

## **ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ В КРОВИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРЕДШЕСТВУЮЩИМ СЕЛЕКТИВНЫМ ПЛАЗМООБМЕНОМ**

**Горошинская И.А.<sup>1</sup>, Зудерман Н.Е.<sup>1</sup>, Ушакова Н.Д.<sup>1</sup>, Немашкалова Л.А.<sup>1</sup>,  
Лысенко И.Б.<sup>1</sup>, Петров Д.С.<sup>1</sup>, Николаева Н.В.<sup>1</sup>, Капуза Е.А.<sup>1</sup>, Шатохина О.Н.<sup>1</sup>, Тен И.А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: iagor17@mail.ru

Для оценки окислительных процессов в крови больных множественной миеломой в процессе многокурсового химиотерапевтического лечения изучены содержание молекулярного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) малонового диальдегида (МДА) и активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах и плазме крови. Проведен сравнительный анализ динамики данных показателей у больных двух групп: с включением селективного плазмообмена с использованием технологии плазмосепарации «Eсvalio™» в комплексное лечение больных множественной миеломой, и получавших только стандартную многокурсовую химиотерапию. Включение селективного плазмообмена в комплексное лечение больных множественной миеломой приводит к снижению исходно повышенного уровня МДА при проведении многокурсовой химиотерапии с полной его нормализацией в эритроцитах после 4 курса химиотерапии, а также к восстановлению баланса между активностью сопряженных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. В то время как у больных, получавших только многокурсовое химиотерапевтическое лечение, имело место дальнейшее значительное усиление процессов ПОЛ и усиление дисбаланса в работе ферментов первой линии антиоксидантной защиты. Выявленные различия в динамике показателей, характеризующих окислительные процессы крови, могут вносить вклад в большую клиническую эффективность лечения у больных множественной миеломой при включении селективного плазмообмена перед проведением многокурсовой химиотерапии.

Ключевые слова: множественная миелома, селективный плазмообмен, перекисное окисление липидов, ферменты антиоксидантной системы.

## **LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA IN THE PROCESS OF CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT WITH THE PREVIOUS INCLUSION OF SELECTIVE PLASMA EXCHANGE**

**Goroshinskaya I.A.<sup>1</sup>, Zuderman N.E.<sup>1</sup>, Ushakova N.D.<sup>1</sup>, Nemashkalova L.A.<sup>1</sup>,  
Lysenko I.B.<sup>1</sup>, Petrov D.S.<sup>1</sup>, Nikolaeva N.V.<sup>1</sup>, Kapuza E.A.<sup>1</sup>, Shatohina H.E.<sup>1</sup>, Ten I.A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: iagor17@mail.ru

The content of malondialdehyde (MDA), a molecular product of lipid peroxidation (LPO), and the activity of antioxidant enzymes of superoxide dismutase and catalase in erythrocytes and blood plasma were studied to assess oxidative processes in the blood of patients with multiple myeloma during the multi-course chemotherapy. The dynamics of the indices was compared in patients of two groups: receiving the complex treatment for multiple myeloma with selective plasma exchange with the “Eсvalio™” technology of plasma separation and receiving the standard multi-course chemotherapy only. The inclusion of selective plasma exchange into the complex treatment of patients with multiple myeloma resulted in the decrease in the initially high MDA level during the multi-course chemotherapy with its complete normalization in erythrocytes after the 4<sup>th</sup> cycle of chemotherapy, and restored the balance between the activity of conjugated enzymes of superoxide dismutase and catalase. Patients receiving only the multi-course chemotherapy showed further significant enhancement of LPO processes and increased imbalance in the activity of enzymes in the first line of antioxidant protection. The revealed differences in the dynamics of indices characterizing oxidative processes in the blood can contribute to the greater clinical efficacy of treatment in patients with multiple myeloma with the inclusion of selective plasma exchange before the multi-course chemotherapy.

Keywords: multiple myeloma, selective plasma exchange, lipid peroxidation, enzymes of the antioxidant system.

