

Л.П. Абрамова,
Л.І. Симонова,
В.В. Мясоєдов,
М.К. Адейшвілі-Сиромятнікова,
С.М. Пушкар,
О.І. Паскевіч

Вплив променевої терапії на антиоксидантний гомеостаз хворих на рак грудної залози

Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
м. Харків

Influence of radiation therapy on antioxidant
homeostasis in patients with breast cancer

Цель работы: Изучение влияния лучевой терапии на состояние липопероксидации и активность ключевых антиоксидантных ферментов у больных со злокачественными опухолями грудной железы.

Материалы и методы: В динамике проведения противоопухолевого лечения с применением лучевой терапии (ЛТ) проводилось исследование состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) при раке грудной железы (РГЖ) по содержанию в крови больных продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Степень сохранности антиоксидантной (АО) защиты у этих больных оценивали по активности ключевых АО ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и церулоплазмينا.

Результаты: При первичном обследовании больных РГЖ выявлялось напряженное состояние ПОЛ, которое сопровождалось разбалансировкой ферментных систем АО защиты. Противоопухолевое лечение с применением высоких доз ионизирующей радиации (СОД 40 Гр) вызывало постоянную индукцию свободных радикалов и развитие цепных реакций липопероксидации, что приводило к чрезмерному расходованию стресс-лимитирующих АО систем из-за необходимости постоянного блокирования перекисных процессов, вследствие чего в крови больных повышалось содержание дериватов ПОЛ при истощении АО потенциала организма.

После радикальной операции у больных РГЖ наблюдается стабилизация процессов ПОЛ за счет усиленного расходования стресс-лимитирующих АО систем, особенно глутатионпероксидазы и витаминов С и Е. Применение лучевой терапии вызывает вторичное усиление перекисных процессов ввиду постоянной индукции свободнорадикального окисления и чрезмерного истощения АО защиты.

Выводы: Полученные результаты указывают на целесообразность использования экзогенных АО препаратов в комплексных системах сопроводительной терапии во время лучевого лечения онкобольных.

Ключевые слова: рак грудной железы, лучевая терапия, перекисное окисление липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, антиоксидантные ферменты, каталаза, супероксиддисмутатаза, глутатионпероксидаза, церулоплазмин.

Objective: To study the influence of radiation therapy on the state of lipid peroxidation and activity of main antioxidant enzymes in patients with breast malignancy.

Material and Methods: The state of lipid peroxidation (LP) was studied in patients with breast cancer (BC) undergoing radiation therapy according to the amount of the following lipid peroxidation products: dien conjugates and malonic dialdehyde. The degree of antioxidant (AO) protection in these patients was evaluated according to the activity of antioxidant enzymes: superoxide dysmutase, catalase, glutathione peroxidase, ceruloplasmin.

Results: Primary examination of the patients with BC revealed strained condition of lipid peroxidation which was accompanied by disbalance of enzyme systems of AO protection. Antitumor treatment with the use of high doses of ionizing radiation (mean focal dose 40 Gy) caused constant induction of free radicals and development of chain reactions of lipid peroxidation, which resulted in extreme use of stress-limiting AO systems due to the necessity of constant blockage of peroxidation processes and in turn increased the amount of LP derivates at AO potential exhaustion.

Stabilizing of LP due to increased consumption of stress-limiting AO systems, especially glutathione peroxidase and vitamins C and E was observed after radical surgery in BC patients. The use of radiation therapy caused secondary increase in peroxide processes due to constant induction of free-radical oxidation and abundant use of AO protection.

Conclusion: The obtained results suggest the necessity of administration of exogenic AO drugs in complex treatment which accompanies radiotherapy in cancer patients.

Key words: breast cancer, radiation therapy, lipid peroxidation, dien conjugates, malonic dialdehyde, antioxidant enzymes, catalase, superoxide dysmutase, glutathione peroxidase, ceruloplasmin.

Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — один з найбільш значущих інтегральних показників стану організму при злоякісних пухлинах різної локалізації. На фоні онкозахворювання такі фактори, як операційне втручання, гіперліпідемія, ендотоксини, застосування цитостатиків та йонізувального опромінювання призводять до посилення ланцюгових вільнорадикальних реакцій, зокрема ПОЛ, що обтяжує стан онкохворого [1].

Променева терапія (ПТ), яка й досі залишається одним із основних методів лікування хворих із злоякісними новоутворами, водночас є найнебезпечнішим ініціатором вільнорадикального окиснення [2]. Зміни в перебігу каскадів перекисних реакцій під час проведення ПТ залежать певною мірою від резистентності антиоксидантних (АО) систем інтактних клітин та зберігання АО потенціалу організму в цілому. Виснаження АО систем призводить

до ускладнень у перебігу онкопроцесу та віддаленого метастазування.

