

12. *Ata Y., Turk T., Ay D. et al.* Ability of B type natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting // *Heart surg. forum.* – 2009. – № 12. – P. 211–216.

13. *Fox A. A., Marcantonio E. R., Collard C. D., Thoma M., Perry T. E., Sherman S. K., Muehlschlegel J. D., Body S. C.* Increased peak postoperative B type natriuretic peptide predicts decreased longer term physical function after primary coronary artery bypass graft surgery // *Anesthesiology.* – 2011. – № 114 (4). – P. 807–816.

14. *Parissis J. T., Nikolaou M., Birmpa D., Farmakis D., Paraskevaidis I., Bistola V., Katsoulas T., Filippatos G., Kremastinos D. T.* Clinical and prognostic value of Duke's Activity Status Index along with plasma B-type natriuretic peptide levels in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. j. cardiol.* – 2009. – № 1. – P. 73–75.

15. *Teodorovich N., Krakover R., Vered Z.* B-Type natriuretic peptide: a universal cardiac biomarker? // *Isr. med. assoc. J.* – 2008. – № 10 (2). – P. 152–153.

Поступила 19.05.2016.

*Г. А. НЕРОДО, Е. М. ФРАНЦИЯНЦ, О. Е. КРАВЦОВА, В. П. НИКИТИНА,
Е. В. ВЕРЕНИКИНА, И. С. НИКИТИН, Н. В. ЧЕРНИКОВА*

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНИ ПОРАЖЕННЫХ ОПУХОЛЮ И КОНТРАЛАТЕРАЛЬНЫХ ЯИЧНИКАХ У ПАЦИЕНТОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

*Отделение онкогинекологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ,
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 Линия, 63. E – mail: zhenilo_mihail@mail.ru*

Проблема рака яичников остается одной из самых актуальных и трудных в онкогинекологической практике. В нашем исследовании изучено влияние неoadъювантной полихимиотерапии на показатели свободнорадикальных процессов в ткани пораженного злокачественной опухолью и контрлатеральном, непораженном яичнике. В условиях организма, пораженного опухолью, морфологически здоровая ткань контрлатерального яичника имеет признаки дисбаланса антиокислительных факторов, сходных с тканью яичника, пораженного опухолью. Неoadъювантная полихимиотерапия приводит к нормализации измененных показателей метаболизма как в яичнике, пораженном злокачественной опухолью, так и в контрлатеральном яичнике.

Ключевые слова: рак яичников, перекисное окисление липидов (ПОЛ), супероксиддисмутаза (СОД), диеновые конъюгаты (ДК).

**G. A. NERODO, E. M. FRANTSIYANTS, O. E. KRAVTSOVA, V. P. NIKITINA,
E. V. VERENIKINA, I. S. NIKITIN, N. V. CHERNIKOVA**

**CHANGES IN ACTIVITY OF FREE RADICAL PROCESSES IN TISSUES OF TUMOROUS AND
CONTRALATERAL OVARIES UNDER THE EFFECT OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY**

*Department of oncogynecology Rostov research institute of oncology,
Russia, 344037, Rostov-on-Don, 14 Line, 63. E – mail: zhenilo_mihail@mail.ru*

Ovarian cancer is still among the most actual unsolved problems in oncogynecological practice. We studied the effect of neoadjuvant polychemotherapy on parameters of free radical processes in tissues of tumorous and contralateral (non-tumorous) ovaries. Morphologically healthy tissues of contralateral ovaries had signs of the imbalance in antioxidant factors similar to those in the ovaries affected by tumor. Neoadjuvant polychemotherapy resulted in normalization of metabolism parameters in both tumorous and contralateral ovaries.

Key words: ovarian cancer, lipid peroxidation (LP), superoxide dismutase (SOD), diene conjugates (DC).