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей [1].

ММ составляет 10-13 % от всех гематологических злокачественных опухолей. Среди всех онкологических заболеваний на ММ приходится 1% и при этом 2% летальных исходов. Заболеваемость в Европе составляет 4,5-6,0 случаев на 100 тыс. населения в год, возрастная медиана заболеваемости – 72 года; смертность составляет 4,1 на 100 тыс. в год [2]. Однако с возрастом частота заболеваемости резко увеличивается. У лиц старше 80 лет показатель заболеваемости достигает 64,5 на 100 тыс. населения [3]. В России в 2014 г. было диагностировано 3237, в 2015 г. – 3622 новых случая заболевания, а умерли от него в 2014 г. – 2362, в 2015 г. – 2670 человек. Максимальная заболеваемость и смертность в течение многих лет приходилась на возрастной период 60-64 года, в 2015 максимальная смертность была зафиксирована в 65-69 лет [4; 5]. Следует отметить, что в последние годы отмечается рост заболеваемости в группе лиц моложе 50 лет [6].

Наиболее характерными проявлениями ММ являются анемия, гиперкальциемия, связанная с деструктивным поражением скелета, и почечная недостаточность [7]. Поскольку почечная недостаточность является одним из основных осложнений, развивающимся у больных множественной миеломой, особое внимание уделяют применению экстракорпоральных методов терапии, которые сопутствуют противоопухолевому лечению для предупреждения развития органной и системной дисфункции и проведения адекватного противоопухолевого лечения у соматически тяжелых больных [8]. В РНИОИ начато успешное применение у больных первично выявленной множественной миеломой модификации плазмафереза – селективного плазмообмена с использованием технологии Escalio™, который проводится перед стандартной химиотерапией и позволяет удалять токсические субстанции с минимальной потерей белковых компонентов плазмы крови (приоритетная справка по заявке на изобретение № 2017116546 от 11.05.17).

Основными биологическими эффектами лечебного плазмафереза являются детоксикация, иммуно- и реокоррекция. Известно также, что он может служить модификатором химиотерапевтического лечения [9].

Одним из механизмов цитотоксического действия химиопрепаратов, используемых в лечении онкологических больных, является активация свободнорадикальных процессов, при этом большинство лекарственных веществ, распределяясь между тканями и органами через систему кровообращения, взаимодействуют с эритроцитами и могут влиять на параметры окислительного метаболизма крови [10]. В этой связи несомненный интерес представляет

исследование интенсивности перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах и в плазме крови больных первично выявленной секретирующей множественной миеломой в процессе химиотерапии и при включении селективного плазмообмена в комплекс сопроводительного лечения.

Целью работы явилось изучение влияния селективного плазмообмена на окислительные процессы в крови больных множественной миеломой в процессе многокурсового химиотерапевтического лечения.

