



*На правах рукописи*

ЛАЗАРЕВА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

ЗНАЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В  
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

14.03.03 – патологическая физиология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

18 НОЯ 2010

Нижний Новгород - 2010

Работа выполнена в Нижегородской государственной медицинской академии

**Научные руководители:**

Доктор биологических наук,  
профессор **Щербатюк Татьяна Григорьевна**  
Доктор медицинских наук  
**Масленникова Анна Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук  
**Никольский Виктор Олегович**  
(институт ФСБ России, г. Нижний Новгород)  
доктор медицинских наук  
**Шахов Андрей Владимирович**  
(Нижегородская государственная  
медицинская академия, г. Нижний Новгород)

**Ведущая организация:** Мордовский Государственный Университет им. Н.П. Огарева  
(г. Саранск)

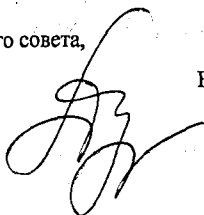
Защита диссертации состоится 19 ноября 2010 года в 14 часов  
на заседании Диссертационного совета Д 208.061.03 Нижегородской государственной меди-  
цинской академии по адресу: 603005 г. Нижний Новгород, пл. Минина, д.10/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нижегородской государственной меди-  
цинской академии по адресу: 603104, г. Нижний Новгород, ул. Медицинская, д.3а.

Автореферат разослан 19 октября 2010г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Дурново



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

Свободнорадикальные процессы относятся к универсальным патогенетическим факторам, лежащим в основе действия любого стрессора, в том числе неопластического. Постоянство соотношения интенсивности свободнорадикального окисления и мощности антиоксидантных систем является мощным гомеостатическим параметром (Козлов Ю.П., 1973). Известно, что процессы перекисного окисления липидов протекают поэтапно: на начальном этапе данного процесса происходит образование активных форм кислорода и свободных радикалов, конечное звено перекисного окисления липидов характеризуется образованием молекулярных субстанций (диеновых и триеновых конъюгатов, малонового диальдегида) (Биленко М.В., 1989).

Направленность и динамика процессов свободнорадикального окисления в процессе развития и специфического лечения злокачественных новообразований на данный момент времени недостаточно изучена. Имеются многочисленные данные, что развитие злокачественных новообразований сопровождается глубокими нарушениями прооксидантного-антиоксидантного статуса организма-опухоленосителя, тяжесть которых зависит от стадии заболевания и размеров опухоли (Лебедева В.А. и соавт., 2004; Алясова А.В., 2006; Киреев Г.В., 2004). Корреляция степени выраженности данных нарушений и продолжительности жизни пациентов была продемонстрирована для больных множественной миеломой (Третьяк Н.Н., 2003). Сведения о состоянии и динамике процессов перекисного окисления липидов у больных злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны являются отрывочными и противоречивыми. По данным одних авторов, статистически значимые различия уровня малонового диальдегида между ранними и распространенными, а также между III и IV стадиями опухолевого процесса отсутствуют (Yilmaz YF, 2007; Manoharan S, 2005; Inci E, 2003). В то же время другими исследователями установлено, что нарушения в прооксидантно-антиоксидантной системе у пациентов данной группы коррелируют со стадией заболевания, усиливаясь от II к IV стадии: возрастает уровень малонового диальдегида и снижается уровень активности антиоксидантной системы защиты (Tausi S, 2003).

Злокачественные опухоли головы и шеи в общей структуре онкологической заболеваемости составляют около 15%. Несмотря на то, что данные новообразования

доступны для диагностики при визуальном осмотре, около 70% больных поступают на лечение с III-IV стадиями заболевания (Матякин Е.Г. и др. 1998, 2003). Современные методы химиолучевого лечения существенно улучшили показатели выживаемости и локорегионарного контроля в данной группе больных, однако у части пациентов лечение остается неэффективным.

Известно, что индивидуальная продолжительность жизни больных с одинаковой локализацией и стадией злокачественных новообразований при проведении стандартного лечения отличается большим разбросом (Бочкарева Т.Н., 2008). Это указывает, что одним из главных недостатков современной противоопухолевой терапии является эмпирический характер ее назначения, основывающийся на следующих критериях: локализация и распространенность опухолевого процесса, гистологический тип новообразования и степень его дифференцировки, общее состояние больного, наличие или отсутствие регионарных и отдаленных метастазов и т.д. Те же факторы учитываются при оценке возможного исхода лечения и продолжительности жизни у конкретного больного.

В настоящее время проводятся активные исследования, направленные на разработку индивидуальных критериев прогнозирования исхода заболевания и эффективности лечения больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями головы и шеи. Было показано, что для определения чувствительности опухоли к цитостатическим препаратам, а также для прогнозирования продолжительности жизни и исхода заболевания могут иметь значение определенные молекулярно-генетические параметры (Asensio C, et al, 2007, Pavón MA, et al 2008, Lee EJ et al, Jun HJ, et al 2008 Marsit CJ, et al 2008). В ряде исследований было продемонстрировано прогностическое значение уровня оксигенации опухоли (Nordmark M. et al 2000, 2005).

Все перечисленные методы отражают индивидуальные биологические особенности новообразования и его возможную реакцию на цитостатические воздействия, однако не учитывают состояние адаптационных возможностей организма, которое играет ключевую роль в процессе взаимодействия опухоли и организма-опухоленосителя (Гранов А.М., Шутко А.Н., 2002). С этой точки зрения актуальным представляется изучение параметров, характеризующих индивидуальный уровень физиологического ресурса конкретного пациента, - процессов перекисного окисления липидов.