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 000 случаев рака яичников и умирает от этой патологии более 100 000 женщин. Рак яичников и на сегодняшний день остается самым коварным заболеванием женской половой сферы ввиду отсутствия специфической симптоматики. Более 80% больных поступают на лечение на поздних стадиях заболевания, что, естественно, ухудшает его результаты [1, 2]. Большинство патологических процессов связано с нарушением образования и утилизации свободных радикалов. Гетерогенный по своим свойствам класс активных форм кислорода многократно трансформировался в процессе эволюции и, наконец, получил в организме человека определенные «сферы влияния». С одной стороны, высокая реакционная способность свободных радикалов делает их чрезвычайно токсичными, а порой и убийственными для биологических систем, с другой, нельзя недооценивать роль активных форм кислорода в защите высших организмов от инфекций [8]. Продукты окисления липидов биологических мембран ингибируют синтез ДНК и деление клетки и в то же время индуцируют развитие злокачественных опухолей. Повышение активности свободно-радикального окисления представляет собой патогенетическую составляющую злокачественного перерождения клеток и поддержания трансформированного состояния клеток активно растущих участков опухоли. Именно эти клетки являются истинно опухолевыми в отличие от клеток, находящихся внутри опухолевого узла, которые удалены от кровеносных сосудов [12]. Нарушение в системе «ПОЛ – антиоксиданты» вызывает развитие в клетках окислительного стресса, влияет на упрощение их поверхностных структур и снижение адгезивных свойств, что является необходимым условием для пролиферации опухоли. Механизм канцерогенного действия кислорода заключается в иницировании активными формами кислорода повреждения ДНК клеток, что приводит к активации онкогенов и/или инактивации антионкогенов [6, 14, 5, 4]. Наиболее важной особенностью всех злокачественных опухолей является вмешательство в обмен веществ организма опухоленосителя, индуцирующее различные биохимические и иммунные расстройства его гомеостаза. Все последствия негативного влияния опухолевого роста на обмен веществ ведут к стрессовой ситуации, перенапряжению физиологических систем и снижению метаболической эффективности организма [11]. С этих позиций все более широкое признание получает мембранная концепция патогенеза опухолевых заболеваний, позволившая определить субстрат и расшифровать молекулярные мембранотропные эффекты.

Эти механизмы универсальны и состоят как раз в активации свободнорадикальных процессов из-за нарушения баланса в системе «ПОЛ-АО». Эндогенные канцерогены перекисной природы, как предполагается, подхватывают и продолжают начатое экзогенными канцерогенами воздействие на клеточные мишени организма. Для прогноза клинического течения рака некоторых локализаций, в том числе и рака яичников, а также оценки степени влияния применяемой химиотерапии принято использовать показатели активности перекисления липидов и антиоксидантной защиты, так как имеется тесная информативная взаимосвязь между этими показателями и метаболической активностью опухоли [7, 13, 18].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния неoadъювантной противоопухолевой терапии на показатели свободно-радикальной системы в ткани пораженного злокачественной опухолью и контрлатерального непораженного яичника в зависимости от эффективности проведенного лечения.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 94 пациентки с первичными злокачественными неоплазиями яичников III–IV стадии. Возрастной состав больных, включенных в исследование, колеблется от 41 до 72 лет. Медиана возраста – 56,5±2,6 года. Все женщины находились в перименопаузе и различных сроках менопаузы. Гистологическое строение опухоли – серозная цистаденокарцинома. Первую группу составили 49 пациенток, получивших первым этапом комплексного лечения неoadъювантную химиотерапию по CAP-схеме: циклофосфан – 600,0 мг/м², цисплатин – 100 мг/м², доксорубин – 50 мг/м². Вторую группу составили 45 пациенток без предварительного лечения. Больные обеих групп были идентичны по возрасту, стадии заболевания, общему состоянию организма. Больные распределялись в группы конвертным методом. Исследовали гомогенаты ткани яичников, пораженных опухолью. В тех случаях, когда злокачественная опухоль поражала только один из парных органов, исследовали ткань контрлатерального, гистологически не измененного яичника. В дальнейшем все больные обеих групп были оперированы в отделении онкогинекологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института. Оценка результатов химиотерапии проводилась согласно рекомендациям ВОЗ по стандартизации оценки результатов лечения онкологических больных по шкале RECIST [16]. В качестве условно здоровой ткани яичников исследовали визуально не измененные гонады, удаленные во время операции по поводу фибромиомы матки у 30 женщин. В группу с доброкачественными образованиями придатков вошли

