

**Н.П. Карева, М.И. Лосева, А.В. Ефремов, Т.И. Поспелова,
Д.Д. Цырендоржиев, Л.Б. Ким**

НАРУШЕНИЯ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

ГОУ ВПО Новосибирская государственная медицинская академия ФАЗСР
ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН

Проведена комплексная оценка антиоксидантного статуса организма при лимфоме Ходжкина (29 чел.) и неходжкинских злокачественных лимфомах (61 чел.). Определяли уровень антиоксидантной и прооксидантной активности сыворотки крови и содержание в плазме крови малонового диальдегида, глутатионредуктазы, SH-групп, α -токоферола, ретинола. Установлены значительные нарушения окислительно-антиокислительного баланса во все периоды заболевания — до начала химиотерапии, во время индукции ремиссии и в ремиссию. Показана возможность коррекции интегральных показателей антиоксидантной системы под влиянием КВЧ-терапии. Метод КВЧ-терапии основан на применении низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона крайне высокой частоты (КВЧ), которое оказывает иммуномодулирующее, цитопротекторное и нейростимулирующее действие, не снижая эффективность противоопухолевых программ лечения. Оптимизация антиоксидантного баланса при включении КВЧ-терапии в комплексное лечение лимфом сопровождается улучшением переносимости полихимиотерапии и снижением количества лекарственных осложнений.

Ключевые слова: лимфогранулематоз, лимфома, окислительный стресс, антиоксиданты, КВЧ-терапия

В патогенезе как самих опухолевых заболеваний, так и осложнений их лечения важную роль играют нарушения антиоксидантного статуса организма, ведущие к токсическому повреждению клеточной мембраны и усугублению синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ). О значительном вкладе перекисного окисления липидов (ПОЛ) в опухолевый процесс стало известно еще в 70-е годы прошлого столетия благодаря работам наших соотечественников Е.Б. Бурлаковой и соавт. [2], Ю.А. Владимировой, А.И. Арчакова [4], зарубежных исследователей R.C. Allen [13], B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge [15] и др. Было установлено, что опухолевая ткань способна к накоплению природных антиоксидантов, в результате чего в самой опухоли происходит подавление перекисного окисления липидов, а в нормальных тканях снижается антиоксидантная защита. Такие нарушения в состоянии окислительно-антиокислительного баланса вызывают повреждение здоровых тканей и способствуют прогрессированию СЭИ, одновременно стимулируя пролиферацию опухолевых клеток [3, 7].

Наиболее известным методом коррекции нарушений антиоксидантного статуса организма является назначение экзогенных антиокси-

дантов, однако до середины 90-х годов вопрос о применении этих средств в онкологии оставался открытым. Считалось, что прием антиоксидантов (АО) может усилить диспропорцию между содержанием компонентов антиоксидантной системы (АОС) в нормальной и опухолевой ткани в пользу последней. Аргументом против назначения АО являлись и данные о низком уровне спонтанной хемилюминесценции сыворотки (СХЛ) крови онкологических больных, что свидетельствовало о подавлении ПОЛ и преобладании активности антиоксидантной системы в организме в целом. Однако исследования, проведенные в 80-90-е годы, показали, что уровень СХЛ, отражающий активность перекисного окисления липидов, изменяется по-разному в зависимости от типа опухолевого процесса и стадии заболевания. Так, И.Н. Димант и соавт. [10] в экспериментах на животных установили, что рост трансплантируемых опухолей — саркомы-45, карциносаркомы Уокера — сопровождается закономерным снижением интенсивности СХЛ сыворотки крови, а рост карциномы Герена, лимфосаркомы Плиса и эритромиелоза Швеца вызывает столь же закономерное повышение уровня биохемилюминесценции. Я.И. Серкиз и соавт. [12] на обширном клиническом материа-

ле, полученном в результате обследования около 1000 онкологических больных, показали, что для рака пищевода, кардиального отдела желудка, легких и шейки матки характерно повышение интенсивности СХЛ сыворотки крови, нарастающее при отсутствии эффекта от антибластомной терапии. Аналогичные результаты были получены и многими другими авторами [1, 8, 16].

Таким образом, было установлено, что для многих типов опухолей активация процессов свободнорадикального окисления является важным патогенетическим фактором, отрицательно влияющим на эффективность лечения и прогноз заболевания.