### **Цель исследования:**

Изучение процессов перекисного окисления липидов плазмы крови больных с местнораспространенным раком орофарингеальной зоны с возможным определением их прогностического значения.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Оценить корреляцию между исходными параметрами перекисного окисления липидов и факторами, характеризующими опухолевый процесс и оказывающими влияние на прогноз: стадия, локализация и морфологическая структура опухоли.

2. Оценить значимость факторов группового прогноза (локализация опухолевого процесса, стадия, гистологическое строение опухоли, возраст пациента, уровень гемоглобина до начала лечения) в отношении формирования исходов заболевания.

3. Установить параметры прогнозирования исходов заболевания в зависимости от состояния активности процессов перекисного окисления липидов и вязкости плазмы крови больных до начала лечения.

4. Изучить динамику параметров перекисного окисления липидов в процессе химиолучевого лечения у больных злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны.

5. Изучить динамику вязкости плазмы крови в процессе химиолучевого лечения у больных злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны.

### **Научная новизна.**

Впервые показано, что пациенты, формально имеющие сходные характеристики опухолевого процесса, разделяются на две группы, существенно отличающиеся между собой в отношении прогноза заболевания: группу «благоприятного прогноза» и группу «неблагоприятного прогноза».

На основании анализа полученных результатов состояния про-антиоксидантных систем организма впервые выявлены прогностические параметры, определяющие исход заболевания у пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями орофарингеальной зоны.

Проведен анализ состояния прооксидантно-антиоксидантной системы в процессе химиолучевого лечения злокачественных опухолей орофарингеальной зоны. Впервые

установлено, что характер изменений данных параметров в процессе химиолучевого лечения зависит от исходного уровня активности перекисного окисления липидов.

### **Теоретическое и практическое значение**

Выявлено значение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в формировании исхода заболевания у больных с местнораспространенным раком орофарингеальной зоны. Показано отсутствие корреляции между параметрами ПОЛ и стадией заболевания, объемом и морфологической структурой опухоли в данной группе больных.

Полученные данные о возможности прогнозирования исхода заболевания еще до начала лечения позволяют своевременно внести определенную коррекцию в тактику терапии.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Среди онкологических больных, формально относящихся к одной прогностической группе, существует скрытая неоднородность; состояние про-антиоксидантных параметров, вязкости плазмы крови позволяют индивидуально прогнозировать исход заболевания у пациентов с опухолями орофарингеальной зоны еще до начала лечения. Повышенное содержание малонового диальдегида (МДА) и смещение процессов перекисидации в сторону конечных этапов ПОЛ определяет неблагоприятный исход заболевания (продолжительность с момента начала лечения менее 12 месяцев).

2. Характер изменений параметров про-антиоксидантной системы организма в процессе химиолучевого лечения зависят от исходного состояния свободнорадикального гомеостаза.

### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации были представлены на XIII Нижегородской сессии молодых ученых, естественно-научные дисциплины (Нижний Новгород, 2008); VI Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, 2007); VII Всероссийской научно-практической конференции «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва 2008); международной научной конференции «От лучей рентгена – к инновациям XXI века: 90 лет со дня основания первого в мире рентгенорадиологического института (Российского научного центра радиологии и хирургических технологий)» (С.Петербург 2008); II Междуна-

родной научной конференции "Высокоинтенсивные физические факторы в биологии, медицине, экологии и сельском хозяйстве" (Саров, 2008); 8 научной сессии «Современное решение актуальных научных проблем в медицине» (Нижний Новгород, 2009); 2nd International Conference on Innovative Approaches in Head & Neck Oncology (ICHNO) 26-28 February (Barcelona, 2009); 9 научной сессии «Современное решение актуальных научных проблем в медицине» (Нижний Новгород, 2010); 11-м международном медицинском форуме «Современные медицинские технологии на службе охраны здоровья россиян» (Нижний Новгород, 2010); III симпозиуме «Свободнорадикальная медицина и антиоксидантная терапия» (Волгоград, 2010); 29 европейской конференции европейского общества терапевтической радиационной онкологии (ESTRO 29) (Барселона, 2010).

Проект "Способ прогнозирования результатов лечения у больных местнораспространенными злокачественными опухолями орофарингеальной зоны", стал финалистом областного конкурса молодежных инновационных команд "Россия – Ответственность – Стратегия – Технологии" в 2009г.

Автором лично обследовано и пролечено 87 пациентов с местнораспространенными злокачественными опухолями орофарингеальной зоны. У всех пациентов автор проводил первичную обработку материала – центрифугирование плазмы, отмывание эритроцитов. Также непосредственно автором проводилась вискозиметрия плазмы крови, оценка полученных результатов и их статистическая обработка. На основании полученных результатов автором был разработан алгоритм индивидуального прогнозирования исхода заболевания у пациентов с местнораспространенными злокачественными опухолями головы и шеи, который может быть рекомендован к практическому применению в сети онкологических учреждений при выборе тактики лечения каждого конкретного пациента с данной патологией.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, получено 2 патента РФ на изобретения.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, клинических примеров и списка

литературы, который включает 182 источника, в том числе 76 отечественных и 11 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текст из них 23 страницы составляет список литературы, содержит 17 таблиц и 30 рисунк

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с октября 2005 года по ноябрь 2008 года в исследование было включено 87 больных в соответствии со следующими критериями: гистологически подтвержденный плоскоклеточный рак полости рта, ротоглотки и гортаноглотки III-IV стадии; отсутствие отдаленных метастазов; отсутствие в анамнезе специфического лечения по поводу данного заболевания; соответствие общего состояния больных 0-1 по шкале ECOG; возраст старше 18 лет; удовлетворительные гематологические и биохимические показатели.