22 женщины, оперированные по поводу кист яичников без малигнизации. Все женщины дали добровольное согласие на использование удаленного во время операции материала для научных исследований. Во всех образцах гомогенатов ткани определяли активность каталазы по способности H_2O_2 образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [10]; супероксиддисмутазы (СОД) по восстановлению тетразолиевого нитросинового в системе аэробного окисления ксантина ксантиноксидазой [19]; проводили одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов А и Е [17]; изучали содержание малонового диальдегида по методике Ю. А. Владимиров, А. И. Арчкова, 1972, и диеновых конъюгатов по методу Т. Н. Копыловой, 1982. В гомогенатах ткани яичника (злокачественно перерожденного и контралатерального) без лечения и после химиотерапии определяли: содержание витаминов Е и А, коэффициент их соотношения, уровень активности СОД, каталазы, коэффициенты соотношения «СОД/каталаза», содержание одного из начальных – диеновые конъюгаты (ДК) и конечных – малонового диальдегида (МДА) продуктов ПОЛ. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета «Statistica 6,0» («Statistica Soft», 2001). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень $P < 0,05$ принимали как значимый.

Результаты и обсуждение

В ткани злокачественной опухоли яичников уровень витамина Е в 2,6 раза, а витамина А в

4,1 раза снижен по сравнению с тканью здоровых яичников (табл. 1). Коэффициент соотношения витаминов Е и А, определяющий способность клеточных мембран к окислению, увеличился на 56,3%. В ткани морфологически доброкачественных образований (кистом яичников) уровень содержания витамина Е снижен на 30% и витамина А – на 21,5% относительно показателей в здоровой ткани яичников и при этом достоверно выше таковых в ткани злокачественных опухолей без неoadъювантной полихимиотерапии. Однако коэффициент соотношения Е/А в отличие от ткани неоплазмы аналогичен здоровой ткани яичника (табл. 1). Такое состояние звеньев антиоксидительной защиты позволяет нам предположить, что в ткани злокачественной опухоли яичников нарушено протекание процессов ПОЛ. Диеновые конъюгаты в неоплазме по сравнению с тканью здоровых яичников увеличены на 42,2%. Уровень содержания одного из конечных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида, напротив, снижен в 3,7 раза (табл. 1).

В гомогенатах ткани опухоли яичника найдено увеличение относительно здоровой ткани активности общей СОД на 46%. При этом обнаружено изменение доли ее изоферментов. В здоровой ткани яичников доля Cu-Zn-СОД составляла 15,7% от общей активности, а в ткани опухоли – 8,2%. Активность Mn-СОД в ткани неоплазии увеличена в 1,6 раза, активность каталазы снижена в 1,8 раза. В ткани опухоли величина коэффициентов повышена: $СОД_{общ.}/каталаза$ – в 2,6 раза и $Mn-СОД/каталаза$ – в 2,8 раза, а $Cu-Zn-СОД/каталаза$

Таблица 1

Состояние неферментативного и ферментативного звеньев антиоксидительной защиты и содержание продуктов ПОЛ в ткани яичников