В свете вышесказанного возникает необходимость назначения поддерживающей терапии с включением антиоксидантных препаратов. Особенно актуальна данная проблема в онкогематологии и, в частности, при курации больных с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями. Благодаря современным методам лечения наиболее распространенные нозологические формы, относящиеся к данной группе, перестали быть фатальными. Так, общая выживаемость больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) колеблется в среднем от 3 до 8-10 лет и более в зависимости от морфологического варианта опухоли, а при лимфогранулематозе (ЛГМ) почти в 60% случаев достигается безрецидивная 20-летняя выживаемость. Основным методом лечения, позволившим значительно улучшить прогноз при этих заболеваниях, является полихимиотерапия (ПХТ), которая в комбинации с лучевой терапией может обеспечить наступление полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР) не только у первичных больных, но и при рецидиве процесса. Однако проведение повторных курсов ПХТ само по себе не безразлично для пациента. Осложнения ПХТ, развивающиеся непосредственно во время курса лечения, снижают его эффективность, а в наиболее тяжелых случаях могут привести к летальному исходу. Увеличению частоты и тяжести лекарственных осложнений способствует синдром эндогенной интоксикации, значительную роль в формировании которого играют снижение антиоксидантной защиты клеток и интенсификация перекисного окисления липидов вследствие тканевой и гемической гипоксии, развивающейся в результате опухолевого роста и токсического действия химиопрепаратов [8]. В таких условиях представляется целесообразным поиск экзогенных АО, применение которых в период индукции ремиссии могло бы улучшить антиоксидантный статус в нормальных тканях без снижения эффективности антибластомной терапии. Традиционно в качестве биоантиоксидан-

телей используют медикаментозные и растительные препараты, однако известно, что некоторые лечебные физические факторы также обладают антиоксидантным действием. К таким факторам относится низкоинтенсивное электромагнитное излучение миллиметрового диапазона (ММ) крайне высокой частоты (КВЧ), применяемое в методе КВЧ-терапии. ММ-волны обладают выраженным иммуномодулирующим эффектом, обеспечивают тренировку адаптационных возможностей и повышение защитных сил организма при отсутствии теплового действия на ткани, что значительно расширяет круг показаний к их использованию, включая такие области медицины, как онкология и гематология [11]. Основанием к внедрению метода КВЧ-терапии в комплексное лечение гематологических больных послужили экспериментальные работы, выполненные в 70-80-е годы прошлого столетия. Было установлено, что к механизмам действия ММ-волн относятся цитопротекторный эффект в отношении клеток костного мозга и крови, способность оказывать стимулирующее влияние на гемопоэз, при этом КВЧ-излучение не ускоряет опухолевый рост, не снижает эффективность стандартной схемы лечения онкологических заболеваний и способно уменьшать проявления токсических эффектов специфической терапии [5, 11].

Данное исследование проведено с целью изучения состояния антиоксидантного статуса организма у больных лимфомами для установления степени нарушений в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты на разных этапах опухолевого процесса и обоснования возможности применения КВЧ-терапии в качестве метода коррекции окислительно-антиокислительного баланса.

Материалы и методы

Комплексная оценка окислительно-антиокислительного статуса организма проведена путем определения общей антиоксидантной активности (АОА), лейкоцитмодулирующей активности (ЛМА) сыворотки крови и коэффициента соотношения ПОА/АОА. Общую антиоксидантную активность сыворотки крови определяли по модифицированному методу А.И. Журавлева, А.И. Журавлевой [7] на биохемилюминиметре «Скиф-0301». Уровень АОА оценивали в условных единицах, соответствующих кратности подавления хемилюминесценции (ХЛ), индуцируемой перекисью водорода, в присутствии сыворотки крови больного. АОА наиболее адекватно отражает состояние антиоксидантной защиты в целом, так как степень подавления ХЛ зависит от содержания в исследуемой сыворотке всего комплекса неферментативных и ферментативных компо-

нентов антиоксидантной системы, а также от их функциональной активности [2, 7]. Лейкоцит-модулирующая активность (ЛМА) также является интегральным понятием, тождественным прооксидантной активности (ПОА) сыворотки крови, поскольку зависит от всех содержащихся в ней факторов, обладающих прооксидантными свойствами. К таким факторам относят в первую очередь реактивные метаболиты кислорода, лейкотриены, кинины и некоторые цитокины, способные оказывать провоспалительное действие [6]. Прооксидантную активность сыворотки крови оценивали по действию тестируемых сывороток на интенсивность ХЛ нейтрофилов стандартных пулированных лейкоконцентратов здоровых доноров с люминолом по методу Д.Н. Маянского и соавт. [6]. Коэффициент соотношения ПОА/АОА является расчетной величиной, позволяющей объективно оценить состояние антиоксидантного статуса организма.