План лечения у всех пациентов включал один - два индукционных курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме: 5-фторурацил в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела пациента внутривенно ежедневно с первого по четвертый день, цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно на фоне гипергидратации в пятый день. После трехнедельного перерыва оценивали эффект химиотерапии. Второй курс ПХТ по той же схеме выполняли в течение пятой недели лечения, после чего без перерыва начинали первый этап лучевой терапии. С шестой по десятую неделю пациенты получали облучение опухоли, зон ее субклинического распространения и зон регионарного метастазирования в режиме стандартного фракционирования до суммарно-очаговой дозы (СОД) 44–46 Гр. Третий курс ПХТ проводили в течение тринадцатой недели и непосредственно после него продолжали облучение до СОД 68–72 Гр. На втором этапе в объем облучения включали остаточную клинически определяемую опухоль и метастазы в лимфатических узлах или зону первичного распространения новообразования в случае его полного регресса. Дистанционная лучевая терапия осуществлялась на линейном ускорителе электронов Philips SL (5 МэВ).

Сроки наблюдения за пациентами составили от 12 до 45 месяцев, медиана срока наблюдения – 21 месяц. В качестве основного критерия эффективности лечения была выбрана общая выживаемость.

Группу контроля составили 10 пациентов ЛОР-отделения Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А.Семашко, получавших стационарное лечение по поводу хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.



В контрольной группе и у онкологических больных до начала лечения и 7 раз в процессе лечения (ранние проявления осложнений лечения 1 этапа – при подведении дозы 8-10Гр, разгар осложнений лечения 1 этапа - 20-30 Гр, окончание 1 этапа - 36-40Гр, до 2 этапа химиолучевого лечения, ранние проявления осложнений 2 этапа - 8-10Гр, разгар осложнений лечения 2 этапа - 20-30Гр) исследовались следующие параметры активности свободнорадикальных процессов:

1. Начальный этап ПОЛ, заключающийся в генерации активных форм кислорода (АФК), косвенно оценивали методом индуцированной хемилюминесценции плазмы крови (ХЛ) на приборе БХЛ-06М (г.Н.Новгород). Регистрировали  $I_{\max}$  - максимальную интенсивность свечения исследуемой пробы, отражающую общую свободнорадикальную активность образца плазмы (Кузьмина Е.И., 1983).

2. Состояние конечного этапа ПОЛ, характеризующегося образованием неметаболизирующихся гидроперекисей липидов и других соединений, оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) и триеновых конъюгат (ТК) методом спектрофотометрии (спектрофотометр HELIOS ESCORT-300С, Thermo Spectronic, USA), выражали в единицах оптической плотности относительно количества общих липидов. С целью оценки соотношения исследуемых этапов свободнорадикального окисления был введен индекс  $I_{\max}/\text{МДА}$ .

Состояние антиоксидантной системы оценивали по уровню активности супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов методом спектрофотометрии (СФ HELIOS ESCORT-300С, Thermo Spectronic, USA), выражали в единицах активности относительно содержания гемоглобина (Арутюнян А.В., 2000).

Уровень вязкости плазмы крови, косвенно отражающий процессы перекисного окисления белков плазмы крови (Ройтман Е.В., 2001) измеряли на ультразвуковом микровязкозиметре (ИПФРАН, г. Нижний Новгород), оценивали в сПз.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов прикладных программ «Prism 3.0» (лицензионный диск № G3-A10961-061), «Statistica 6,0». Для оценки отдаленных результатов по критерию выживаемости использовался метод Каплана-Мейера. Для сравнения показателей про- и антиоксидантной систем в динамике применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения между собой независимых групп использовался критерий Манна-Уитни. Описание данных приведено в случае отличия распределения от нормального медианами и интерквар-

тельными интервалами Me (%). В качестве статистически значимого порогового уровня было принято значение  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

### 1. Состояние про-антиоксидантной системы организма больных с местно-распространенными опухолями орофарингеальной зоны до начала лечения.

В анализ показателей выживаемости был включен 81 пациент, судьба которых прослежена в течение 12 месяцев с момента начала лечения. Все пациенты были сопоставимы по стадии заболевания, объему опухоли, морфологической структуре опухоли, возрасту и другим факторам группового прогноза.

На первом этапе нашего исследования не было получено статистически значимых различий по уровню процессов ПОЛ в зависимости от стадии опухолевого процесса, локализации и морфологического строения новообразования: среднее значение МДА до начала лечения в группе больных с местно-распространенным раком составило 5,95 (1,25; 16,74). Также не было выявлено достоверных различий по уровню МДА в зависимости от локализации: уровень МДА при локализации первичного очага в ротоглотке составил 5,96 (4,45; 8,93), гортаноглотке 6,09 (5,85; 10,60), дне полости рта – 5,91 (4,39; 8,66). Не было найдено статистически значимых различий по уровню молекулярных продуктов ПОЛ и в зависимости от стадии и морфологического варианта новообразования, таб.1.

Таблица 1.

Уровень молекулярных продуктов ПОЛ в зависимости от стадии и морфологического строения новообразования

Молекулярные продукты ПОЛ	Стадия заболевания	Морфологическое строение новообразования	
		ороговевающий	неороговевающий
МДА	III	4,33 (2,90; 6,54)	5,31 (4,45; 8,50)
	IV	4,90 (4,45; 7,87)	12,1 (3,52; 13,52)

На следующем этапе исследования мы задались целью выяснения возможной прогностической роли ПОЛ, и проанализировали наши данные с использованием критерия одногодичной выживаемости. Раздельно были проанализированы показатели перекисного окисления и антиоксидантной активности больных, проживших менее одного года, и пациентов, минимальная продолжительность жизни которых составила

более 12 месяцев. Таким образом, условно были выделены группы «благоприятного» и «неблагоприятного» прогноза. Сведения о больных в соответствии с исходом заболевания представлены в табл.2. Не закончили лечение шесть пациентов: двое умерли от другого заболевания, двое прервали лечение без объяснения причин (нарушение режима стационара), двум пациентам в качестве второго этапа лечения было проведено оперативное вмешательство.