Исследуемые показатели	Интактные яичники (здоровая ткань)	Рак яичников без неoadъювантной полихимиотерапии	Кисты яичника (доброкачественные опухоли яичника)
Витамин Е (ед./г тк)	20,6±1,8	7,9±1,0 ¹	14,4±0,5 ^{1,2}
Витамин А (ед./г тк)	13,0±1,1	3,2±0,5 ¹	10,2±0,2 ^{1,2}
Коэффициент Е/А	1,6±0,2	2,5±0,2 ¹	1,4±0,1 ²
ДК (нМ/г тк)	150,1±11,6	213,5±11,3 ¹	166,2±9,2 ²
МДА (нМ/г тк)	23,9±2,7	6,5±0,3 ¹	15,4±0,8 ^{1,2}
СОД общая (ед./г тк)	103,4±11,4	151,0±13,8 ¹	95,8±5,3 ²
Cu-Zn-СОД (ед./г тк)	16,2±2,1	12,4±1,4 ¹	15,4±0,3 ^{1,2}
Mn-СОД (ед./г тк)	87,2±6,4	138,6±15,7 ¹	80,4±5,8 ²
Каталаза (ед. акт./г тк)	14,0±1,2	7,9±0,6 ¹	10,1±1,1 ^{1,2}
$СОД_{общ.}/каталаза$	7,4±0,8	19,1±0,2 ¹	9,4±1,1 ^{1,2}
Cu-Zn-СОД/каталаза	1,2±0,15	1,1±0,2 ⁵	1,5±0,1 ^{1,2}
Mn-СОД/каталаза	6,2±0,4	17,5±1,2 ¹	8,1±0,8 ^{1,2}

Примечание: ¹ – достоверно по отношению к показателям здоровой ткани ($p < 0,05$); ² – достоверно по отношению к показателям в злокачественных опухолях ($p < 0,05$).

достоверно не отличался от здоровой ткани. Общая активность СОД, активность Mn-СОД и активность Cu-Zn-зависимого изофермента в ткани кистом равна аналогичному показателю в здоровой ткани. Активность каталазы в ткани кистом на 27,9% ниже, чем в здоровой ткани, и на 27,8% выше, чем в ткани неоплазмы. Коэффициенты $СОД_{общ.}/каталаза$ и $Mn-СОД/каталаза$ занимают промежуточное положение между показателями в здоровой и трансформированной ткани яичников, а $Cu-Zn-СОД/каталаза$ достоверно отличаются от показателя и в ткани злокачественной опухоли, и в здоровой ткани: в среднем на 30% выше (табл. 1). Содержание МДА в ткани кистом занимает промежуточное положение между показателями в здоровой ткани и ткани неоплазии яичников: в 1,6 раза ниже, чем нормативные показатели, и в 2,4 раза выше, чем в ткани злокачественной опухоли. В нашем исследовании имелось 16 случаев, когда один из яичников у больных РЯ был поражен злокачественной опухолью (морфологически подтвержденная серозная цистаденокарцинома), а второй яичник был морфологически интактен. Исследуемые показатели свободнорадикальных процессов в ткани контрлатеральных яичников

достоверно не отличались от соответствующих значений в ткани злокачественной опухоли. Таким образом, в условиях организма, пораженного злокачественной опухолью, морфологически подтвержденная интактная ткань яичника имела метаболические признаки злокачественности, заключающиеся в дисбалансе антиокислительных факторов и продуктов ПОЛ (табл. 2).

Уровень витамина А в контрлатеральном яичнике у больных РЯ снижен в 5 раз, витамина Е – в 2,8 раза относительно показателей в здоровой ткани яичников, а коэффициент Е/А повышен в 1,7 раза. В ткани контрлатерального яичника найдено увеличение активности общей СОД в 2,1 раза относительно контрольных величин, а активность каталазы снижена на 35%, что статистически не отличалось от аналогичных показателей в ткани неоплазии. В ткани контрлатерального, морфологически не измененного яичника содержание диеновых конъюгатов увеличено на 38% относительно здоровых яичников и статистически не отличалось от аналогичных показателей в ткани злокачественной опухоли. Уровень содержания МДА снижен в 4,1 раза и тоже статистически не отличался от аналогичных показателей в ткани

Таблица 2

Активность звеньев антиокислительной защиты и содержание продуктов ПОЛ в ткани контрлатеральных яичников без лечения и после неoadъювантной полихимиотерапии