Кроме интегральных показателей оценивали содержание некоторых эндогенных антиоксидантов и малонового диальдегида (МДА). МДА был выбран в качестве маркера степени активности перекисного окисления липидов, поскольку является одним из наиболее стабильных и токсичных конечных продуктов ПОЛ. Его содержание в плазме крови определяли по методу R.S. Stauchiff в реакции с тиобарбитуровой кислотой [14]. Для оценки неферментативного звена антиоксидантной системы исследовали уровень альфа-токоферола и ретинола, а для характеристики ферментативного звена — содержание глутатионредуктазы и SH-групп. Уровень альфа-токоферола и ретинола определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии S.D. Cuesta, C.M. Castro в модификации Н.И. Микичур, И.Д. Сафронова [9]. Активность глутатионредуктазы определяли по методу K. Horn, F. Bruns, концентрацию сульфгидрильных групп в сыворотке крови исследовали по методу D.D.M. Wayne [17]. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре СФ-34.

Под наблюдением находились 29 больных ЛГМ и 61 больной НХЛ в возрасте от 18 до 65 лет. Средний возраст больных НХЛ составил 48 лет, ЛГМ — 30,5 лет. Среди больных лимфомами в 35% случаев диагностирована лимфома высокой степени злокачественности (ВСЗ), в 65% — низкой степени злокачественности (НСЗ). В период индукции ремиссии больные НХЛ низкой степени злокачественности (НСЗ) получали химиотерапию по схемам СОР, СНОР, пациентам с лимфомой высокой степени злокачественности (ВСЗ) проводились программы СНОР, СНОЕР, ДНАР. При лечении лимфогранулематоза

преимущественно использовали схемы АВВД, ВЕАСОРР.

Все больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 25 человек с НХЛ и ЛГМ, у которых в период индукции ремиссии не использовали КВЧ-терапию. У больных данной группы оценивали все изучаемые показатели ПОЛ и АОС до начала лечения, во время индукции ремиссии и сразу после окончания курсов ПХТ в связи с наступлением полной или частичной клинико-гематологической ремиссии. Вторую группу составили 65 больных, которые в период индукции ремиссии получали в качестве адъювантного метода лечения КВЧ-терапию. Для воздействия электромагнитным излучением (ЭМИ) КВЧ-диапазона использовали аппараты «Стелла-1» и «Малыш-КВЧ», регистрационные удостоверения МЗ МП РФ № 95/311-198, № 43/1679-01. При назначении ЭМИ КВЧ в качестве терапии сопровождения проводили 2-3 процедуры до начала курса ПХТ, 2-3 процедуры — на фоне курса и 1-2 процедуры — после окончания курса химиотерапии. В этой группе больных до начала КВЧ-терапии совместно с ПХТ и после завершения комплексного лечения оценивали интегральные показатели антиоксидантного статуса организма — АОА, ПОА и коэффициент их соотношения. В качестве группы сравнения для второй группы, называемой в дальнейшем «основной», использовали первую. Помимо показателей ПОЛ и АОС, в обеих группах анализировали количество осложнений ПХТ. Контрольную группу составили 35 здоровых первичных доноров в возрасте от 20 до 45 лет.

