

УДК: 618.19-006.6-003.2-074:616.153.915 (045)

# О РОЛИ АКТИВАЦИИ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ, ЦИТОЛИЗА, АУТОИНТОКСИКАЦИИ ПРИ УЗЛОВОЙ И ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Ю. Барсуков, Н. П. Чеснокова, В. Н. Плохов

Саратовский государственный медицинский университет

В трех группах больных с узловой формой рака молочной железы (РМЖ) (I – IIA стадии, IIB стадия заболевания) и отечно-инфильтративной формой РМЖ без регионарных метастазов обнаружена активация процессов липопероксидации, прогрессирующая по мере метастазирования неоплазии. После радикального оперативного вмешательства при лечении I – IIA стадий РМЖ, а также неоадьювантной полихимиотерапии у больных со IIB стадией РМЖ, неоадьювантной и предоперационной лучевой терапии у пациенток с отечно-инфильтративной формой РМЖ нормализации метаболического статуса не наступало.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, отечно-инфильтративная форма, липопероксидация.

## THE ROLE OF ACTIVATED LIPOPEROXYDATION IN METASTATIC DISSEMINATION, CYTOLYSIS AND AUTOINTOXICATION IN THE NODAL AND EDEMATOUS INFILTRATIVE FORMS OF BREAST CANCER

V. Yu. Barsukov, N. P. Tchesnokova, V. N. Plokhov

**Abstract.** Activation of lipoperoxidation was revealed in the three groups of patients with nodal breast cancer (I – IIA stages of the disease, IIB stage of the disease) and with edematous and infiltrative breast cancer without regional metastases. Normalization of metabolism was noted neither after radical surgical treatment of I – IIA stage of breast cancer, nor after neoadjuvant polychemotherapy of patients with IIB stage of the disease or after neoadjuvant and preoperative radiotherapy in the patients with edematous and infiltrative breast cancer.

**Key words:** breast cancer, edematous and infiltrative form, lipoperoxidation.

В последние годы важная роль в структурной и функциональной дезорганизации клеток отводится свободным радикалам [5, 8, 9, 12].

Интенсификация свободнорадикального окисления на фоне абсолютной или относительной недостаточности антиоксидантной системы отмечена при различных формах патологии инфекционной и неинфекционной природы, в том числе при окислительном стрессе, аутоиммунных заболеваниях, эндокринопатиях, различных формах бактериальных инфекций и интоксикаций, при шоковом синдроме различного генеза, ишемическом поражении структур мозга и сердца [6, 10, 11, 14].

В настоящее время все более широкое признание получила точка зрения о важной патогенетической роли свободных радикалов в механизмах индукции неоплазий различной локализации [1, 3, 4, 7, 11].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить процессы липопероксидации у больных с различными клиническими формами рака молочной железы (РМЖ): узловой формой РМЖ без регионарных метастазов (I-IIA стадия заболевания), узловой формой РМЖ с наличием ре-

гионарных метастазов (IIB стадия) и отечно-инфильтративной формой РМЖ для определения их prognostической и диагностической значимости.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

О состоянии процессов липопероксидации судили по уровню содержания в крови промежуточных продуктов: малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), определяемых общепринятыми спектрофотометрическими методами исследования [2, 13].

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 аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), определяемых кинетическими методами с помощью набора реагентов фирмы ЗАО "Диакон-ДС".

Изучение процессов липопероксидации проведено в трех группах больных РМЖ: у 30 пациенток с I – IIA стадиями заболевания (узловая форма РМЖ без регионарных метастазов, I группа наблюдения), у 30 пациенток со IIB стадией

патологического процесса (узловая форма РМЖ с наличием регионарных метастазов, II группа наблюдения) и у 30 пациенток с отечно-инфилтративной формой РМЖ (III группа наблюдения), находившихся на лечении в отделении онкологии НУЗ ДКБ г. Саратова с 2004 по 2006 гг. Контрольную группу составили 30 клинически здоровых женщин.

Состояние процессов липопероксидации исследовано до лечения, а также в динамике терапии: у больных I группы наблюдения – на 14-е сутки после радикального оперативного вмешательства; II группы наблюдения – на 14-е сутки после неоадьювантной полихимиотерапии и третьей группы наблюдения – на 14-е сутки после проведения неоадьювантной полихимиотерапии и предоперационной лучевой терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как оказалось, у больных I группы еще до применения комплексной терапии отмечалось усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), на что указывало накопление малинового диальдегида и диеновых конъюгатов в крови ( $p<0,001$ ) (табл. 1).

Целью последующих наблюдений явилось установление патогенетической взаимосвязи между степенью интенсификации процессов лип-

пероксидации и распространением неоплазии у больных узловой формой РМЖ с регионарными метастазами (IIB стадия, II группа наблюдения).