Исследуемые показатели	Интактные яичники (здоровая ткань)	Контрлатеральный яичник без неoadъювантной полихимиотерапии	Рак яичников без неoadъювантной полихимиотерапии	Контрлатеральный яичник после неoadъювантной полихимиотерапии без эффекта	Контрлатеральный яичник после неoadъювантной эффективной полихимиотерапии
Витамин Е (ед./г тк)	20,6±1,8	7,4±0,6 ¹	7,9±1,0 ¹	5,9±0,4 ^{1,2}	12,4±1,5 ^{1,2}
Витамин А (ед./г тк)	13,0±1,15	2,6±0,3 ¹	3,2±0,5 ¹	2,5±0,1 ¹	9,1±1,2 ^{1,2}
Коэффициент Е/А	1,6±0,2	2,7±0,2 ¹	2,5±0,2 ¹	2,4±0,3 ¹	1,4±0,1 ²
СОДобщая (ед./г тк)	103,4±11,4	138,7±7,3 ¹	143,4±12,1 ¹	132,5±9,2 ¹	90,9±7,3 ²
Каталаза (ед. акт./г тк)	14,0±1,2	9,1±0,5 ¹	8,8±0,8 ¹	9,3±0,9 ¹	12,8±1,4 ²
$СОД_{общая}/каталаза$	7,4±0,4	15,2±1,2 ¹	16,3±1,2 ¹	14,2±1,1 ¹	7,1±1,0 ²
ДК (нМ/г тк)	150,1±11,6	207,2±11,2 ¹	205,5±12,3 ¹	216,1±19,5 ¹	146,5±11,2 ²
МДА (нМ/г тк)	23,9±2,7	5,8±0,6 ¹	6,2±0,5 ¹	9,8±1,5 ^{1,2}	25,1±1,3 ²

Примечание: ¹ – достоверно по отношению к показателям здоровой ткани (p<0,05); ² – достоверно по отношению к показателям в злокачественных опухолях (p<0,05).

злокачественной опухоли (табл. 2). В контрлатеральном яичнике после проведения неoadъювантной химиотерапии без эффекта достоверные изменения отмечены лишь в уровне содержания витамина Е – снизился на 20,3% – относительно показателя в соответствующем яичнике без лечения. Наиболее важными считаем изменения, которые произошли в ткани контрлатерального яичника под действием неoadъювантной полихимиотерапии с выраженным эффектом. Активность основных антиокислительных ферментов – СОД и каталазы, а также коэффициент их соотношения после этого вида неoadъювантной терапии не имела значимых отличий от показателей в условно здоровой ткани яичников. Достоверно не отличались от соответствующих показателей нормы уровень ДК и коэффициент соотношения витаминов Е и А, но абсолютное их содержание оставалось ниже нормативных значений: витамина Е – на 40%, витамина А – на 30%. Содержание витаминов-антиоксидантов после неoadъювантной ПХТ с выраженным эффектом в контрлатеральном, т. е. не пораженном опухолью, яичнике увеличилось относительно показателей без лечения: в 1,7 раза – витамина Е и 2,8 раза – витамина А (табл. 2). Не изменилось по отношению к фоновым величинам содержание МДА, что подтверждает высказанную ранее мысль об изменении фосфолипидного состава ткани контрлатерально, как и пораженного опухолью, яичника. В пользу

такого предположения свидетельствует и не пришедшая к нормативным значениям концентрация жирорастворимых витаминов А и Е. Возможно, изменение фосфолипидного состава ткани является условием, предшествующим развитию «на территории» органа злокачественной опухоли. Следующим этапом нашего исследования было изучение активности свободнорадикальных процессов в ткани злокачественных опухолей яичников после эффективной полихимиотерапии и злокачественных опухолей яичников после химиотерапии без эффекта (табл. 3). После проведения неoadъювантной химиотерапии без эффекта в ткани злокачественной опухоли яичников выявлено дальнейшее падение уровня витаминов-антиоксидантов: витамина Е – на 31,6%, витамина А – на 53,1%. При этом на 44% относительно показателей без лечения увеличился коэффициент их соотношения, что говорит о повышении способности мембран клеток к окислению. На этом фоне отмечены дальнейшее снижение активности Cu-Zn-СОД и каталазы – на 29,8% и 22,8% соответственно, а также нарастание первичных продуктов ПОЛ – ДК на 15,3% без изменения уровня МДА (табл. 3). Иная картина получена при изучении гомогенатов ткани яичников после неoadъювантной эффективной ПХТ. Выявлено увеличение содержания витаминов Е в 1,8 раза, витамина А в 3,2 раза относительно показателей в ткани яичников без лечения с восстановлением величины их