Таблица 2.

Сведения о больных

Параметр		«Благоприятный прогноз»	«Неблагоприятный прогноз»
Локализация	глотка	34 (79%)	26 (68,4%)
	Дно полости рта и язык	9 (21%)	12 (31,6%)
Стадия	III	28 (65,1%)	18 (47,4%)
	IV	15 (34,9%)	20 (52,6%)
До 40 лет		2 (4,7%)	1 (2,6%)
41-50		3 (7%)	3 (7,9%)
51-60		19 (44,2%)	20 (52,6%)
61-70		16 (37,2%)	14 (36,8%)
Старше 70		3 (7%)	0
Средний возраст/диапазон		56/39-78	57/32-76
Общее состояние (ECOG) 0		40 (93%)	22 (57,9%)
Общее состояние (ECOG) 1		3 (7%)	16 (42,1%)
Уровень гемоглобина до начала лечения $\geq 120$		36 (83,7%)	25 (65,8%)
Уровень гемоглобина до начала лечения $< 120$		6 (16,3%)	10 (26,3%)
Сопутствующая патология		18 (42%)	18 (47%)
Гистологическое строение	Ороговевающий	30 (69,8%)	30 (47,4%)
	Неороговевающий	11 (25,6%)	7 (18,4%)
	Недифференцированный	1 (2,3%)	1 (2,6%)
	другие	1 (2,3%)	0
Всего		43 (100%)	38 (100%)

Как видно из приведенной таблицы, данные группы были сопоставимы по критериям группового прогнозирования, используемым в клинической практике: локализациям, стадиям, возрасту, уровню гемоглобина до начала лечения, сопутствующей патологии, морфологической структуре опухоли.

Группу «благоприятного прогноза» составили 43 пациента, завершившие лечение в соответствии с планом. Через 1 месяц после его окончания у них была зарегистрирована полная или частичная ремиссия. Одногодичная выживаемость в данной группе составила 100%, трехлетняя актуаральная выживаемость — 38,6%, медиана

продолжительности жизни на момент анализа равна 24,1 месяцам. На момент анали 18 пациентов данной группы живы в состоянии полной ремиссии, девять получают лечение по поводу локального рецидива. Четырнадцать больных умерли через 12 более месяцев от начала лечения от прогрессирования заболевания.

Группу «неблагоприятного прогноза» составили 38 пациентов. Через полтора месяца после завершения курса лечения полный эффект был зарегистрирован у 3-пациентов, частичный эффект – у 22, прогрессирование на фоне химиолучевого лечения – у 13 пациентов (34,2%). Медиана выживаемости в данной группе составила 7 месяцев. Двенадцать месяцев с момента начала лечения не прожил ни один пациент. Показатели прооксидантно-антиоксидантного статуса в данных группах представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Состояние про-антиоксидантной системы организма больных со злокачественными опухолями орофарингеальной зоны до начала лечения

Исследуемые параметры свободнорадикального гомеостаза	Группа благоприятного прогноза	Группа неблагоприятного прогноза	Группа контроля
I <sub>max</sub> , mV	2,02 (1,70; 2,25)*	1,77 (1,65; 1,89)*	2,09(1,95; 2,14)
МДА, отн ед.	4,28 (2,90; 5,33)*	8,55 (5,67; 10,46)*	0,98 (0,69; 1,37)
индекс I <sub>max</sub> /МДА	0,46 (0,31; 0,74)*	0,25 (0,16; 0,35)*	2,34(1,26; 2,67)
ТК, отн. ед.	0,38 (0,02; 0,72)*	0,77 (0,30; 2,03)*	0,03 (0,01; 0,06)
СОД, отн. ед.	110,11(65,91; 258,23)	47,27 (31,29; 89,65)*	115,8 (80,83; 196,98)
Вязкость, сПз	1,65 (1,30; 1,77)*	2,00 (1,90; 2,10)*	1,48 (1,45; 1,55)

\* p<0,05

Таким образом, в процессе анализа полученных результатов было выявлено, что среди онкологических больных, формально относящихся к одной прогностической группе, существует скрытая неоднородность. Повышенное содержание МДА, ТК, вязкости плазмы крови и смещение процессов пероксидации в сторону конечных этапов ПОЛ, а также резкое снижение антиоксидантной активности определяет неблагоприятный исход заболевания (продолжительность с момента начала лечения менее 12 месяцев).

Различия между группой «благоприятного» и «неблагоприятного» прогноза в отношении показателей выживаемости и параметров прооксидантно-антиоксидантной системы оказались статистически значимыми (p<0.05). Средние значения ключевых показателей ПОЛ (I<sub>max</sub>, индекс I<sub>max</sub>/МДА, МДА, ТК, СОД, вяз-

кость) в выделенных группах также достоверно различались ( $p < 0,05$ ). Кроме того, было выявлено достоверное отличие показателей ПОЛ между больными местнораспространенным раком орофарингеальной зоны и лицами, не страдающими онкологическими заболеваниями.

На основании вышесказанного рассчитана специфичность комплекса прогностических критериев. Правило формулировалось следующим образом: если выполняются хотя бы одно из условий: МДА выше 5,74 или отношение  $I_{\max}/\text{МДА}$  ниже 0,30 или  $I_{\max}$  ниже 1,60 или вязкость выше 2,0, то прогноз неблагоприятный. Затем рассчитаны основные характеристики диагностического теста: чувствительность – 78%; доверительный интервал ( $p < 0,05$ ) (64%; 100%); специфичность – 83%; доверительный интервал ( $p < 0,05$ ) (70%; 95%).