Важливим комплексом критеріїв об'єктивізації тактики лікування на різних етапах протипухлинної терапії може стати аналіз стану перекисних процесів у зіставленні з рівнем активності фізіологічних АО систем, а саме: з активністю АО ферментів, які протистоять руйнівній дії ПОЛ. Отже, метою даної роботи стало вивчення впливу ПТ на стан ліпопероксидації та активність ключових АО ферментів у крові хворих на рак грудної залози (РГЗ).

Методика дослідження

Було обстежено 33 жінки 35–72 років, хворих на РГЗ I–II стадій. За даними гістологічного дослідження, у більшості з них мала місце аденокарцинома. Променеву терапію використовували як компонент комбінованого лікування до операції (СОД 20 Гр) та через 2–2,5 тижні після неї (СОД 40 Гр). Опроміюванню піддавали над- і підключичні та парастернальні зони на боці ураження.

При надходженні хворих до стаціонару (вихідні дані — 1-ше обстеження), а також перед початком (2-ге обстеження) та по закінченні післяопераційного курсу ПТ (3-тє обстеження) у хворих визначали стан ПОЛ і активність ферментної ланки АО захисту.

Вміст продуктів ліпопероксидації — дієнових кон'югат (ДК) та малонового діальдегіду (МДА) — у плазмі крові (ДК_{пл} та МДА_{пл}) і в еритроцитах (ДК_е та МДА_е) встановлювали методами [3]. Паралельно з цим в ерит-

роцитах визначали активність найважливіших АО ферментів: супероксиддисмутази (СД) [4], каталази [2] та глутатіонпероксидази (ГП) [5]. У сироватці крові хворих досліджували активність церулоплазміну (ЦП) [6].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета програм STATISTIKA.

Результати та їх обговорення

При надходженні до стаціонару в більшості хворих на РГЗ стан ПОЛ був у межах норми (1-ше обстеження). Медіани показників вмісту ДК у плазмі й еритроцитах, а також рівень МДА у плазмі відповідали значенням донорів, однак з більшим розмахом варіацій (табл. 1).

Вміст МДА в еритроцитах у більшості обстежених (75 %) характеризувався підвищеними показниками, про що свідчило значення медіани 12,6 мкМ/л та варіаційного розмаху 5,0–17,1 при значеннях донорської групи 8–11,5 мкМ/л.

Вихідний стан АО захисту в цих хворих (табл. 2) вказував на неоднакове реагування ферментних АО систем на розвиток пухлини в організмі. Так, центральна тенденція ряду активності СД характеризувалася нормальними показниками, але розмах варіації був 0,1–6,9 ум.од. при значеннях у донорській групі 3,5–4,8 ум.од.

Таблиця 1 — Показники перекисного окиснення ліпідів у хворих на РГЗ

Table 1 — LP indices in patients with BC

Показник	Контрольна група	1-й етап (n=33)			2-й етап (n=33)			3-й етап (n=33)		
		x (SD)	Me	розмах варіації	x (SD)	Me	розмах варіації	x (SD)	Me	розмах варіації
ДК _{пл} , мМ/л	2,5–4,0	2,91 (0,85)	2,90	1,3–4,4	3,13 (0,95)	3,20	1,3–5,0	3,47 (0,78)	3,50	2,5–4,5
ДК _е , мМ/л	4,5–6,0	4,41 (1,70)	4,20	1,4–7,9	4,68 (1,72)	4,70	1,8–8,0	5,93 (1,44)	5,30	4,7–8,3
МДА _{пл} , мкМ/л	4,0–6,7	4,17 (1,13)	4,00	2,1–7,1	4,10 (1,21)	4,50	1,1–6,3	4,21 (1,00)	4,70	2,8–5,1
МДА _е , мкМ/л	8,0–11,5	12,2 (3,02)	12,6	5,0–17,1	11,8 (2,51)	12,2	8,6–16,2	12,3 (2,70)	11,5	9,5–16,5