Как оказалось, у больных II группы наблюдения (узловая форма РМЖ с регионарными метастазами, IIB стадия) имело место прогрессирующее увеличение содержания в крови МДА и ДК не только по сравнению с таковыми показателями контрольной группы сравнения, но и по отношению к аналогичным показателям продуктов липопероксидации группы больных с узловой формой РМЖ без регионарных метастазов. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что утяжеление клинических проявлений патологии на фоне метастазирования малигнизированных клеток сочетается и с более выраженной интенсификацией процессов липопероксидации.

Изучение состояния процессов липопероксидации у больных со IIB стадией РМЖ спустя 14 дней после трех курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме FAC позволило сделать следующее заключение: интенсивность процессов свободнорадикального окисления уменьшалась, о чем свидетельствовало достоверное снижение уровня МДА с одновременным снижением уровня ДК по сравнению с аналогичными показателями в этой группе больных до проведения системной неоадьювантной полихимиотерапии (табл. 2, рис. 1, 2).

Таблица 1

### Показатели состояния процессов липопероксидации у больных I группы, I-IIA стадия в динамике наблюдений

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных					
			до лечения			14-е сутки после лечения		
	n	M±m	n	M±m	p	n	M±m	p
МДА в эр.(нмоль/мл)	30	2,94±0,1	30	3,87±0,04	p<0,001	30	3,43±0,33	p<0,05 $p_1<0,05$
ДК в эр. (ед/мл)	30	1,40±0,15	30	3,65±0,067	p<0,001	30	2,67±0,19	p<0,001 $p_1<0,01$

Примечание. Здесь и далее:  $p$  – рассчитано по отношению у соответствующим показателям группы контроля;  $p_1$  – рассчитано по отношению к соответствующим показателям данной группы больных до лечения;  $p_2$  – рассчитано по отношению к соответствующим показателям I группы больных соответственно до и после лечения.

Таблица 2

### Показатели состояния процессов липопероксидации у больных II группы, IIB стадия в динамике наблюдений

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных					
			до лечения			14-е сутки после лечения		
	n	M±m	n	M±m	p	n	M±m	p
МДА (нмоль/мл)	30	2,94±0,1	30	5,1±0,12	p<0,001 $p_2<0,05$	30	3,58±0,31	p<0,02 $p_1<0,05$ $p_2>0,05$
ДК (ед/мл)	30	1,40±0,15	30	4,76±0,02	p<0,001 $p_2<0,05$	30	2,63±0,1	p<0,001 $p_1<0,001$ $p_2>0,05$

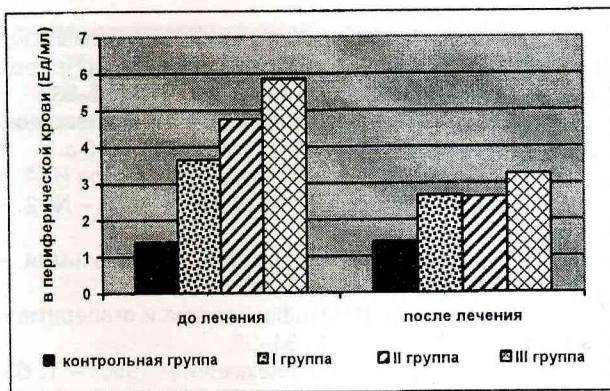


Рис. 1. Показатели уровня ДК в периферической крови в исследуемых группах больных в динамике наблюдений

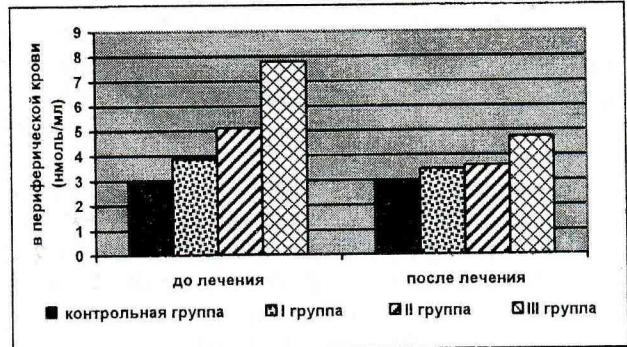


Рис. 2. Показатели уровня МДА в периферической крови в исследуемых группах больных в динамике наблюдений

Таблица 3

#### Показатели состояния процессов липопероксидации у больных III группы в динамике наблюдений

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных					
			до лечения			14 сутки после лечения		
	n	M±m	n	M±m	p	n	M±m	p
МДА (нмоль/мл)	30	2,94±0,1	30	7,8±0,06	p<0,001 p2<0,05	30	4,72±0,03	p<0,02 p1<0,02 p2>0,05
ДК (ед/мл)	30	1,40±0,15	30	5,85±0,05	p<0,001 p2<0,001	30	3,25±0,02	p<0,001 p1<0,001 p2<0,05

Как указывалось выше, одной из задач данной работы явилось установление общих закономерностей и особенностей паранеопластических метаболических расстройств при узловой и отечно-инфилтративной формах РМЖ. В связи с этим целью последующих наблюдений явилось установление степени интенсификации процессов липопероксидации при отечно-инфилтративной форме РМЖ до лечения и после адекватной химиолучевой терапии.