**2. Динамика прооксидантно-антиоксидантных параметров в плазме крови больных местнораспространенными опухолями орофарингеальной зоны в процессе химиолучевого лечения.**

**Динамика прооксидантных параметров в плазме крови больных местнораспространенными опухолями орофарингеальной зоны в процессе химиолучевого лечения.**

Интенсивность хемилумinesцентного (ХЛ) свечения в группе благоприятного прогноза до начала лечения достоверно не отличалась от таковой в группе контроля. Максимальное достоверное повышение данного показателя до 2,09 mV (1,82; 2,72) наблюдалось в момент подведения 8-12 Гр на втором этапе химиолучевого лечения (ХЛЛ), еще задолго до клинической регистрации местных осложнений лечения, точка 7 на графике. К моменту окончания лечения отмечается тенденция к снижению интенсивности хемилумinesценции в плазме крови пациентов, что совпадает по времени с регрессом опухоли.

В группе неблагоприятного прогноза интенсивность ХЛ свечения плазмы до начала лечения составила 1,77 (1,65; 1,89) mV, что достоверно ниже, чем в группе благоприятного прогноза и группе контроля. К концу лечения данный показатель достоверно повышался.

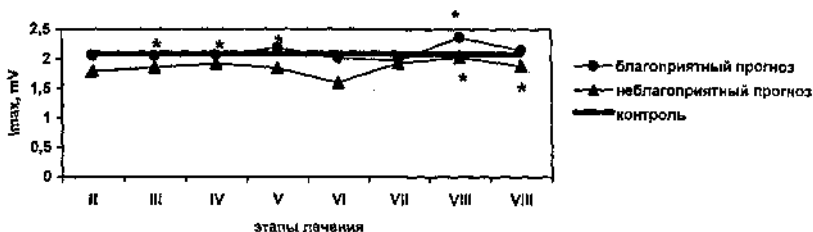


Рис.1. Динамика хемилуминесцентного свечения в плазме крови больных местнораспространенными опухолями орофарингеальной зоны в процессе химиолучевого лечения.

\* $p < 0,05$

Содержание ТК в группе благоприятного прогноза до начала лечения составило 0,38 (0,02; 0,72), что на порядок выше подобного значения в группе контроля 0,03 (0,01; 0,06). В группе неблагоприятного прогноза до начала лечения концентрация ТК составила 0,77 (0,30; 2,03), что достоверно выше, чем в группе благоприятного прогноза и группе контроля. К окончанию лечения наблюдается тенденция к повышению уровня ТК в обеих группах.

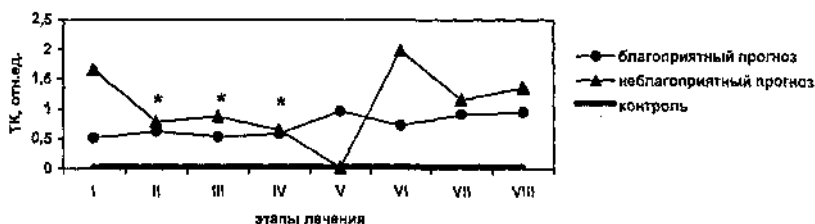


Рис.2. Динамика уровня триеновых конъюгатов в плазме крови больных местнораспространенными опухолями орофарингеальной зоны в процессе химиолучевого лечения.

\* $p < 0,05$

В группе благоприятного прогноза содержание МДА до начала лечения составило 4,28 (2,90; 5,33), что достоверно отличается от уровня МДА в группе контроля. Максимальная концентрация МДА 6,24 (4,30; 9,48) зарегистрирована в момент первых клинических проявлений местных осложнений на I-м этапе химиолучевого лечения (точка 3 на графике), отличия от уровня МДА до начала лечения статистически значимы,  $p < 0,001$ . К моменту окончания лечения сохраняется тенденция к повышению данного показателя.

В группе неблагоприятного прогноза уровень МДА до начала лечения составил 8,55 (5,67; 10,46). Отмечено достоверное снижение уровня МДА после проведения индукционного курса ПХТ до 4,26 (3,48; 6,30). В дальнейшем в процессе химиолучевого лечения отмечается тенденция к снижению данного показателя.

Таким образом, при регрессе опухоли отмечается тенденция к повышению уровня МДА, при отсутствии эффекта от лечения данный показатель снижается.

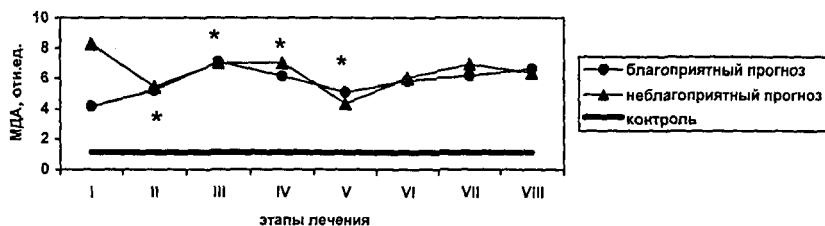


Рис.3. Динамика уровня малонового диальдегида в плазме крови больных местно-распространенными опухолями орофарингеальной зоны в процессе химиолучевого лечения. \* $p < 0,05$ .

Уровень индекса  $I_{\max}/\text{МДА}$  в группе благоприятного прогноза до начала лечения составил 0,46 (0,31; 0,74) отн. ед., что достоверно ниже, чем в группе контроля. В процессе лечения наблюдается тенденция к росту данного показателя. В группе неблагоприятного прогноза до начала лечения индекс  $I_{\max}/\text{МДА}$  составил 0,25 (0,16; 0,35), что достоверно отличается от значения данного показателя в группе контроля. После проведения индукционного курса ПХТ данный показатель достоверно повышался до 0,36 (0,31; 0,58). К окончанию лечения наблюдалась тенденция к снижению данного показателя.