Таблиця 2 — Показники активності АО ферментів у крові хворих на РГЗ

Table 2 — AO enzymes in the blood of the patients with BC

Показник, ум. од.	Контрольна група	1-й етап (n=33)			2-й етап (n=33)			3-й етап (n=33)		
		x (SD)	Me	розмах варіації	x (SD)	Me	розмах варіації	x (SD)	Me	розмах варіації
СОДе	3,5–4,8	4,08 (1,64)	4,20	0,6–6,9	4,29 (1,66)	4,30	1,0–6,8	4,67 (1,40)	4,50	3,0–6,9
Каталаза	2,5–3,5	2,68 (0,56)	2,85	1,3–3,4	2,66 (0,55)	2,88	1,4–3,4	2,39 (0,64)	2,17	1,7–3,3
ГПе	5,5–8,5	5,17 (0,84)	5,20	4,1–6,3	3,42 (0,93)	3,20	2,2–5,3	3,38 (0,93)	3,40	2,2–4,7
ЦП _{пл}	160–210	261 (26,0)	255	220–330	219 (31,3)	220	174–267	158 (26,5)	153	130–200

Центральна тенденція показників активності іншого АО ферменту — каталази — також відповідала нормі (див. табл. 2), але розмах варіації мав тенденцію до зниження — 1,3–3,4 ум.од. (при нормі 2,5–3,5 ум.од.), що вказувало на надмірно високий рівень споживання і початок виснаження цього АО ензиму вже на перших етапах онкозахворювання.

Загальна тенденція активності селеновмісного АО ферменту — ГП — та розмах варіації (4,1–6,3 при нормі 5,5–8,5 ум.од.) при первинному обстеженні хворих характеризувалася її зниженням. А показники активності найважливішого АО ферменту плазми — ЦП у цей період значно перевищували нормальний рівень (220–330 при нормі 160–210 ум.од.), що визначало максимальне напруження цієї ланки АО захисту, яка протистоїть руйнівній дії активних форм кисню в плазмі крові.

Перед початком післяопераційної ПТ (2-й етап обстеження) медіани вмісту продуктів ліпопероксидації (ДК і МДА у плазмі та ДК в еритроцитах) мали тенденцію до підвищення відносно первинних значень (стану при наявності пухлини), а варіаційні межі показників у цей період були ширшими, ніж на 1-му етапі (див. табл. 1).

При цьому функціонування АО систем майже в усіх хворих на II етапі обстеження було пригніченим. Особливо це стосувалось активності ГП, показники якої в усіх хворих у цей період були найнижчими як відносно значень донорської групи (майже вдвічі — на 52 %), так і відносно вихідного рівня (в середньому на 35 %).

У цей період відзначалося також зниження активності ЦП (в середньому на 20 %) порівняно з первинними даними, хоч у більшості обстежених ці показники не перетинали нижньої межі норми.

Пролонгована дія йонізуючої радіації на організм онкохворого у досить високих дозах (СОД 40 Гр — 3-й етап обстеження) викликала значне підвищення накопичування перекисних продуктів як в еритроцитах (ДК на 32 % і МДА на 15 % порівняно з вихідним рівнем), так і в плазмі крові, де підвищення показників відносно 1-го етапу обстеження становило ДК на 20 %, а МДА на 18 %.

Найбільшою мірою у цей час страждали фізіологічні АО системи, про що свідчили низькі показники активності АО ферментів. Активність каталази була найнижчою за весь час спостереження (на 24 і 28 % порівняно з вихідним рівнем та показниками донорської групи відповідно). Навіть активність ЦП, яка постійно була підвищена, наприкінці дослідження у частини хворих поверталася до меж норми, а у 40 % обстежених була на 20–30 % нижчою від показників донорів.

Таким чином, отримані результати характеризують наявність певних закономірностей у порушеннях ПОЛ та пов'язаних із цим змін у стані АО систем на різних етапах лікування онкохворого. Аналізуючи дані про стан ПОЛ у обстежених хворих, можна відзначити, що за наявності пухлини (1-й етап) у складній ієрархії АО гомеостатичних механізмів організму-пухлиноносія мав місце дисбаланс, який виявлявся пригніченням інтенсивності перекисних процесів з істотним зниженням функціональної активності мембранозв'язаних ензимів (СД, каталази, ГП) та значним компенсаторним підвищенням активності ЦП, який інгібує близько 50 % вільнорадикальних реакцій. Тенденція до зниження вмісту перекисних продуктів (ДК та МДА) у плазмі крові хворих на РГЗ, яку ми спостерігали при первинному обстеженні пацієнтів, вказувала також на те, що в більшості хворих на час надходження до клініки продовжувалось активне зростання пухлини.

Розбалансування у ферментних системах АО захисту, коли активність ферментів на перший погляд не відрізнялася від показників донорів, насправді мало більший розмах варіацій, що свідчило про підвищення напруги інтенсивності витрачання ферментної ланки АО захисту з ознаками виснаження у певної частини обстежених. Це особливо характерно для каталази, оскільки вона руйнує саме перекис водню і запобігає його накопичуванню в тканинах. Зниження активності каталази у хворих на РГЗ вказує на недостатній захист клітин від негативної дії пероксиду, а надмірне утворення продуктів пероксидації призводить до порушення синтезу саме її.

