших впоследствии больных коэффициент эритроциты/плазма для витамина Е снизился к концу лечения в 2 раза против исхода и в 1,8 раз ниже нормы ($p < 0,01$). У оставшихся в живых этот показатель на протяжении всего лечения находился стабильно на уровне нормы, что является, по-видимому, прогностически благоприятным признаком.

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно заключить, на снижение выживаемости больных оказывает влияние усиление дисбаланса в ферментативном и неферментативном звеньях АО системы при окончании терапии. Нарушение структурной организации мембран иммунокомпетентных клеток, особенно нейтрофилов, повышение проницаемости клеточных мембран с достоверным снижением по отношению к норме коэффициента обменяемости эритроциты/плазма для витамина Е и превышение нормы значения коэффициента СОД/СПА в клетках крови может являться ориентиром малой эффективности проводимого лечения (Патент № 2021620). Степень приближенности к уровню нормы в конце ле-

чения по основным показателям АО имеет прямую взаимосвязь с отдаленными результатами всего лечения у больных с распространенными процессами рака шейки матки.

Совокупность информативных признаков, полученных в конце всего курса противоопухолевого воздействия, а именно: отношение активности супероксиддисмутазы к суммарной пероксидазной активности в лимфоцитах и нейтрофилах, отношение содержания витамина Е к содержанию витамина А в нейтрофилах, отношение содержания витамина Е в эритроцитах и плазме, позволяет индивидуально прогнозировать отдаленную выживаемость больных местно-распространенным раком шейки матки и необходимость назначения дополнительных диагностических и лечебных пособий на этапах динамического наблюдения.

Список литературы

1. Князева М. В., Павлова Т. Д., Карташов С. М. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система – связь с метаболической активностью опухоли и прогнозом течения рака яичников //Тез. докл. 2 съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000. С. 280.
2. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // Лаборат. дело. 1988. N 1. С. 16-18.
3. Немцова Е. Р., Сергеева Т. В, Безбородова О. А., Якубовская Р. И. Антиоксиданты – место и роль в онкологии // Российск. онкологич. журнал. 2003. № 5. С.48-53.
4. Покровский А. А. Биохимические методы исследования в клинике. М., 1969. С. 349-351.
5. Розенко Л. Я., Франциянц Е. М. Изменение показателей антиоксидантной системы организма в зависимости от клинической регрессии опухоли шейки матки // Вопр. онкол. 2003. Т. 49, № 1. С. 99-102.
6. Фатькина Н. Б. Паратуморальная аутоплазмополихимиотерапия в сочетании с лучевым лечением местно-распространенного рака шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2007.
7. Франциянц Е. М. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. 1997.
8. Черняускене Р. Ч., Варшкявичене З. З., Грабаускас П. С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови // Лаб. дело. 1984. N 6. С. 362-365.
9. Ebbelohj E., Langkjer S. T. Comparission betwen different parameters of cell viabillity. In vitro studiens in a human cervix cancer cell line // J. Exp. and Clin. Cancer Res. 1995. Vol. 14. N1. P. 95-101.
10. Fried Raner – Ensymatic and non-ensymatic assay of superoxide dismutase // Biochimie. 1975. Vol. 57. P. 657-660.

Рецензенты:

Николаева Надежда Владимировна, д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, врач отделения гематологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.

Каймакчи Олег Юрьевич, д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.