Таблица 3

Состояние ферментативного и неферментативного звеньев антиокислительной защиты и содержание продуктов ПОЛ в ткани яичников после неoadъювантной химиотерапии

Исследуемые показатели	Интактные яичники (здоровая ткань)	Рак яичников без неoadъювантной полихимиотерапии	Рак яичников после неoadъювантной полихимиотерапии без эффекта	Рак яичников после неoadъювантной эффективной полихимиотерапии
Витамин Е (ед./г тк)	20,6±1,8	7,9±1,0 ¹	5,4±0,4 ^{1,2}	14,4±0,5 ^{1,2}
Витамин А (ед./г тк)	13,0±1,1	3,2±0,5 ¹	1,5±0,2 ^{1,2}	10,2±0,2 ^{1,2}
Коэффициент Е/А	1,6±0,2	2,5±0,2 ¹	3,6±0,2 ^{1,2}	1,4±0,1 ²
ДК (нМ/г тк)	150,1±11,6	213,5±11,3 ¹	246,1±12,7 ^{1,2}	266,2±9,2 ^{1,2}
МДА (нМ/г тк)	23,9±2,7	6,5±0,3 ¹	5,8±1,5 ¹	3,4±1,8 ^{1,2}
СОД общая (ед./г тк)	103,4±11,4	151,0±13,8 ¹	131,8±9,2 ¹	50,8±5,3 ^{1,2}
Cu-Zn-СОД (ед./г тк)	16,2±2,1	12,4±1,1 ¹	8,7±0,9 ^{1,2}	17,4±0,3 ²
Mn-СОД (ед./г тк)	87,2±6,4	138,6±15,7 ¹	123,1±10,2 ¹	33,4±5,8 ^{1,2}
Каталаза (ед. акт./г тк)	14,0±1,2	7,9±0,6 ¹	6,1±0,3 ^{1,2}	10,1±1,1 ^{1,2}
СОД _{общая} /каталаза	7,4±0,8	19,1±0,2 ¹	21,6±2,8 ¹	5,0±1,1 ^{1,2}
Cu-Zn-СОД/каталаза	1,2±0,15	1,1±0,25	1,4±0,2	1,7±0,1 ^{1,2}
Mn-СОД/каталаза	6,2±0,4	17,5±1,2 ¹	20,2±1,7 ¹	3,3±0,5 ^{1,2}

Примечание: ¹ – достоверно по отношению к показателям здоровой ткани (p<0,05); ² – достоверно по отношению к показателям в злокачественных опухолях (p<0,05).

физиологического соотношения. Вторым важным моментом является нормализация активности Cu-Zn-SOD: по сравнению с показателем в ткани без лечения найдено увеличение активности на 40,3%. Активность Mn-зависимого изофермента SOD снизилась в 4,1 раза относительно показателя без лечения и оказалась в 2,6 раза ниже значений в здоровой ткани яичников. Значимые изменения после неoadъювантной эффективной ПХТ найдены и в содержании продуктов ПОЛ: уровень ДК возрос на 24,7%, а уровень МДА снизился на 47,7% относительно фоновых величин в здоровой ткани яичников (табл. 3).