Как оказалось, в этой группе наблюдения интенсивность процессов липопероксидации была максимально выражена, о чем свидетельствовало резкое увеличение уровня МДА и ДК в крови по сравнению с таковыми показателями в контрольной группе наблюдений и у пациенток I и II групп до лечения (табл. 3, рис. 1, 2).

В последующих исследованиях, проведенных у больных с отечно-инфилтративной формой РМЖ, на 14-е сутки после лечения было отмечено, что интенсивность процессов свободно-радикального окисления уменьшалась, на что указывало достоверное снижение уровня МДА и ДК в крови по сравнению с аналогичными показателями в исследуемой группе больных до химиолучевого лечения. В то же время указанные показатели оставались выше контрольных величин (табл. 3, рис. 1, 2).

Выраженная интенсификация процессов липопероксидации во всех трех группах наблюдений до и после проведенного лечения коррелировала с возрастанием активности сывороточных трансаминаэз: АЛТ ( $p<0,001$ ) и АСТ ( $p<0,001$ ) и снижением перекисной резистентности эритроцитов ( $p<0,01$ ). Последнее свидетельствовало о важной роли активации процессов липопероксидации в развитии синдрома цитолиза при изученных клинических формах РМЖ.

Одновременно нарастала аутоинтоксикация, на что указывало увеличение содержания в крови МСМ ( $p<0,001$ ) у всех пациенток.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинико-лабораторных исследований позволяют сделать следующие выводы:

1. Закономерной особенностью паранеопластических метаболических расстройств при узловой и отечно-инфилтративной формах РМЖ является системная активация процессов липопероксидации, максимально выраженная при отечно-инфилтративной форме РМЖ.

2. Развитие метастазирования при узловой форме с наличием регионарных метастазов РМЖ (IIB стадия) происходит на фоне прогрессирующего накопления в крови промежуточных продуктов липопероксидации. Последнее свиде-

тельствует о том, что интенсификация свободно-радикального окисления является прогностически неблагоприятным метаболическим сдвигом, при котором нарушаются процессы межклеточного взаимодействия, облегчается процесс метастазирования.

3. Активация процессов липопероксидации не устраниется после неоадьювантной полихимиотерапии и/или лучевой терапии у больных со IIБ стадией, отечно-инфилтративной формой РМЖ и даже после радикальной операции при узловой форме РМЖ без метастазов.

4. Установлена положительная прямая корреляция между накоплением в крови промежуточных продуктов липопероксидации, уровнем МСМ и активностью сывороточных трансаминаз, что свидетельствует о важной роли активации перекисного окисления липидов в механизмах развития цитолиза при изученных клинических формах РМЖ.

#### Литература

1. Биленко М. В., Ладыгина В. Г., Федосова С. В. // Вопросы медицинской химии. – 1998. – № 11. – С. 229.
2. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
3. Георгиев Г. П. // Соросовский образовательный журн. – 1999. – № 4. – С. 17–22.
4. Игнаро Л. Дж. // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии / Под ред. Э. В. Недашковского. – Архангельск-Тромсе, 1997. – С. 266–269.
5. Коган А. Х. Патофизиология опухолей (Введение в общую теорию канцерогенеза). – М., 1991. – 240 с.
6. Курникова В. В., Чеснокова Н. П., Салов И. А. // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 2. – С. 88.
7. Малышев И. Ю., Манухина Е. Б. // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 992–1006.
8. Марков Х. М. // Патофизиология и экспериментальная терапия. – 1996. – № 1. – С. 34–39.
9. Недоспасов А. А. // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 881–904.
10. Понукалина Е. В., Киричук В. Ф., Чеснокова Н. П. // Паллиативная медицина и реабилитация. – М., 2003. – № 2. – С. 147.
11. Салов И. А., Абу Шарах Имад, Чеснокова Н. П. // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2003. – № 2. – С. 68.
12. Скулачев В. П. Кислород в живой клетке: добро и зло // Природа. – 1997. – № 11. – С. 26–35.
13. Суплонов С. Н., Баркова Э. Н. // Лаб. дело. – 1986. – № 8. – С. 459–463.
14. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Михайлов А. В. и др. // Мед. образование: итоги перспективы: Матер. Всероссийской учебно-научно-методической конференции с международным участием, посвященные 80-летию со дня рождения К.И. Бендера. – Саратов, 2005. – С. 239–243.