### **Материалы и методы**

В исследование включено 23 больных первично выявленной множественной миеломой (13 мужчин и 10 женщин), проходивших лечение в ФГБУ «РНИОИ» в 2016-2017 годы. Больные были разделены на основную и контрольную группы, в которые соответственно вошли 11 пациентов (6 мужчин, 5 женщин) и 12 пациентов (7 мужчин, 5 женщин). Средний возраст пациентов составил в основной группе  $58,9 \pm 2,1$  года (от 48 до 69 лет), в контрольной группе  $59,4 \pm 2,8$  года (от 49 до 77 лет). До начала лекарственного противоопухолевого лечения всем больным основной группы был проведен селективный плазмообмен с использованием технологии плазмосепарации Escalio™. Четырем больным были проведены сеансы селективного плазмообмена не только перед первым, но и при последующих курсах химиотерапии. Селективный плазмообмен (СПО) проводили на аппарате «Мультифильтрат» фирмы Fresenius с использованием систем магистралей и фильтра-плазмосепаратора Evaclio EC-2A/2C. Объем плазмофильтрации составлял 10 л. Замещение осуществляли 7% плазмозамещающим раствором (Multiplus – 10 литров+20% альбумин – 600 мл). Химиотерапию начинали на следующие сутки после проведения экстракорпоральной процедуры. Всем больным, как правило, проводили 4 курса стандартной химиотерапии по схеме VCD (бортезомид в 1, 4, 8, 11 дни цикла; циклофосфамид в 1, 8 дни цикла; дексаметазон в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 дни каждого цикла) с интервалом между началом курсов 3-4 недели. Один больной получил 3 курса химиотерапии и продолжил лечение по месту жительства, еще один больной умер через 10 дней после окончания 2-го курса химиотерапии. В основной группе оценку биохимических показателей проводили перед проведением селективного плазмообмена, через 30 минут после завершения процедуры и через 6-7 дней после завершения каждого курса химиотерапии. Больным контрольной группы проводилась химиотерапия по той же схеме, но без селективного плазмообмена, биохимические показатели оценивали перед 1 курсом ХТ и через 6-7 дней после завершения каждого курса химиотерапии. Параллельно было обследовано 24 относительно здоровых мужчин и женщин без онкологических заболеваний, средний возраст которых сопоставим с возрастом обследованных больных (группа здоровых людей).

Об интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по накоплению молекулярного продукта - малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитах крови, оценивали также активность основных антиоксидантных ферментов крови – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Показатели определяли в плазме и 1% гемолизате венозной крови, взятой утром натощак. Интенсивность липопероксидации оценивали спектрофотометрическим методом по накоплению продуктов реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных соединений) при 535 нм в пересчете на концентрацию малонового диальдегида, как наиболее изученного продукта перекисного окисления липидов [11]. Активность супероксиддисмутазы (КФ 1.15.1.1) определяли по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде при 540 нм [12]. За единицу активности принимали количество фермента, вызывавшее 50%-ное торможение реакции. Активность каталазы (КФ 1.11.1.6) определяли методом с использованием молибдата аммония [13].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistika 6.0 по t-критерию Стьюдента для двух независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ – $p = 0,000000$ , а при  $0,1 > p > 0,05$  – на уровне статистической тенденции к значимости.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования содержания МДА и активности основных антиоксидантных ферментов в крови больных множественной миеломой в динамике химиотерапевтического лечения с предшествующим селективным плазмообменом представлены в таблице 1.

Таблица 1

Уровень малонового диальдегида и активность супероксиддисмутазы и каталазы в крови больных множественной миеломой в процессе химиотерапии с предшествующим селективным плазмообменом

Группы	МДА плазмы, нмоль/мл	МДА эритроц., нмоль/мл 1% гемолизата	Каталаза плазмы, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин.× л	Каталаза эритроц., мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин.× мг гемоглобина	СОД ед. актив./ мг гемоглобина	Коэффициент СОД/каталаза в эритроцитах
Здоровые, n=24	2,724±0,32	1,555±0,097	34,53±1,76	134,7±4,05	497,5±16,2	3,743±0,116
ММ до СПО, n=10	3,935±0,338 P=0,033038	2,162±0,27 P=0,013970	45,93±6,55 P=0,025991	90,07±6,31 P=0,000002	456,6±35,4	5,147±0,481 P=0,000162

ММ после СПО, n=10	3,434±0,517	2,234±0,36 P=0,020811	37,71±5,93	83,71±6,88 P=0,000000	451,1±45,8 P=0,084781	5,718±0,759 P=0,000205
ММ после 1 к. ХТ, n=10	3,165±0,408	1,744±0,287	39,97±7,77	95,32±6,17 P=0,000009	432,4±26,7 P=0,051561	4,811±0,475 P=0,003076
ММ после 2 к. ХТ, n=9	3,491±0,706	1,906±0,175 P=0,071315	49,27±5,73 P=0,002180	94,96±5,27 P=0,000017	464,3±42,4	5,192±0,52 P=0,000204
ММ после 4 к. ХТ, n=8	3,87±0,7 86	1,676±0,213	24,75±4,18 P=0,022284 P <sub>1</sub> =0,03045 P <sub>2</sub> =0,00503	94,67±9,54 P=0,000081	341,8±46,6 P=0,000284	4,045±0,821

Примечание. Статистическая значимость различий: p – по сравнению с донорами; p<sub>1</sub> – по сравнению со значениями до начала лечения, p<sub>2</sub> – по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. Указаны p только для статистически значимых различий или имеющих статистическую тенденцию к значимости.