Тенденція до зниження активності ГП у пацієнтів, яку ми спостерігали на 1-му етапі,

свідчила про недостатній захист клітин від ініціації вторинних реакцій вільнорадикального окиснення, оскільки цей фермент виконує важливі функції щодо відновлення найактивніших продуктів ПОЛ — гідроперекисів ліпідів і приводить до знешкоджування їх токсичної дії на мембрани.

Істотне підвищення активності ЦП, який відновлює супероксидний радикал у рідинній частині крові, визначало максимальне напруження компенсаторних можливостей АО систем для боротьби з активними формами кисню, що стає особливо актуальним при встановленій нами тенденції до зниження активності СД. Крім того, високий рівень активності ЦП, можливо, визначався як наслідок змін у імунній системі, а також виходу ензиму з пошкоджених або загиблених гепатоцитів, оскільки ЦП як глобулін синтезується у печінці [7].

Вилучення осередку онкопроцесу (радикальне оперативне втручання) певною мірою стабілізувало стан метаболічних процесів хворих на РГЗ, про що свідчили показники вмісту перекисних сполук, які на 2-му етапі досягали значень норми. Однак це підтримування відбувалося за рахунок надмірного напруження АО захисту. Особливо страждала при цьому система глутатіону, оскільки показники активності ГП були найнижчими за всі етапи дослідження, що, можливо, мало місце через значне виснаження імунної системи у післяопераційний період, бо відновлення глутатіону тісно пов'язане з активністю нейтрофілів.

Подальше протипухлинне лікування — проведення ПТ із СОД 40 Гр, діяло на організм як значний окиснювальний стрес, що й призводило до постійного руйнування стреслімітуючих АО систем. Ці системи поступово виснажувалися через необхідність постійного блокування перекисних процесів, що посилювались у цей час в організмі на 18–26 % порівняно з первинними даними. Виснаження внутрішніх резервів тканинних АО, які не могли самостійно протистояти наростанню вільнорадикальних окиснювальних реакцій, зумовлює необхідність проведення відповідних заходів супровідної терапії [8] для відновлення систем АО захисту організму на етапах протипухлинного лікування онкохворих.

1. У хворих на РГЗ при первинному обстеженні визначається напружений стан ПОЛ, який супроводжується розбалансуванням у ферментних системах АО захисту.

2. Стабілізація вмісту перекисних сполук у плазмі крові хворих після проведення радикальної операції з видалення грудної залози відбувалася за рахунок надмірного використання АО захисту, про що свідчило зниження активності АО ферментів, особливо ГП, активність якої у цей період була найнижчою за всі етапи дослідження.

3. Подальше протипухлинне лікування з використанням потужних доз іонізуючої радіації (СОД 40 Гр) призводило до постійної індукції вільних радикалів з поширенням ланцюгових реакцій ліпопероксидації, що викликало напруження у стреслімітуючих АО системах через необхідність постійного блокування перекисних процесів, унаслідок чого в крові хворих підвищувався вміст дериватів ПОЛ та спостерігалось виснаження АО систем.

4. Отримані результати, безперечно, вказують на доцільність вживання екзогенних АО препаратів у комплексних схемах супровідної терапії під час проведення променевого лікування онкохворих.

Література

1. Димант И.Н., Шарипов Р.К., Муратходжиев Н.К., Лактионов Г.М., Барабой В.А. Окислительные процессы и опухолевый рост. — Ташкент: Полиграф. объединение им. Ибн Сины, 1992. — 156 с.
2. Барабой В.А., Орел В.Е., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. — К.: Наук. думка, 1991. — С. 147–352.
3. Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов // Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / Под ред. А.И. Карпищенко. — СПб: Интермедика, 1997. — С. 48–52.
4. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. // *Вопр. мед. химии.* — 1990. — № 2. — С. 88–91.
5. Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д. // *Клин. лаб. диагност.* — 1998. — № 4. — С. 16–18.
6. Мжельская Т.И., Завалишин И.А. // *Лаб. дело.* — 1989. — № 11. — С. 12–15.
7. Горожанская Э.Г., Патютко Ю.И., Сагайдак И.В. // *Вопр. онкол.* — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 47–50.
8. Clinton S.K. // *J. Nutr.* — 1997. — Vol. 127, № 5, Suppl. — P. 916–920.

Надходження до редакції 22.09.2003.

Прийнято 29.09.2003.

Адреса для листування:
Симонова Лариса Іванівна,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ, вул. Пушкінська, 82,
Харків, 61024, Україна