Исследование проведено в соответствии с Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными в 2003 г. Все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных выполнена в программном пакете «Statistica for Windows 6,0» с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования антиоксидантного статуса организма свидетельствуют о значительных нарушениях баланса окислительно-антиокислительной системы у больных хроническими лимфопролиферативными заболеваниями (Таблица 1). Как видно из таблицы, исходный уровень АОА у больных НХЛ и ЛГМ ниже, чем в контрольной группе, в 2,6-2,7 раза ($2,88 \pm 0,14$ и $7,8 \pm 0,02$ усл. ед., $p < 0,01$), тогда как прооксидантная активность сыворотки крови повышена в 4,3 раза ($0,90 \pm 0,005$ и $0,21 \pm 0,003$ усл. ед., $p < 0,01$). Соответственно, коэффициент соотношения ПОА/АОА превышает нормальный

уровень в 10 раз, что свидетельствует о высокой степени угнетения антиоксидантных механизмов защиты и стимуляции перекисного окисления в тканях. При исследовании отдельных звеньев системы ПОЛ-АОС также обнаружены интенсификация процессов ПОЛ и снижение антиоксидантной защиты. До начала химиотерапии уровень МДА у больных был повышен в 1,4 раза по сравнению с контролем ($4,28 \pm 0,131$ и $2,98 \pm 0,078$ нмоль/мл соответственно, $p < 0,01$), а концентрация глутатионредуктазы и SH-групп снижена в 2,3 раза ($0,43 \pm 0,049$ нмоль/мин.мл и $1,06 \pm 0,166$ мкмоль/мл, в контроле — $1,0 \pm 0,04$ нмоль/мин.мл и $2,43 \pm 0,161$ мкмоль/мл соответственно, $p < 0,05$). Отмечена тенденция к снижению уровня альфа-токоферола и ретинола, содержание которых в сыворотке крови больных было в 1,2 и 1,1 раза ниже, чем в контроле, однако эти различия были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Проведение программной ПХТ обусловило углубление нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса, о чем свидетельствовало еще большее повышение концентрации МДА — до $4,81 \pm 0,155$ нмоль/мл, то есть в 1,6 раза по сравнению с контролем ($p < 0,01$) и в 1,1 раза по сравнению с уровнем до лечения ($p < 0,05$). Активация свободнорадикального окисления в период химиотерапии наблюдалась на фоне дальнейшего ослабления антиоксидантной защиты. Наибольшие изменения претерпело неферментативное звено АОС. Концентрация альфа-токоферола и ретинола, исходно недостоверно отличавшаяся от контроля (Таблица 1), снизилась в 1,6 и 1,2 раза соответственно. Уровень альфа-токоферола составил $0,59 \pm 0,058$ мг% по сравнению с $1,14 \pm 0,035$ мг% в контроле ($p < 0,01$) и с $0,93 \pm 0,103$ мг% до лечения ($p < 0,01$). Уровень ретинола уменьшился до $39,44 \pm 2,60$ мкг% по сравнению с $52,7 \pm 1,27$ мкг% в

контроле ($p < 0,01$) и с $48,77 \pm 4,93$ мкг% до лечения ($p < 0,05$). Содержание ферментативных антиоксидантов, до начала индукции ремиссии достоверно более низкое, чем в контроле (Таблица 1), в период ПХТ изменилось незначительно. Так, уровень SH-групп снизился по сравнению с исходным лишь в 1,1 раза (до $0,96 \pm 0,105$ с $1,06 \pm 0,166$ мкмоль/мл, $p > 0,05$), а глутатионредуктазы практически не изменился, оставаясь достоверно ниже по сравнению с контролем. При наступлении клинко-гематологической ремиссии заболевания, сразу после окончания полихимиотерапии, показатели ПОЛ и АОС несколько улучшились, однако эти изменения были несущественными по сравнению с периодом полихимиотерапии для всех изучаемых параметров, за исключением МДА. Концентрация МДА снизилась с $4,81 \pm 0,155$ до $3,99 \pm 0,221$ нмоль/мл ($p < 0,05$), однако продолжала превышать контрольные значения в 1,3 раза ($p < 0,01$). Уровень глутатионредуктазы оставался ниже, чем в контроле, в 1,8 раза ($p < 0,01$), тиоловых групп — в 2,4 раза ($p < 0,05$), концентрация альфа-токоферола и ретинола — в 1,4 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$). Динамика интегральных показателей антиоксидантного статуса организма полностью соответствовала характеру изменений отдельных показателей прооксидантно-оксидантного баланса. На фоне химиотерапии наблюдали дальнейшее угнетение АОА (до $2,78 \pm 0,12$ усл. ед.), усиление ПОА (до $0,097 \pm 0,004$ имп/Нф) и, соответственно, увеличение коэффициента соотношения этих показателей, однако эти изменения оказались недостоверными при сравнении с данными, полученными до начала лечения ($p > 0,1$). После завершения ПХТ уровень АОА повысился с $2,88 \pm 0,14$ до $3,13 \pm 0,15$ усл. ед. ($p > 0,5$), ПОА и коэффициент соотношения ПОА/АОА снизились с $0,090 \pm 0,005$ до $0,084 \pm 0,005$ имп/