Исследование содержания молекулярного продукта перекисного окисления липидов МДА показало, что у большинства обследованных больных до начала лечения наблюдалось повышение его уровня по сравнению с группой без онкологической патологии – в среднем на 44,5% (p<0,05) в плазме крови и на 39% (p<0,02) в эритроцитах. Это сопровождалось высоко статистически значимым (p=0,000001) снижением активности каталазы в эритроцитах – на 38,5%. При этом активность каталазы в плазме была на 33% выше, чем у здоровых (p<0,05).

После проведения селективного плазмообмена (СПО) и при последующих курсах химиотерапии статистически значимых изменений относительно фоновых значений не выявлено ни для одного из изученных показателей (за исключением каталазы в плазме после 4 курса ХТ). Однако наблюдалась тенденция к нормализации показателей. В плазме крови после СПО и после 1 курса ХТ уровень МДА и активность каталазы статистически значимо не отличались от значений у здоровых. Полная нормализация концентрации МДА в эритроцитах отмечена после 1 и 4 курсов ХТ. Активность каталазы в плазме вновь выросла после 2 курса химиотерапии и резко снизилась после 4 курса химиотерапии – в 2 раза относительно 2 курса, став на 46,1% (p<0,05) ниже, чем до начала лечения, и на 28,3% (p<0,05) относительно здоровых. После 4 курса химиотерапии наблюдалось также существенное снижение активности СОД на 31,3% (p<0,001).

Таким образом, включение селективного плазмообмена в комплексное лечение больных множественной миеломой приводит к снижению исходно повышенного уровня МДА при проведении многокурсовой химиотерапии с полной нормализацией уровня этого

продукта ПОЛ в эритроцитах после 4 курса химиотерапии. При этом снижение активности СОД и каталазы указывает на возможное истощение антиоксидантной защиты к 4 курсу химиотерапии. Однако увеличенное изначально у больных множественной миеломой соотношение между активностью сопряженных ферментов СОД и каталазы полностью нормализуется после 4 курса, что позволяет думать об адаптационных перестройках в работе антиоксидантных ферментов. Следует отметить, что у тех четырех больных, которым проведено несколько сеансов СПО, отсутствовало снижение активности СОД после 4 курса химиотерапии. Отсутствие статистически значимых изменений у больных основной группы на начальных этапах химиотерапии относительно значений до начала лечения, вероятно, обусловлено тяжестью основного заболевания. Можно прийти к заключению, что селективный плазмообмен предотвращает характерное для многокурсовой химиотерапии усиление перекисного окисления липидов и способствует сохранению стабильности мембран клеток крови, поскольку мы наблюдали снижение выхода в плазму эритроцитарной каталазы у большинства больных после 1 курса химиотерапии с предшествующим СПО, а также после 4 курса химиотерапии, особенно выраженное у больных, получивших несколько сеансов СПО.

