

А.И. Гудима

Молдавский институт  
онкологии, Кишинев, Молдова**Ключевые слова:** рак яичника,  
перекисное окисление липидов,  
гипергликемия, химиотерапия.

## ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА III– IV СТАДИИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ НА ФОНЕ ИСКУССТВЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

**Резюме.** Изучены показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в плазме крови, асцитической жидкости и лимфоцитах у больных раком яичника при полихимиотерапии на фоне искусственной гипергликемии (ГГЛ), создаваемой разными методами. Установлено, что повышение активности ПОЛ в непосредственной близости к опухолевой ткани (в асцитической жидкости и выделенных из нее лимфоцитах) при введении глюкозы совместно с цитостатиками в брюшную полость оказывает более выраженный терапевтический эффект.

### ВВЕДЕНИЕ

Анализ эффективности лечения больных раком яичника (РЯ) свидетельствует, что данная локализация является наиболее прогностически неблагоприятной среди других злокачественных новообразований у женщин. Включение в схемы комбинированного лечения больных РЯ цитостатиков последнего поколения (таких, как доцетаксел, паклитаксел, топотекан, гемцитабин) либо их комбинаций с цисплатином пока не дало ожидаемых результатов [1]. В то же время опыт ряда клиник свидетельствует, что проведение полихимиотерапии (ПХТ) РЯ на фоне искусственной гипергликемии (ГГЛ) улучшает показатели выживаемости больных на 20–30% [2, 3]. Общим свойством многих цитостатиков, в том числе препаратов, входящих в наиболее часто назначаемые схемы ПХТ РЯ, является инициация свободнорадикального окисления липидов с последующим повреждением клеточных мембран и ДНК [4–6]. Доказано также, что искусственная ГГЛ усиливает противоопухолевый эффект радикалообразующих цитостатиков и позволяет снизить их лечебную дозу в 2–4 раза без ущерба для терапевтического эффекта [3, 7].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности антиоксидантной системы (АОС) в крови, асцитической жидкости и в лимфоцитах больных РЯ III–IV стадии при ПХТ на фоне искусственной ГГЛ.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено у 41 больной с эпителиальным РЯ III–IV стадии. Возраст больных колебался от 30 до 70 лет (в среднем — 51,4 года). У всех пациентов проводили комбинированное лечение: циторедуктивная операция и 6 курсов ПХТ по модифицирован-

ной схеме CAP на фоне искусственной ГГЛ с интервалом 1 мес. Искусственную ГГЛ создавали двумя методами: инфузией 30% раствора глюкозы через катетер в одну из подключичных вен (системный метод, 26 пациенток); инфузией глюкозы в одну из подключичных вен, а также в брюшную полость через тонкий полихлорвиниловый микроирригатор, введенный во время лапароскопии или лапаротомии (комбинированный метод, 15 пациенток).

Для создания искусственной ГГЛ использовали 30% раствор глюкозы из расчета 6–7 г на 1 кг массы тела и раствор аскорбиновой кислоты — в дозе 60–80 мг/кг. В среднем объем инфузии составлял 2000 мл глюкозо-аскорбинового раствора при использовании системного метода или 1600 мл внутривенно и 400 мл внутрибрюшинно — при комбинированном методе. Один сеанс ГГЛ длился 6 ч. У всех больных кровь забирали из локтевой вены до начала сеанса ГГЛ, каждые 2 ч на всем его протяжении, через 24 и 48 ч. Асцитическую жидкость набирали посредством микроирригатора, установленного в брюшной полости, до начала сеанса ГГЛ, через 24 и 48 ч. Лимфоциты выделяли из гепаринизированной крови или асцитической жидкости центрифугированием на градиенте плотности верографин-фиколла по общепринятой методике.

Учитывая данные предыдущих исследований, дозы цитостатиков были на 20–30% ниже стандартных по схеме CAP [2]: циклофосфамид — 300 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин — 20 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин — 70 мг/м<sup>2</sup>. При системном методе создания ГГЛ цисплатин вводили внутривенно, при комбинированном — внутрибрюшинно, разведенным в 400 мл глюкозо-аскорбинового раствора.