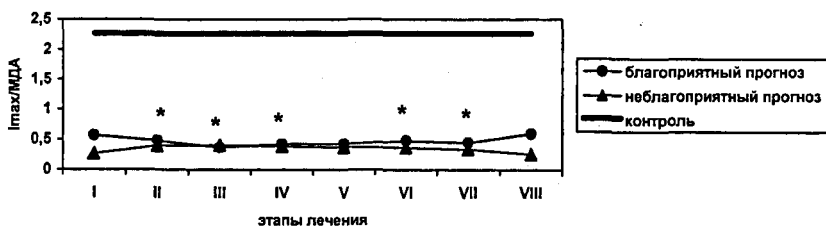


Рис. 4. Динамика индекса Imax/MDA в плазме крови больных местно-распространенными опухолями орофарингеальной зоны в процессе химиолучевого лечения, \* $p < 0,05$ .

#### Динамика уровня активности супероксиддисмутазы в плазме крови больных с местно-распространенными опухолями орофарингеальной зоны.

В группе благоприятного прогноза до начала лечения уровень активности СОД составил 110,11 (65,91; 258,23), что достоверно не отличается от подобного значения в группе контроля. В группе неблагоприятного прогноза до начала лечения уровень активности СОД составил 47,27 (31,29; 89,65), что достоверно отличается от данного значения в группе контроля и благоприятного прогноза. Максимальное статистически значимое повышение данного показателя до 257,63 (131,39; 278,04) наблюдалось до начала проведения 2 этапа химиолучевого лечения. К моменту окончания в обеих группах наблюдалась тенденция к повышению уровня СОД в плазме крови.



Рис.6. Динамика активности супероксиддисмутазы в плазме крови больных местно-распространенными опухолями орофарингеальной зоны в процессе химиолучевого лечения.

#### Динамика уровня вязкости плазмы крови у больных злокачественными опухолями орофарингеальной зоны.

Известно, что процессы перекисного окисления касаются не только липидов, но и белков. По данным Ройтман А.В. и соавт (2004), вязкость плазмы крови обнаруживает тенденцию к повышению при высоких значениях ПОЛ. Учитывая, что основную



роль в формировании вязкости плазмы играют белки, то можно предположить, что изменения вязкости при интенсификации процессов перекисного окисления могут быть обусловлены изменением конформации белковых молекул, происходящими под влиянием процессов перекисного окисления белков.

В группе благоприятного прогноза уровень вязкости до лечения составил 1,65 (1,30; 1,77) сПз, что достоверно выше, чем в группе контроля, и ниже, чем в группе неблагоприятного прогноза.

В процессе лечения наблюдается тенденция к повышению данного показателя. Максимальное статистически значимое повышение данного показателя до 2,00 (1,55; 2,20)сПз наблюдалось после проведения 1 курса ПХТ (точка 2 на графике). К окончанию химиолучевого лечения сохраняется тенденция к повышению данного показателя.

Вязкость плазмы крови до начала лечения в группе неблагоприятного прогноза составила 2,00 (1,90; 2,10) сПз, что достоверно выше, чем в группе благоприятного прогноза и в группе контроля. После проведения 1 индукционного курса ПХТ данный параметр достоверно снижается до 1,75 (1,60; 1,78) сПз. К окончанию лечения сохраняется тенденция к снижению данного показателя.

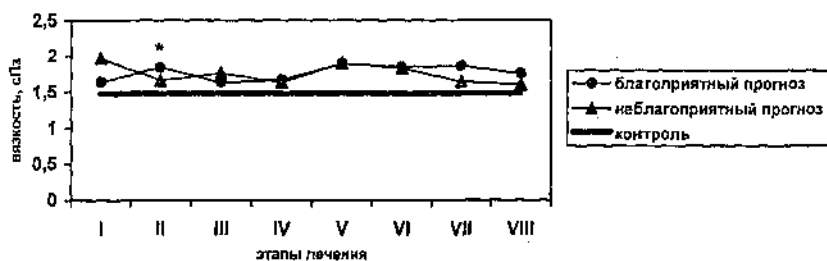


Рис.9. Динамика вязкости плазмы крови в плазме крови больных местно-распространенными опухолями орофарингеальной зоны в процессе химиолучевого лечения, \* $p < 0,05$ .

Таким образом, в результате проведенного исследования нам удалось, что пациенты, формально имеющие сходные характеристики опухолевого процесса, разделяются на две группы, существенно отличающиеся между собой в отношении прогноза заболевания. При этом среди пациентов, которые умерли в течение одного года с момента начала лечения, преобладала IV стадия заболевания (52,6%), однако 47,4% составили больные с III стадией. Параметром, объединяющим всех этих больных, ока-

залось значительно более глубокое нарушение процессов ПОЛ по сравнению с больными, которые прожили более одного года. В группе «неблагоприятного прогноза» обращает на себя внимание повышение содержания МДА и смещение процессов пероксидации в сторону конечных этапов ПОЛ. Еще одной характерной чертой больных этой группы было резкое снижение антиоксидантной активности – средние показатели активности СОД оказались практически в четыре раза ниже по сравнению с группой «благоприятного прогноза». В группе больных, исход заболевания которых оказался более благоприятным, активность СОД была сравнима с активностью данного фермента в контрольной группе. Отличием всех онкологических больных от лиц, не имеющих онкологического заболевания, было смещение ПОЛ в сторону конечных этапов процесса, тогда как в контрольной группе отмечалось преобладание начальных этапов. Очевидно, что различия показателей проксидантного-антиоксидантного статуса, представленные в нашей работе, отражают более глубокие патофизиологические процессы отношений опухоли и организма-опухоленосителя.