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы в сыворотке крови больных неходжкинской лимфомой, лимфогранулематозом в различные периоды заболевания

| Показатель | Контроль n=35 | До лечения n=25 | В период ПХТ n=22 | Ремиссия n=25 |
|----------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| АОА, усл. ед. | $7,8 \pm 0,02$ | $2,88 \pm 0,14^1$ | $2,78 \pm 0,12^1$ | $3,13 \pm 0,15^1$ |
| ПОА, имп/Нф | $0,021 \pm 0,003$ | $0,090 \pm 0,005^1$ | $0,097 \pm 0,004^1$ | $0,084 \pm 0,005^1$ |
| ПОА/АОА, усл. ед. | $0,003 \pm 0,0008$ | $0,034 \pm 0,005^1$ | $0,037 \pm 0,004^1$ | $0,029 \pm 0,004^1$ |
| МДА, нмоль/мл | $2,98 \pm 0,078$ | $4,28 \pm 0,331^{1,2}$ | $4,81 \pm 0,155^{1,2,3}$ | $3,99 \pm 0,221^{1,3}$ |
| SH-группы, мкмоль/л | $2,43 \pm 0,161$ | $1,06 \pm 0,166^1$ | $0,96 \pm 0,105^1$ | $1,04 \pm 0,12^1$ |
| Глутатионредуктаза, нмоль/мин.мл | $1,0 \pm 0,04$ | $0,43 \pm 0,049^1$ | $0,46 \pm 0,051^1$ | $0,54 \pm 0,038^1$ |
| Ретинол, мкг% | $52,7 \pm 1,27$ | $48,77 \pm 4,93^2$ | $39,44 \pm 2,601^{1,2}$ | $43,3 \pm 1,65^1$ |
| Альфа-токоферол, мг% | $1,14 \pm 0,035$ | $0,93 \pm 0,103^2$ | $0,59 \pm 0,058^{1,2}$ | $0,8 \pm 0,044^{1,3}$ |

Примечание: АОА — общая антиоксидантная активность, ПОА — прооксидантная активность, МДА — малоновый альдегид, ПХТ — полихимиотерапия, ¹ — достоверность различий средних показателей у больных в разные периоды заболевания по сравнению с контролем ($p < 0,01$); ² — достоверность различий средних показателей до лечения и на фоне ПХТ ($p < 0,05$); ³ — достоверность различий средних показателей на фоне ПХТ и в период ремиссии ($p < 0,05$).

Нф и с $0,034 \pm 0,005$ до $0,029 \pm 0,004$ усл. ед. соответственно ($p > 0,5$), что, возможно, было обусловлено уменьшением токсического влияния опухоли на организм в результате лечения. Тем не менее, по сравнению с периодами до начала лечения и индукции ремиссии достоверных сдвигов в состоянии антиоксидантного статуса не произошло, и во время ПКГР у больных сохранялась повышенная активность прооксидантной и сниженная активность антиоксидантной систем.

Таким образом, установлены глубокие нарушения антиоксидантного статуса организма во все периоды хронических лимфопрлиферативных заболеваний — до начала полихимиотерапии, в период индукции ремиссии и по окончании курсов ПХТ. Данная ситуация, суть которой наиболее точно характеризует термин «окислительный стресс», достаточно типична для опухолевых процессов и рассматривается как проявление синдрома эндогенной интоксикации, в развитие которого вносит вклад как сама опухоль, так и методы ее лечения (химиотерапия, лучевая терапия). Полихимиотерапия, вызывая снижение опухолевой массы и уменьшение симптомов интоксикации, обусловленной неопластическим процессом, не улучшает показателей антиоксидантной защиты,

поскольку в основе механизма действия многих препаратов лежит образование свободных радикалов [1, 3, 8, 10, 16].