Отдельно следует остановиться на динамике изучаемых показателей у двух больных. У больного Ш., умершего через 10 дней после 2 курса ХТ, наблюдалось резкое увеличение содержания МДА: в плазме крови в 2 раза после 1 курса ХТ и в 1,7 раза после 2 курса относительно исходного уровня (выше нормы в 2,2 и 1,8 раза соответственно), в эритроцитах – после 2 курса ХТ на 24% относительно фона и на 66% относительно значения после 1 курса ХТ (выше нормы в 2 раза). При этом у данного больного отмечена наиболее низкая по группе активность каталазы после 2 курса ХТ: в эритроцитах ниже среднего значения в группе здоровых более чем в 2 раза, в плазме на 29% при сниженном уровне активности СОД на протяжении всего периода наблюдения (ниже нормы на 17-74%). У больного П. с хронической почечной недостаточностью (ХПН III стадии), напротив, неоднократно выявлялся крайне низкий уровень МДА и активности антиоксидантных ферментов, что свидетельствовало о резком снижении свободнорадикальных процессов. Так, после проведения плазмообмена содержание МДА в эритроцитах было снижено на 38,3%, в плазме – на 84,6%, а после проведения 4 курса ХТ отмечено более чем трехкратное снижение эритроцитарного уровня МДА относительно значений, характерных для группы здоровых. Поскольку свободнорадикальные процессы необходимы для осуществления многих жизненно важных функций организма, не только их активация, но и снижение ниже нормы свидетельствует о развитии патологического состояния.

В отличие от группы больных множественной миеломой, в схему лечения которых

был включен селективный плазмообмен, у больных контрольной группы, получавших многокурсовую химиотерапию без селективного плазмообмена, наблюдалось статистически значимое увеличение содержания МДА в плазме крови на протяжении всего химиотерапевтического лечения (таблица 2). Относительно уровня в группе здоровых данный показатель до начала лечения был увеличен на 48,6% (как и в основной группе), после 1 курса ХТ – на 94,6%, после 2 курса ХТ – на 113,8%, после 4 курса ХТ – на 62,2% ( $p=0,00004-0,03$ ). При этом статистически значимые различия были выявлены и относительно уровня у больных, которым проводился селективный плазмообмен: после 1 курса ХТ содержание МДА в контрольной группе было выше на 67,5%, после 2 курса ХТ – на 66,8% ( $p=0,01-0,02$ ). Значимые различия были выявлены и в содержании МДА в эритроцитах крови: если у больных основной группы после 4 курса ХТ наблюдалась нормализация этого показателя ПОЛ, то у больных контрольной группы он превосходил значения как у здоровых, так и больных основной группы на 59,1% и 47,6% соответственно.

Таблица 2

Уровень малонового диальдегида и активность супероксиддисмутазы и каталазы в крови больных множественной миеломой в процессе химиотерапии (контрольная группа)

Группы	МДА плазмы, нмоль/мл	МДА эритроц., нмоль/мл 1% гемолизата	Каталаза плазмы, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин. × л	Каталаза эритроц., мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин. × мг гемоглобина	СОД ед. актив./ мг гемоглобина	Коэффициент СОД/каталаза в эритроцитах
Здоровые, n=24	2,724±0,32	1,555±0,097	34,53±1,76	134,7±4,05	497,5±16,2	3,743±0,116
ММ до 1 курса ХТ, n=12	4,049±0,443 P=0,021669	1,549±0,276	27,73±4,49 P=0,093953	94,05±7,63 P=0,000009	491,0±38,6	5,503±0,489 P=0,000012
ММ после 1 курса ХТ, n=10	5,302±0,632 P=0,000320 P <sub>3</sub> =0,010811	2,041±0,234 P=0,028593	25,75±4,87 P=0,039414	101,87±7,5 P=0,000239	545,5±40,7 P <sub>3</sub> =0,03469	5,456±0,375 P=0,000001
ММ после 2 курса ХТ, n=10	5,823±0,653 P=0,000036 P <sub>1</sub> =0,030986 P <sub>3</sub> =0,026093	1,632±0,216	34,53±5,03 P <sub>3</sub> =0,07066	94,24±5,57 P=0,000007	518,0±34,7	5,886±0,652 P=0,000005
ММ после 4 курса ХТ, n=8	4,419±0,857 P=0,030533	2,474±0,409 P=0,002941 P <sub>1</sub> =0,069022 P <sub>2</sub> =0,067035 P <sub>3</sub> =0,095611	21,79±3,86 P=0,003201 P <sub>2</sub> =0,08300	102,37±7,3 P=0,001241	602,3±53,0 P=0,017423 P <sub>3</sub> =0,00242	5,942±0,42 P=0,000000 P <sub>3</sub> =0,080504