Как оказалось, изменения параметров про-антиоксидантной системы организма в процессе химиолучевого лечения зависят от исходного состояния свободнорадикального гомеостаза: в группе благоприятного прогноза к моменту окончания лечения наблюдается тенденция к повышению продуктов ПОЛ и вязкости плазмы крови, что по времени совпадает с регрессом опухоли. В группе неблагоприятного прогноза снижается содержание молекулярных продуктов ПОЛ и повышается уровень хемилюминесцентного свечения и вязкости плазмы крови. В обеих группах к моменту окончания лечения компенсаторно возрастает уровень активности СОД.

## ВЫВОДЫ

1. У больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны не обнаружено корреляции между параметрами ПОЛ, вязкостью плазмы крови и факторами, характеризующими опухолевый процесс и оказывающими влияние на прогноз (стадия, локализация и морфологическая структура опухоли).

2. В результате анализа факторов группового прогноза было выявлено, что не оказались прогностически значимыми следующие параметры, характеризующие опухолевый процесс: стадия, локализация, морфологическая структура опухоли, а также уровень гемоглобина до начала лечения.

3. Выявлено наличие скрытой неоднородности среди онкологических больных, формально относящихся к одной прогностической группе. Продукты перекисного окисления липидов и вязкость плазмы крови позволяют индивидуально прогнозировать исход заболевания у пациентов с опухолями орофарингеальной зоны еще до начала лечения. Рассчитана специфичность комплекса прогностических критериев: если выполнено хотя бы одно из условий: МДА выше 5,74 или отношение  $I_{\max}/\text{МДА}$  ниже 0,30 или  $I_{\max}$  ниже 1,60 или вязкость выше 2,0, то прогноз неблагоприятный. Рассчитаны основные характеристики диагностического теста: чувствительность – 78%; доверительный интервал ( $p < 0,05$ ) (64%; 100%); специфичность – 83%; доверительный интервал ( $p < 0,05$ ) (70%; 95%).

4. Установлено, что не оказались прогностически значимыми следующие параметры про-антиоксидантной системы защиты: максимальная интенсивность хемиллюминесцентного свечения, диеновые конъюгаты, общая антиоксидантная активность (1/S), каталаза.

5. Выявлено, что характер изменений параметров про-антиоксидантной системы в процессе химиолучевого лечения зависят от исходного состояния липопероксидации. В группе благоприятного прогноза к моменту окончания лечения снижается уровень молекулярных продуктов ПОЛ и возрастает уровень начальных продуктов пероксидации, что соответствует регрессу опухоли. В группе неблагоприятного прогноза снижается уровень молекулярных продуктов ПОЛ. В обеих группах к моменту окончания лечения возрастает активность супероксиддисмутазы.

### **Практические рекомендации.**

Полученные результаты дают возможность индивидуального прогнозирования исхода заболевания среди больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны, что позволяет вовремя изменить стандартную схему лечения и провести необходимую коррекцию состояния про-антиоксидантной систем. Рассчитана специфичность комплекса прогностических критериев: если выполнено хотя бы одно из условий: МДА выше 5,74 или отношение  $I_{\max}/\text{МДА}$  ниже 0,30 или  $I_{\max}$  ниже 1,60 или вязкость выше 2,0, то прогноз неблагоприятный. Эти данные могут быть использованы в практическом здравоохранении при планировании лечения пациентов с местно-распространенными злокачественными заболеваниями головы и шеи.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Масленникова А.В. Мукозит слизистой оболочки полости рта и глотки: патогенез, классификация, возможности коррекции / Масленникова А.В., Гладкова Н.Д., Балалаева И.В., Ильин Н.В., Терентьев И.Г., Лазарева В.А. // Вопросы онкологии. – 2006.- №4.-т.52.- С.379- 384.

2. Масленникова А.В. Мукозит слизистой оболочки полости рта и глотки как осложнение лучевой и химиотерапии по поводу рака орофарингеальной зоны / Масленникова А.В., Гладкова Н.Д., Балалаева И.В., Лазарева В.А., Высельцева Ю.В., Фомина Ю.В. // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – № 7. – С. 100-107.

3. Лазарева В.А. Динамика содержания малонового диальдегида в крови больных с опухолями орофарингеальной зоны в процессе химиолучевого лечения / Лазарева В.А., Щербатюк Т.Г., Масленникова А.В., Давыденко Д.В., Кулакова К.В. /Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека // Материалы пятой национальной научно-практической конференции с международным участием. – Смоленск: ФГУ «Смоленский ЦНТИ», 2007. – С.495 - 497.

4. Лазарева В.А. Динамика хемилюминесцентного свечения и вязкости плазмы крови у больных с опухолями орофарингеальной зоны в процессе химиолучевого лечения / Лазарева В.А., Щербатюк Т.Г., Масленникова А.В., Кулакова К.В. // Российский биотерапевтический журнал.- 2007.- №1, том 6.-С.84-85.

5. Лазарева В.А. Динамика про-антиоксидантного статуса у больных со злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны в процессе химиолучевого лечения / Лазарева В.А., Щербатюк Т.Г., Масленникова А.В. // Материалы V Международного симпозиума «Актуальные проблемы биофизической медицины» Киев 17-19 мая 2007. С.100-101.

6. Лазарева В.А. Прогностическое значение измерения вязкости плазмы крови у пациентов с опухолями орофарингеальной зоны / Лазарева В.А., Щербатюк Т.Г., Масленникова А.В. // Российский биотерапевтический журнал.- 2008.- №1, том 7.- С.59-60.

7. Лазарева В.А. Прогностическое значение измерения уровня малонового диальдегида у больных раком полости рта и глотки / Лазарева В.А., Давыденко Д.В., Масленникова А.В., Щербатюк Т.Г. // Материалы международной научной конферен-

ции «От лучей рентгена – к инновациям XXI века: 90 лет со дня основания первого в мире рентгенорадиологического института (Российского научного центра радиологии и хирургических технологий)» С.-Петербург 08-10 октября 2008. С.194-197.