Для оценки ПОЛ определяли содержание маломолекулярного диальдегида (МДА) в сыворотке крови, асцитической жидкости и в выделенных из них лим-

фоцитах, используя реакцию с тиобарбитуровой кислотой. Активность АОС оценивали, определяя активность супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в нитрофармазан, и активность пероксидазы в сыворотке крови, асцитической жидкости, выделенных из них лимфоцитах — по методу Георга — Чанса (по накоплению пурпурогогаллина — продукта воздействия пероксидазы на пирогалол). Результаты реакций учитывали с помощью спектрофотометра СФ-46 («ЛОМО», Россия) при длине волны соответственно 532, 560 и 430 нм. Общее содержание белка в образцах определяли с помощью колориметрического метода. Контролем служили сыворотка и лимфоциты крови 24 женщин-доноров той же возрастной группы. За норму были приняты следующие значения: МДА в сыворотке крови —  $3,28 \pm 0,12$  ед./мг белка, в лимфоцитах —  $2,12 \pm 0,93$  ед./мг белка; СОД сыворотки крови —  $195,50 \pm 10,41$  ед./мг белка; пероксидаза в сыворотке крови —  $1,65 \pm 0,10$  опт. ед./мин, в плазме крови —  $1,90 \pm 0,15$  опт. ед./мин, в лимфоцитах —  $31,45 \pm 2,35$  опт. ед./мин.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При системном методе создания ГГЛ интенсивность ПОЛ в сыворотке и лимфоцитах крови прогрессивно увеличивалась на протяжении сеанса и достоверно превышала исходный уровень через 4, 6, 24 и 48 ч наблюдения (табл. 1). Как ответную реакцию на усиление процессов ПОЛ следует оценивать активацию АОС крови. Уровень СОД достоверно возрастал уже через 2 ч от начала сеанса ГГЛ и оставался повышенным на протяжении всего периода наблюдения. Отмечена нечетко выраженная тенденция к повышению активности пероксидазы. Этот показатель достигал максимума к концу сеанса ГГЛ (через 6 ч) и вновь снижался через 24 ч.

При комбинированном методе создания ГГЛ получены сходные результаты (см. табл. 1). У больных этой группы усредненные исходные показатели ПОЛ были выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных, ГГЛ у которых создавали с помощью системного метода. Вероятно, это связано с тем, что у части больных этой группы был асцит, то есть опухолевый процесс

у них был более распространенным. При комбинированной ГГЛ показатели МДА и СОД были достоверно повышены через 4–48 ч от начала сеанса ГГЛ. Активность пероксидазы в сыворотке крови существенно повышалась через 6 ч; в лимфоцитах — отмечалась лишь тенденция к повышению. В течение сеанса комбинированной ГГЛ и спустя 24–48 ч все исследованные показатели были выше, чем при системном методе создания ГГЛ.

Наибольший интерес представляют данные об изменении характеристик ПОЛ и АОС в асцитической жидкости. Информации по данному вопросу в доступной литературе мы не нашли. Показатели МДА и ферментов АОС (пероксидазы) в асцитической жидкости и лимфоцитах из нее (табл. 2) несколько выше, чем в сыворотке и лимфоцитах крови. При сравнении исходных показателей с таковыми после сеанса комбинированной ГГЛ выявлено, что достоверно повысилась активность ПОЛ в асцитической жидкости и лимфоцитах (спустя 24 и 48 ч), а также активность пероксидазы — в асцитической жидкости (спустя 24 ч). Следует отметить, что независимо от метода создания ГГЛ активность пероксидазы спустя 48 ч снижалась до исходных величин, в то время как активность ПОЛ оставалась по-прежнему высокой, что, вероятно, может свидетельствовать об истощении АОС.