Включение миллиметровых волн в комплексное лечение больных с НХЛ и ЛГМ позволило значительно уменьшить проявления окислительного стресса, не приводя к снижению эффективности специфического лечения. В основной группе наблюдения, в которой больные получали ПХТ в сопровождении КВЧ-терапии, отчетливо выражена положительная динамика показателей антиоксидантной защиты. К концу курса применения миллиметровых волн достоверно повысился исходно сниженный уровень АОА (с 3,01 до 5,09 усл. ед., $p < 0,01$) и уменьшилась изначально высокая ПОА сыворотки (с 0,091 до 0,063 имп/НФ, $p < 0,05$). Коэффициент соотношения этих показателей снизился в 2,5 раза, с $0,032 \pm 0,004$ до $0,013 \pm 0,001$ усл. ед. ($p < 0,05$). В группе сравнения, в которой ПХТ проводили без поддержки миллиметровыми волнами, улучшения антиоксидантного статуса у больных не произошло (Рис. 1).

Следует отметить, что на нарушения антиоксидантного статуса не влияла нозологическая форма и морфологический вариант лимфопрлиферативного заболевания. Средние значения интегральных показателей (АОА, ПОА и коэффициент их соотношения) у больных ЛГМ, при лимфомах ВСЗ и НСЗ статистически не отличались друг от друга во все изучаемые периоды как в группе сравнения, так и в основной группе ($p > 0,1$) (Таблица 2). Как видно из таблицы, на фоне применения КВЧ-терапии в качестве адъювантного метода лечения при всех перечисленных заболеваниях регистрировали улучшение показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса.

Несмотря на то, что показатели АОС на фоне КВЧ-терапии не достигли контрольных значений, полученные данные о динамике АОА и ПОА сыворотки крови убедительно свидетельствуют о стимуляции антиоксидантных механизмов защиты под действием КВЧ-излучения у больных с хроническими лимфопрлиферативными заболеваниями. Улучшение соотношения прооксидантных и антиоксидантных процессов в организме сопровождалось снижением степени тяжести и количества таких наиболее часто встречающихся осложнений ПХТ, как цитостатическая депрессия кроветворения и диспепсический синдром. Так, лейкопения ниже 2500 лейкоцитов в 1 мкл регистрировали на первом-втором курсе ПХТ у 24,4% больных в группе сравнения и только у 10,8% пациентов основной группы ($p < 0,01$). В основной группе жалобы на тошноту, рвоту на фоне ПХТ предъявляли 9,2% больных, тогда как в группе сравнения диспепсический синдром развился у

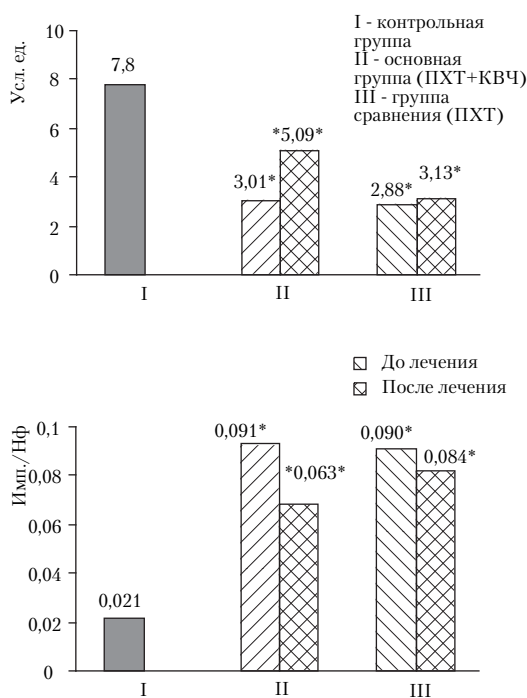


Рис. 1. Динамика антиоксидантной (а) и прооксидантной (б) активности сыворотки крови больных лимфогралиматозом и неходжкинской лимфомой на фоне КВЧ-терапии

* справа — достоверность различий средних показателей у больных по сравнению с контролем ($p < 0,01$);