8. Масленникова А.В. Опыт последовательной химиолучевой терапии местнораспространенного рака глотки / Масленникова А.В., Лазарева В.А. // Материалы международной научной конференции «От лучей рентгена – к инновациям XXI века: 90 лет со дня основания первого в мире рентгенорадиологического института (Российского научного центра радиологии и хирургических технологий)» С.Петербург 08-10 октября 2008. С 197-200.

9. Лазарева В.А. Зависимость исхода заболевания у больных злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны от уровня активности процессов перекисного окисления липидов / Лазарева В.А., Щербатюк Т.Г., Масленникова А.В., Давыденко Д.В. // Материалы XIII нижегородской сессии молодых ученых. Естественнонаучные дисциплины. – Н.Новгород, 2008 – С.22-23.

10. Лазарева В.А. Прогностическое значение состояния антиоксидантно-прооксидантного статуса больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи / Лазарева В.А., Щербатюк Т.Г., Масленникова А.В., Давыденко Д.В., Герасимова А.В. // Материалы Невского радиологического форума 2009. под ред В.И. Амосова.- СПб: издательство СПбГМУ, 2009.- С.628-630.

11. Лазарева В.А. Прооксидантная активность и вязкость плазмы крови больных с местнораспространенными опухолями головы и шеи в процессе химиолучевого лечения / Лазарева В.А., Давыденко Д.В., Мельникова И.В. // Материалы VIII научной сессии «Современное решение актуальных научных проблем в медицине». – Современные технологии в медицине, №1, 2009. – С.112-116.

12. Лазарева В.А. Прогностическое значение перекисного окисления липидов плазмы крови пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи/ Масленникова А.В., Щербатюк Т.Г. // 2nd International Conference on Innovative Approaches in Head & Neck Oncology (ICHNO) 26-28 February, 2009 Barcelona, Spain. Poster №61. Abstract list p. S57 A.

13. Масленникова А.В. Прогностическое значение параметров прооксидантно-антиоксидантного статуса больных местнораспространенным раком полости рта и

глотки / Масленникова А.В., Щербатюк Т.Г., Лазарева В.А., Давыденко Д.В. // Медицинский альманах, №3 (8) сентябрь, 2009, С.110-115.

14. Алиазгарова А.А. Динамика вязкости плазмы крови онкологических больных в процессе химиолучевого лечения / Алиазгарова А.А., Щербатюк Т.Г., Лазарева В.А. // «Современное решение актуальных научных проблем в медицине» IX юбилейная научная сессия молодых ученых и студентов, посвященная 90-летию Нижегородской государственной медицинской академии. Тезисы докладов. / под ред. д.м.н. проф. Б.Е. Шахова. – Н.Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2010. С.283-284.

15. Лазарева В.А. Индивидуальное прогнозирование исходов заболевания у больных с местно-распространенными опухолями головы и шеи / Лазарева В.А., Щербатюк Т.Г., Масленникова А.В., Давыденко Д.В. // «Современное решение актуальных научных проблем в медицине» IX юбилейная научная сессия молодых ученых и студентов, посвященная 90-летию Нижегородской государственной медицинской академии. Тезисы докладов. / под ред. д.м.н. проф. Б.Е. Шахова. – Н.Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2010. С.284-285.

16. Давыденко Д.В. Особенности изменения активности антиоксидантных ферментов у больных злокачественными новообразованиями орофарингеальной области III-IV стадии в процессе химиолучевой терапии / Давыденко Д.В., Щербатюк Т.Г., Масленникова А.В., Макушева М.А., Лазарева В.А. // «Современное решение актуальных научных проблем в медицине» IX юбилейная научная сессия молодых ученых и студентов, посвященная 90-летию Нижегородской государственной медицинской академии. Тезисы докладов. / под ред. д.м.н. проф. Б.Е. Шахова. – Н.Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2010. С.285-286.

17. Лазарева В.А. Динамика хемилюминесцентного свечения плазмы крови у больных с опухолями орофарингеальной зоны в процессе химиолучевого лечения. / Лазарева В.А., Щербатюк Т.Г., Масленникова А.В., Герасимова А.В., Давыденко Д.В. // Кислород и антиоксиданты, вып 2., С 97. 3-й научно-практический симпозиум «Свободнорадикальная медицина и антиоксидантная терапия», Волгоград, 12-14 мая, 2010год.

18. Масленникова А.В., Опыт последовательной химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком глотки /Масленникова А.В., Герасимова А.В., Лазарева В.А.// Российский онкологический журнал, №4 2010, с. 28-33.

19. Масленникова А.В. Прогностическое значение прооксидантного и антиоксидантного статуса у пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи / Масленникова А.В., Щербатюк Т.Г., Лазарева В.А., Давыденко Д.В., Герасимова А.В. // Radiotherapy & Oncology 2010 V.10 (suppl.) p.273.

**Патенты:**

1.Способ экспресс-прогнозирования исходов лечения у больных злокачественными опухолями. Патент на изобретение № 2372618 от 10.11.2009 / В.А. Лазарева, Т.Г. Щербатюк, А.В.Масленникова.

2. Способ индивидуального прогнозирования исходов лечения у больных местно-распространенными злокачественными опухолями орофарингеальной зоны. Патент на изобретение № 2371724 от 27.10.09 / Т.Г Щербатюк, А.В. Масленникова, В.А. Лазарева, Д.В Давыденко.

Подписано к печати 15.10.10. Формат 60x84<sup>1/16</sup>  
Бумага писчая. Печать офсетная. Гарнитура «Таймс»  
Усл. печ. л. 1. Тираж 100 экз. Заказ 39.

Полиграфический участок НГМА  
603005, Н. Новгород, ул. Алексеевская, 1