Таким образом, наиболее выраженные изменения активности ПОЛ и АОС отмечены при использовании комбинированного метода создания ГГЛ. Это, по-видимому, отчасти обусловлено высоким исходным уровнем исследованных показателей у больных в послеоперационный период и у пациентов с асцитом. Нельзя исключить и влияния использованных химиопрепаратов, в первую очередь цисплатина, вводимого интраперитонеально. Можно также предположить, что процессы реоксигенации после проведения сеанса ГГЛ по комбинированной методике более выражены (на это указывает более значительное снижение рН биологических жидкостей по сравнению с данными, полученными при создании ГГЛ системным методом).

Оценка эффективности лечения в течение 1 года проведена у 38 больных (2 больных умерли от агранулоцитоза, осложненного пневмонией, 1 боль-

Таблица 1  
Активность ПОЛ и ферментов АОС в сыворотке и лимфоцитах крови у больных РЯ при сочетании искусственной ГГЛ и ПХТ<sup>1</sup>

| Показатель                    | Время от начала сеанса ГГЛ, ч |                      |                      |                      |                      |                      |
|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                               | 0                             | 2                    | 4                    | 6                    | 24                   | 48                   |
| МДА в сыворотке крови         | $3,08 \pm 0,15$               | $3,62 \pm 0,17$      | $6,27 \pm 0,48^*$    | $8,72 \pm 0,89^*$    | $8,09 \pm 1,02^*$    | $8,32 \pm 1,14^*$    |
|                               | $5,03 \pm 0,48$               | $5,84 \pm 0,52$      | $7,32 \pm 0,69^*$    | $9,92 \pm 0,81^*$    | $10,44 \pm 1,04^*$   | $10,23 \pm 1,06^*$   |
| МДА в лимфоцитах              | $1,92 \pm 0,11$               | $2,01 \pm 0,21$      | $2,32 \pm 0,19^*$    | $2,51 \pm 0,12^*$    | $3,16 \pm 0,31^*$    | $3,75 \pm 0,35^*$    |
|                               | $2,12 \pm 0,24$               | $2,56 \pm 0,28$      | $2,84 \pm 0,29^*$    | $3,34 \pm 0,39^*$    | $4,02 \pm 0,49^*$    | $4,67 \pm 0,52^*$    |
| СОД в сыворотке крови         | $193,80 \pm 11,58$            | $258,56 \pm 16,25^*$ | $279,66 \pm 27,00^*$ | $301,66 \pm 27,01^*$ | $289,61 \pm 31,36^*$ | $300,95 \pm 50,73^*$ |
|                               | $202,34 \pm 12,56$            | $233,72 \pm 16,42$   | $290,36 \pm 24,12^*$ | $332,62 \pm 26,54^*$ | $307,48 \pm 29,62^*$ | $326,82 \pm 30,08^*$ |
| Пероксидаза в сыворотке крови | $1,63 \pm 0,15$               | $1,68 \pm 0,17$      | $1,70 \pm 0,17$      | $1,86 \pm 0,18$      | $1,71 \pm 0,22$      | $1,81 \pm 0,18$      |
|                               | $1,67 \pm 0,23$               | $1,83 \pm 0,69$      | $1,91 \pm 0,57$      | $2,17 \pm 0,19^*$    | $1,97 \pm 0,56$      | $1,87 \pm 0,52$      |
| Пероксидаза в лимфоцитах      | $29,54 \pm 2,44$              | $30,43 \pm 1,78$     | $32,17 \pm 2,18$     | $33,62 \pm 2,14$     | $31,87 \pm 2,01$     | $29,64 \pm 1,72$     |
|                               | $32,33 \pm 9,57$              | $33,82 \pm 8,74$     | $34,82 \pm 5,94$     | $36,51 \pm 7,11$     | $33,49 \pm 6,78$     | $32,91 \pm 8,49$     |

<sup>1</sup> В числителе — показатели больных, у которых ГГЛ создавали системным методом, в знаменателе — комбинированным методом. \*  $p < 0,05$  по сравнению с исходным показателем.