Примечание. Статистическая значимость различий:  $p$  – по сравнению с донорами,  $p_1$  – по сравнению со значениями до начала лечения,  $p_2$  – по сравнению с предыдущим сроком наблюдения,  $p_3$  – по сравнению с основной группой. Указаны  $p$  только для статистически значимых различий или имеющих статистическую тенденцию к значимости.

Активность каталазы в эритроцитах в контрольной группе, как и в основной группе, оставалась сниженной во все сроки наблюдения, снижение составляло от 24 до 30%, т.е. было выражено незначительно в меньшей степени, чем в основной группе. Активность каталазы в плазме крови во все сроки наблюдения в контрольной группе была ниже, чем в основной группе больных, а также и относительно группы без онкопатологии за исключением значений после 2 курса ХТ. В контрольной группе активность каталазы в плазме после 2 курса ХТ не отличалась от нормы, но проявляла тенденцию к снижению на 30% относительно повышенного уровня, выявленного в основной группе больных. Активность СОД, напротив, в контрольной группе во все сроки наблюдения не только не снижалась, как в основной группе, но и была значимо выше, чем в основной группе: после 1 курса ХТ на 26,2% ( $p=0,03$ ) и после 4 курса ХТ на 76,2% (значимо выше нормы на 21,1%,  $p=0,02$ ). Это приводило к выраженному дисбалансу в работе сопряжённых антиоксидантных ферментов СОД-каталаза у больных контрольной группы. Изначально коэффициент СОД/каталаза был повышен на 47% относительно его значения в группе здоровых, после 1 курса ХТ – на 45,8%, после 2 курса ХТ – на 57,3% ( $p<0,00002$ ), а после 4 курса ХТ превышение достигло 58,7% (таблица 2). В то время как в основной группе наблюдались изменения, по-видимому, адаптационного характера, приводившие к восстановлению сопряженной работы основных ферментов антиоксидантной защитной системы. В этой группе изначально повышение коэффициента СОД/каталаза составило 37,5%, сразу после сеанса СПО – 52,8%, после 1 и 2 курсов ХТ – 28,5-38,7% ( $p=0,0002-0,003$ ), а после 4 курса наблюдалась нормализация данного показателя (таблица 1). При этом выявлена тенденция к статистической значимости между значениями этого коэффициента в основной и контрольной группах после 4 курса ХТ.

Как известно, каталаза не имеет собственной внеклеточной формы, и ее высокая активность в плазме крови обусловлена выходом из клеток крови в результате повреждения [14]. В этой связи выявленное увеличение каталазной активности в плазме крови у части больных множественной миеломой на отдельных этапах наблюдения может свидетельствовать о периодическом нарушении проницаемости мембран эритроцитов при множественной миеломе, обуславливающим выход этого эритроцитарного фермента в плазму крови. Следует отметить, что при оценке индивидуальной динамики изученных показателей оказалось, что после 4 курсов ХТ у всех больных основной группы и лишь у трети больных контрольной группы активность каталазы в плазме крови была ниже



исходной, что косвенно указывает на стабилизацию эритроцитарных мембран у больных множественной миеломой после окончания химиотерапевтического лечения в сочетании с селективным плазмообменом.

В эритроцитах активность каталазы была снижена как в основной, так и контрольной группах на всех этапах исследования при многокурсовой химиотерапии, в то время как динамика активности СОД была различной. Активность СОД в основной группе больных множественной миеломой была снижена на всех этапах лечения, а в контрольной группе наблюдалось ее повышение. В результате этого к окончанию лечения (после 4 курса ХТ) у больных основной группы наблюдалась нормализация соотношения СОД/каталаза, что свидетельствовало о восстановлении сбалансированной работы этих двух основных антиоксидантных ферментов. У больных контрольной группы, напротив, наблюдалось прогрессирующее от курса к курсу увеличение данного коэффициента, указывающее на усиление дисбаланса. Это может быть одной из причин выявленного нами повышения концентрации МДА в контрольной группе при нормализации данного показателя в основной группе больных множественной миеломой после завершения химиотерапевтического лечения.