* слева — достоверность различий средних показателей в основной группе до и после лечения и в группах сравнения и основной после лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика общей антиоксидантной и прооксидантной активности сыворотки крови на фоне КВЧ-терапии ($M \pm m$)

| Группа | Период исследования | АОА, усл. ед. | ПОА, имп/Нф | ПОА/ АОА, усл. ед. |
|-------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Основная группа (n=65): | До курса ПХТ | 3,03±0,19 | 0,091±0,003 | 0,032±0,004 |
| | После курса ПХТ+ КВЧ | 5,09±0,27 ^{1,2} | 0,063±0,003 ^{1,2} | 0,013±0,001 ^{1,2} |
| Больные НХЛ ВСЗ (n=15) | До курса ПХТ | 2,74±0,02 | 0,089±0,003 | 0,032±0,001 |
| | После курса ПХТ+ КВЧ | 4,39±0,48 ^{1,2} | 0,064±0,005 ^{1,2} | 0,015±0,003 ^{1,2} |
| Больные НХЛ НСЗ (n=28) | До курса ПХТ | 3,07±0,31 | 0,095±0,006 | 0,034±0,007 |
| | После курса ПХТ+ КВЧ | 5,46±0,37 ^{1,2} | 0,062±0,005 ^{1,2} | 0,012±0,002 ^{1,2} |
| Больные ЛГМ (n=22) | До курса ПХТ | 3,22±0,38 | 0,089±0,004 | 0,029±0,006 |
| | После курса ПХТ+ КВЧ | 4,88±0,57 ^{1,2} | 0,064±0,008 ^{1,2} | 0,014±0,003 ^{1,2} |
| Сравнения (n=25): | До курса ПХТ | 2,88±0,14 | 0,092±0,005 | 0,034±0,005 |
| | После курса ПХТ | 3,13±0,15 ² | 0,087±0,005 ² | 0,029±0,004 ² |
| Больные НХЛ ВСЗ (n=10) | До курса ПХТ | 2,89±0,12 | 0,088±0,002 | 0,031±0,002 |
| | После курса ПХТ | 3,12±0,11 ² | 0,083±0,001 ² | 0,026±0,001 ² |
| Больные НХЛ НСЗ (n=8) | До курса ПХТ | 2,88±0,30 | 0,092±0,010 | 0,038±0,011 |
| | После курса ПХТ | 3,13±0,32 ² | 0,086±0,010 ² | 0,032±0,009 ² |
| Больные ЛГМ (n=7) | До курса ПХТ | 3,17±0,42 | 0,091±0,008 | 0,029±0,007 |
| | После курса ПХТ | 3,28±0,46 ² | 0,085±0,009 ² | 0,026±0,005 ² |

Примечание: АОА — общая антиоксидантная активность, ПОА — прооксидантная активность, НХЛ — неходжкинская лимфома, ВСЗ — высокая степень злокачественности, НСЗ — низкая степень злокачественности, ЛГМ — лимфогранулематоз, ПХТ — полихимиотерапия, ¹ — достоверность различий средних показателей в основной группе до и после лечения ($p < 0,05$); ² — достоверность различий средних показателей в группах сравнения и основной после лечения ($p < 0,05$).

20,0% пациентов, причем в 12,0% случаев зарегистрирована тяжелая неоднократная рвота. Диспепсические расстройства у больных основной группы манифестировали легкой или умеренной тошнотой, и только в 2 случаях была однократная рвота.

Выводы

1. Для лимфогранулематоза и неходжкинских злокачественных лимфом независимо от морфологического варианта характерны глубокие нарушения антиоксидантного статуса во все основные периоды заболеваний (до начала лечения, в период индукции ремиссии и в ремиссию).

2. Применение КВЧ-терапии в качестве терапии сопровождения обеспечивает активацию антиоксидантной защиты и способствует подавлению процессов свободно-радикального окисления в тканях.

3. Оптимизация антиоксидантного статуса сопровождается улучшением переносимости полихимиотерапии и снижением количества лекарственных осложнений.