Таблица 2

Активность ПОЛ и ферментов АОС в асцитической жидкости и выделенных из нее лимфоцитах у больных РЯ при комбинированном методе создания искусственной ГГЛ в сочетании с ПХТ

| Показатель                          | Время от начала сеанса ГГЛ, ч |             |             |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|
|                                     | 0                             | 24          | 48          |
| МДА в асцитической жидкости         | 6,45±1,78                     | 12,82±1,42* | 14,53±1,90* |
| МДА в лимфоцитах                    | 2,62±0,29                     | 4,67±0,52*  | 5,24±0,74*  |
| Пероксидаза в асцитической жидкости | 2,23±0,25                     | 5,81±1,7*   | 5,16±1,6    |
| Пероксидаза в лимфоцитах            | 47,36±12,23                   | 49,03±9,27  | 48,67±15,33 |

\*  $p < 0,05$  — статистическая разница по сравнению с исходной.

ная — от перитонита). Объективный терапевтический эффект отмечен у 16 (66,7%) больных, которым ПХТ проводили на фоне системной ГГЛ. В группе больных, получавших ПХТ на фоне комбинированной ГГЛ, частота полных и частичных регрессий составила 71,4% (10 пациенток). Длительность безрецидивного периода составила соответственно  $20,1 \pm 3,5$  мес и  $27,1 \pm 3,2$  мес ( $p > 0,05$ ). По данным других исследователей, при проведении у больных РЯ III–IV стадии аналогичных операций и ПХТ, но без искусственной ГГЛ, объективный терапевтический эффект отмечен в 60–65% случаев, длительность безрецидивного периода составила 12–18 мес [8].

Таким образом, интраперитонеальная инфузия 30% раствора глюкозы с аскорбиновой кислотой повышает активность ПОЛ в непосредственной близости к опухолевой ткани и улучшает ближайшие результаты лечения больных с распространенным РЯ. Для определения предпочтительности комбинированного метода создания ГГЛ по сравнению с системным, необходимо дальнейшее наблюдение за больными.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Толяндин СА. Рак яичников: вчера, сегодня, завтра. В: Труды конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей». Москва, 1997: 66–70.

2. Евтушенко ГВ, Виницкая ВК, Доценко ЮС. Современные подходы к химиотерапии в комплексном лечении распространенного рака яичников. В: Опухоли яичников. Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та, 1990: 203–10.

3. Жаврид ЭА, Осинский СП, Фрадкин СЗ. Гипертермия и гипергликемия в онкологии. Киев: Наук думка, 1987. 255 с.

4. Олейник АВ. Влияние циклофосфана на перекисное окисление липидов. Вопр онкол 1985; (7): 97–101.

5. Пальмина НП, Бурлакова ЕБ. Противоопухолевые агенты как инициаторы перекисного окисления липидов. Вестн АМН СССР 1985; (1): 85–91.

6. Суколинский ВН. Перспективы применения антиоксидантов в комбинированном лечении злокачественных опухолей. Вопр онкол 1990; (2): 138–44.

7. Осинский СП, Левитин ИЯ, Вольпин МЕ. Новый подход к терапии рака: использование рН-зависимых источников свободных радикалов. В: Материалы I съезда онкологов стран СНГ. Москва, 1996; 1: 202–3.

8. Онкология 2000. Тезисы II съезда онкологов стран СНГ, 23–26 мая, Киев, Украины. Эксперим онкол 2000; 22 (Suppl): 114 с.

## PECULIARITIES OF LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER (STAGES III–IV) AFTER CHEMOTHERAPY COMBINED WITH ARTIFICIAL HYPERGLYCEMIA

A.I. Gudyma

**Summary.** Lipid peroxidation (LP) and antioxidant system (AOS) indices were studied in the blood plasma, ascitic fluid, and lymphocytes of patients with ovarian cancer after polychemotherapy combined with different methods of artificial hyperglycemia. An increase in the activity of LP in the proximity with tumor tissue (in ascitic fluid and lymphocytes extracted from ascitic fluid) after intraperitoneal injection of a combination of glucose with cytostatic agents is shown to be associated with a more pronounced therapeutic effect.

**Key Words:** ovarian cancer, lipid peroxidation, hyperglycemia, chemotherapy.