Увеличение активности СОД на фоне сниженной активности каталазы, наблюдаемое в эритроцитах больных контрольной группы, способствует интенсификации свободнорадикальных процессов. Снижение активности каталазы приводит к накоплению перекиси водорода, с которой может взаимодействовать СОД, которая при данном соотношении ферментативных активностей начинает выступать в качестве прооксиданта, инициируя образование супероксидного анион-радикала и гидроксильного радикала. Кроме того, высокая активность СОД при сниженной активности каталазы способствует усилению цитотоксического действия  $H_2O_2$  [15].

### **Заключение**

Таким образом, для больных первично выявленной секретирующей множественной миеломой характерна интенсификация процессов ПОЛ на фоне несбалансированного функционирования антиоксидантных ферментов. Проведение стандартной химиотерапии способствует нарастанию процессов липопероксидации, что обусловлено индукцией применяемыми химиопрепаратами активных форм кислорода и, как следствие, окислительного стресса, лежащих в основе их противоопухолевого действия.

Согласно полученным данным, при включении селективного плазмообмена в комплекс лечебных мероприятий, проводимых больным множественной миеломой, наблюдалась нормализация изначально повышенного уровня МДА, в то время как у больных, получавших только многокурсовое химиотерапевтическое лечение, имело место

дальнейшее значительное усиление процессов ПОЛ. Включение селективного плазмообмена способствовало также восстановлению сбалансированности в функционировании ферментов первой линии антиоксидантной защиты, что, по-видимому, вносит вклад в достижение клинической эффективности предлагаемого комплексного подхода к лечению больных множественной миеломой.

### Список литературы

1. Вотякова О.М. Множественная миелома / О.М. Вотякова, Е.А. Демина // Клиническая онкогематология / под ред. М.А. Волковой. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М., 2007. – С. 847-871.
2. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann Oncol., 2017, 28 (suppl 4): iv52–iv61.
3. Гаврилина Н.С. Описание случаев множественной миеломы у больных многопрофильного стационара / Н.С. Гаврилина, Л.Ю. Ильченко, Р.С. Осканова и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1 (21). – С. 12-18.
4. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, ред. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 250 с.
5. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, ред. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
6. Поп В.П. Гематология. Национальное руководство / В.П. Поп, Т.А. Агеева, Н.В. Архипова. - ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 784 с.
7. Бессмельцев С.С. Множественная миелома / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. – СПб.: Диалект, 2004. – 446 с.
8. Рехтина И.Г. Эффективность экстракорпоральных методов в элиминации легких цепей у больных множественной миеломой на программном гемодиализе / И.Г. Рехтина, С.А. Марьина, Л.М. Тангиева и др. // Гематология и трансфузиология. - 2013. - № 58 (2). - С. 29-32.
9. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. - 5-е изд., перераб. и доп. - М.: ОАО «Новости», 2010. – 368 с.
10. Кит О.И. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани злокачественной опухоли толстой кишки / О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Е.А. Никипелова, Е.Ф. Комарова // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 1. – С. 30-34.

11. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Орехович В.Н., ред. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Горешвили. - М.: Медицина, 1977. - 392 с.
12. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методич. рекомендации / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. - СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. - 104 с.
13. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-19.
14. Герасименко М.Н. Антиоксидантная система и маркеры окислительного стресса при раке почки / М.Н. Герасименко, Р.А. Зуков, Н.М. Титова. // Сибирский онкологический журнал. – 2012. - № 5. – С. 39-43.
15. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. - М.: Слово, 2006. - 556 с.