Таким образом анализируя полученные данные, можно сказать, что морфологически доброкачественные образования имеют некоторые черты, присущие метаболизму злокачественных опухолей. Возможно, эти метаболические черты отражают процессы пролиферации вне зависимости от ее природы, и только выраженность сдвигов в функционировании системы «ПОЛ-антиоксиданты» определяет доброкачественный или злокачественный характер пролиферативных процессов в ткани яичников. Тем более что известно о возможной малигнизации и озлокачествлении кистом яичников. Таким образом, как следует из полученных нами результатов, в ткани злокачественной опухоли яичников без лечения процессы ПОЛ инициированы, о чем свидетельствует повышенная концентрация первичных продуктов при сниженном содержании МДА, что, по-видимому, связано с изменением состава липидов клеточных мембран. Причинами нарушения протекания процессов перекисидации липидов могут быть модификация функционирования ферментативных систем, регулирующих ПОЛ, изменение характера работы системы, поддерживающей стационарный уровень природных антиоксидантов, а также состав липидов, т. е. способность субстрата к окислению [15]. Показатели изученных звеньев метаболизма морфологически здорового контрлатерального яичника являлись зеркальным отражением органа, пораженного злокачественной опухолью. Очевидно, что развитие злокачественной опухоли яичников связано с активизацией свободнорадикального окисления липидов. Вероятнее всего, инициатором перекисного окисления в злокачественных опухолях яичников выступает перекись водорода, а точнее, гидроксиланионрадикал, образующийся, вероятнее всего, при нарушении функционирования естественного каскада ферментов SOD/каталаза, что и было показано в нашем исследовании. Диссонанс в работе каскада естественных антиокислительных ферментов приводит к накоплению гидроксиланионрадикала, ответственного, как известно, за гетерогенность опухолевой ткани, высокий уровень пролиферации и дедифференцировки. Как

следует из полученных нами результатов, в ткани злокачественной опухоли яичников значительно повышается уровень активности Mn-зависимого изофермента, участие которого в опухолевой трансформации и прогрессии неоплазмы достаточно определено, а активность медь-цинк-зависимого изофермента, являющегося признанным противоопухолевым агентом, снижается. Возрастание в ткани злокачественной опухоли яичников, которая не подвергалась какой-либо терапии, коэффициента Mn-SOD/каталаза указывает на то, что именно этот изофермент является поставщиком перекиси водорода. В последнее время произошел большой прогресс в понимании процесса апоптоза, и возросло количество исследований, обсуждающих различные его механизмы. Одним из таких механизмов также рассматривают окислительный стресс. Полученные нами результаты изучения некоторых показателей свободнорадикальных процессов полностью укладываются в вышеописанную картину участия этих процессов в патогенезе злокачественных новообразований яичников и показывают общность свободнорадикальных механизмов возникновения неоплазмы. Это касается прежде всего отмены процесса апоптоза в клетках, стимуляции их размножения и гетерогенной дифференцировки. Вместе с тем на основании приведенных нами результатов изучения свободнорадикальных процессов в ткани доброкачественных опухолей яичников хотелось бы выделить показатели, которые, наш взгляд, характеризуют процесс активной клеточной пролиферации без учета того момента, когда она из разряда доброкачественной переходит в иное качество, а именно злокачественной пролиферации. В условиях организма, пораженного опухолью, морфологически здоровая ткань контрлатерального яичника имеет признаки дисбаланса антиокислительных факторов, сходных с тканью яичника, пораженного опухолью. Неoadъювантная полихимиотерапия приводит к нормализации измененных показателей метаболизма как в яичнике, пораженном злокачественной опухолью, так и в контрлатеральном яичнике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // Онкогинекология. – 2015. – № 1 – С. 6–15.
2. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л. Современные принципы эффективной терапии рака яичников // Опухоли женской репродуктивной системы – 2015. – № 2. – С. 68–74.
3. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М. «Наука», 1972. – 252 с.
4. Горошинская И. А., Качесова П. С., Неродо Г. А., Калабанова Е. А., Шалашная Е. В., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А., Нескубина И. В. Сравнительное исследование процессов окисления белков и липидов в плазме крови у больных раком

шейки матки без метастазов и с метастазами // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2011. – № 1. – С. 45–49.

5. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. С., Внуков В. В., Шалашная Е. В., Нескубина И. В., Немашкалова Л. А., Максимова Н. А., Сергеева М. М. Интенсивность хемолюминесценции, состояние антиоксидантной системы и окислительная модификация белков плазмы крови при развитии рака яичников // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №4 (58). – С. 45–49.

6. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. А., Шалашная Е. В., Неродо Е. А., Немашкалова Л. А., Леонова А. В. Интенсивность окислительных процессов и состояние антиоксидантной системы в крови больных раком вульвы с различной длительностью ремиссии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4. – С. 53–56.

7. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Ушакова Н. Д., Мкртычан Э. Т., Шалашная Е. В., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А., Качесова П. А., Леонова А. В. Влияние лечебного плазмозфереза в комплексе неоадъювантной полихимиотерапии на окислительный метаболизм эритроцитов и состояние их мембран у больных распространенным раком яичников // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 9–3. С. 27–31.

8. Князева М. В., Павлова Т. Д., Карташов С. М. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система – связь с метаболической активностью опухоли и прогнозом течения рака яичников: Тез. докл. 2-го съезда онкологов стран СНГ, Киев, 23–26 мая 2000 г. // Эксперим. онкол. – 2000. – 22. Suppl. – С. 280.

9. Копылова Т. Н. Новый метод определения конъюгированных диенов в сыворотке крови // В кн. «Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени». – Рига, 1982. – С. 135.

10. Королук М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. Дело. 1988. № 1. С. 16–18.

11. Лю Б. Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция): Монография. – Алматы: КазНТУ, 2003. – 808 с.

12. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Круговых Н. Ф., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. – Москва, 2006. – 556 с.

13. Неродо Г. А., Ушакова Н. Д., Горошинская И. А., Мкртычан Э. Т., Меньшенина А. П. Применение плазмозфереза в комплексном лечении распространенного рака яичников III–IV стадии. Известия высших учебных заведений. Северо – Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2014. – № 1 (179). – С. 98–102.

14. Неродо Г. А., Горошинская И. А., Иванова В. А., Сурикова Е. И., Качесова П. А., Шалашная Е. В., Неродо Е. А., Немашкалова Л. А., Леонова А. В. Исследование состояния перекисного окисления липидов у больных раком вульвы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 8–3. – С. 62–66.

15. Пальмина Н. П. // Юбилейная конференция, посвященная 85-летию академика Н. М. Эмануэля, «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии и биологии». Москва. 29 сент. 2–4 окт. – 2000. – С. 127–130.

16. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н. И. Переводчиковой. – Москва, 2005. – 704 с.

17. Чернышук Р. Ч., Варшквичене З. З., Грибаускас П. С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.

18. Шалашная Е. В., Горошинская И. А., Неродо Г. А., Гуськова Е. А., Сурикова Е. И., Немашкалова Л. А., Нескубина И. В., Качесова П. С. Исследование влияния химиопрепаратов на уровень эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикального окисления и мембранный аппарат клеток крови больных с рецидивами рака шейки матки в опытах IN VITRO. Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 2 – С. 50–54.

19. Beauchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: Improved assays and assay applicable to acrylamide gels // Anal. biochem. – 1971. – Vol. 44. – P. 276–281.

Поступила 27.04.2016

Д. А. НЕФЕДОВ¹, А. В. ЗЕЛЕНСКАЯ², В. В. КОПИЦА², О. Ю. ТИМАКОВА²,
Я. А. ХАНАНАШВИЛИ³, П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ²

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДИМЕФОСФОНА, АКТОВЕГИНА И ТРЕНТАЛА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ КОЖНО-ФАЦИАЛЬНОГО АУТОТРАНСПЛАНТАТА В УСЛОВИЯХ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ И ВЕНОЗНОГО СТАЗА

¹Краснодарский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России,

Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6; тел. 8-861-222-04-43. E-mail: Viraxle@mail.ru;

²кафедра фармакологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

тел. 8-861-261-34-99. E-mail: Galenko.Yarochesky@gmail.com;