Disturbance of anti-oxidant status in patients with lymphomas and ways of its correction

N.P. Kareva, M.I. Loseva, A.V. Efremov, T.I. Pospelova, D.D. Tsyrendorjiev, L.B. Kim

Complex evaluation of anti-oxidant status of the organism with Hodgkin's lymphoma (29 pa-

tients) and non-Hodgkin's malignant lymphoma (61 patients) was done. Levels of anti-oxidant and pro-oxidant activity in blood serum as well as content of malonic dialdehyde, glutathionereductase, SH-groups, α -tocopherol and retinol in blood plasma were determined. We established great disturbances of oxidation-anti-oxidation balance in different periods of the disease, i.e. before chemotherapy, during the remission induction and during the remission of the disease. It was shown that the correction of integral indices of anti-oxidant system is possible due to the EHF-therapy. The method of EHF-therapy is based on the use of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high frequency (EHF), that has immunomodelling, cytoprotecting and neurostimulating action without reducing efficacy of anti-cancer therapy. Optimization of anti-oxidant balance is accompanied by improvement of chemotherapy tolerance and reducing of drug complications when EHF-therapy is included in the complex treatment of lymphomas.

Литература

1. Антиоксиданты — место в онкологии / Е.Р. Немцова, Т.В. Сергеева, О.А. Безбородова, Р.И. Якубовская // Росс. онкол. журнал. — 2003. — № 5. — С. 48-53.

2. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте / Е.Б. Бурлакова, А.В. Алексеев, Е.М. Молочкина и др. — М., 1975. — 214 с.

3. Бурлакова Е.Б. Антиоксиданты в химиотерапии опухолей / Е.Б. Бурлакова, Н.П. Пальмина // *Вопр. онкол.* — 1990. — Т. 36. — № 10. — С. 1155-1162.
4. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. — М., 1972. — 252 с.
5. Действие радиоволн миллиметрового диапазона на нормальные ткани и злокачественные новообразования / Л.А. Севастьянова, М.Б. Голант, Э.С. Зубенкова и др. // *Применение миллиметрового излучения низкой интенсивности в биологии и медицине: Сб. науч. работ.* — М., 1985. — С. 6-20.
6. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. Ч. 2. Определение биоцидности лейкоцитов / Д.Н. Маянский, Д.Д. Цырендоржиев, О.П. Макарова и др. // *Метод. рекомендации.* — Новосибирск, 1996. — 47 с.
7. Журавлев А.И. Сверхслабое свечение сыворотки крови и его значение в комплексной диагностике / А.И. Журавлев, А.И. Журавлева. — М., 1975. — 185 с.
8. Лосева М.И. Печень при гемобластозах / М.И. Лосева, Т.И. Поспелова. — Новосибирск, 1999. — 413 с.
9. Микичур Н.И. Микрометод определения различных форм токоферола для оценки компенсаторных и патологических состояний организма / Н.И. Микичур, И.Д. Сафронов // *Проблемы оценки и прогнозирования функциональных состояний организма в прикладной физиологии.* — Фрунзе, 1988. — С. 238-240.
10. Окислительные процессы и опухолевый рост / И.Н. Димант, Р.К. Шарипов, Н.К. Муратходжаев и др. — Ташкент, 1992. — 156 с.
11. Теппоне М.В. Крайне высокочастотная (КВЧ) терапия в онкологии / М.В. Теппоне, Р.С. Авакян // *Миллиметровые волны в биологии и медицине.* — 2003. — № 1 (29). — С. 3-19.
12. Хемилюминесценция крови в экспериментальной и клинической онкологии / Я.И. Серкиз, Е.Е. Чеботарева, В.А. Барабой и др. — Киев, 1984. — 184 с.
13. Allen R.C. Chemiluminescence from eukaryotic and prokaryotic cells: reducing potential and oxygen requirements / R.C. Aleck // *Photochem. and Photobiol.* — 1979. — Vol. 30. — № 2. — P. 157-163.
14. Essential fatty acid deficiency and mitochondrial function / R.S. Staucliff, M.A. Williams, K. Utsumi, L. Packer // *Arch. Biochem. And Biophys.* — 1969. — Vol. 131. — P. 629-642.
15. Halliwell B. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge // *Biochem. J.* — 1984. — Vol. 219. — P. 1-14.
16. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis / Y. Sun // *Free Radical Biol. and Med.* — 1990. — Vol. 8. — P. 583-599.
17. Wayner D.D.M. Radical trapping antioxidants in vitro and in vivo / D.D.M. Wayner // *Bioelectrochem. and Bioenerg.* — 1987. — Vol. 18. — № 1-3. — P. 219-229.