© Коллектив авторов, 2016
УДК 616.62-006.6:[615.277.3+615.849.11]:612.12
DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11123>
ISSN 2073-8137

ИЗУЧЕНИЕ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

И. А. Горошинская, А. Н. Шевченко, Е. В. Филатова, Л. А. Немашкалова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
Ростов-на-Дону, Россия

STUDY OF ACUTE PHASE PROTEINS IN THE TREATMENT OF THE PATIENTS WITH NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

Goroshinskaja I. A., Shevchenko A. N., Filatova E. V., Nemashkalova L. A.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Целью работы явилось изучение содержания С-реактивного белка (С-РБ), гаптоглобина и церулоплазмينا в крови больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (МНРМП) до начала лечения и после адъювантной внутривезикулярной химиотерапии гемцитабином в сочетании со сканирующим электромагнитным полем (СК МП). Содержание белков острой фазы и оксидазная активность церулоплазмينا проанализированы при лечении 60 больных МНРМП с использованием СК МП (основная группа) и без его использования (контрольная группа) в сопоставлении с показателями у лиц без онкопатологии. До начала лечения для больных МНРМП был характерен повышенный уровень белков острой фазы: С-РБ в 5,7 раза и гаптоглобина на 60 %. После лечения в основной группе наблюдались нормализация уровня С-РБ, снижение содержания гаптоглобина и увеличение концентрации и оксидазной активности церулоплазмينا. Для больных контрольной группы характерно лишь снижение уровня С-РБ – менее выраженное, чем в основной группе. Данные свидетельствуют о купировании воспалительного компонента, увеличении антиоксидантного потенциала крови под влиянием СК МП, согласуются с клинической эффективностью разработанного способа лечения МНРМП, а также подтверждают информативность С-РБ в качестве дополнительного общедоступного критерия состояния онкоурологических больных.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, С-реактивный белок, гаптоглобин, церулоплазмин, электромагнитные поля

The purpose of the study was to analyze the levels of C-reactive protein (CRP), haptoglobin (HG) and ceruloplasmin (CP) in blood of patients with non-muscle invasive bladder cancer (BC) before treatment and after adjuvant intravesical gemcitabine chemotherapy (CT) accompanied by the simultaneous action of a local electromagnetic field (MF). The content of acute phase proteins and ceruloplasmin oxidase activity were analyzed in the treatment of 60 BC patients with the use of CT MF (main group) and without it (control group) in comparison with indicators of patients without cancer pathology. Before treatment, patients with BC were characterized by elevated levels of acute phase proteins: CRP by 5.7 times and HG by 60%. After completion of CT normalization of CRP, decrease in HG content, increased CP content and its oxidase activity were revealed. Patients in the control group were characterized by a decrease in the level of CRP, which was significantly less pronounced than in the main group. The data indicate a decrease in the inflammatory component, increase of the blood antioxidant potential under the influence of scanning electromagnetic effects and are consistent with the clinical efficacy of this method for treating bladder cancer, as well as confirm the information content of the definition of CRP as an additional test of oncology patients state.

Keywords: non-muscle invasive bladder cancer, C-reactive protein, haptoglobin, ceruloplasmin, scanning magnetic field

Рак мочевого пузыря (РМП) находится на девятом месте по распространенности среди всех злокачественных новообразований, занимает лидирующую позицию (70 %) среди опухолей мочевыделительного тракта, ему принадлежит второе место среди причин смертности от всех злокачественных урогенитальных опухолей. Заболеваемость РМП в России составляет 9,98 на 100 000 населения по данным за 2013 год, что составило прирост в 15,86 % с 2003 по 2013 год. На момент постановки диагноза у 70–85 % боль-

ных выявляется рак мочевого пузыря без инвазии мышечной оболочки (мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, МНРМП) (pTa, pT1).

Основной метод хирургического лечения МНРМП – трансуретральная резекция (ТУР). Особенностью течения МНРМП после ТУР является высокая частота рецидивов (до 80 %) и склонность к прогрессированию заболевания (до 20 %). Почти у 50 % пациентов рецидив развивается в первые 2 года после операции. Основные причины такого высокого показателя рецидивирования – диффузный характер нео-

пластических изменений уротелия, наличие рака in situ (CIS), возможность имплантации опухолевых клеток во время операции. Для улучшения результатов лечения МНРМП широко применяется адьювантная внутривенная химиотерапия (ВПХТ) и иммунотерапия. Одним из перспективных препаратов для ВПХТ при МНРМП является гемцитабин – противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов. Развитие технологии электромагнитных воздействий позволяет повысить проницаемость тканей мочевого пузыря для химиопрепарата и увеличить биодоступность гемцитабина в клетки опухоли [11].

Белки острой фазы являются важными скрининг-тестами состояния организма и течения патологического процесса. Наиболее изучен С-реактивный белок (С-РБ), отражающий острую фазу синдрома системного воспалительного ответа, вызванного «замусориванием» межклеточной среды эндогенными инициаторами воспаления, что происходит при всех наиболее распространенных в популяции человека заболеваниях [9]. Относительно участия этого белка в онкогенезе единого мнения не существует. Во многих работах увеличение содержания С-РБ связывают с повышенным риском заболевания и плохим прогнозом при многих солидных опухолях, включая опухоли эндометрия, шейки матки, легкого, простаты, желудка и колоректальный рак [12, 13, 18]. Гаптоглобину придают большое значение в стимуляции неоангиогенеза, злокачественной пролиферации и иммуносупрессии опухолевых клеток [16]. Особый интерес представляет церулоплазмин, отличающийся полифункциональностью. Он играет ключевую роль в транспорте меди и обмене железа, является основным белковым антиоксидантом плазмы крови, занимающим особое положение: его защитная функция многогранна и связана, в первую очередь, со способностью ингибировать активные кислородные метаболиты [6, 14].

Целью данной работы явилось изучение содержания белков острой фазы: С-реактивного белка, гаптоглобина и церулоплазмينا в крови больных МНРМП до начала лечения и после адьювантной ВПХТ в сочетании со сканирующим электромагнитным полем (СК МП).

Материал и методы. В исследование включены 60 больных МНРМП, которые вошли в группу промежуточного риска развития рецидива и прогрессирования заболевания. Все пациенты получали адьювантную ВПХТ через уретральный катетер: 2000 мг растворенного в 50 мл физиологического раствора гемцитабина (в концентрации 40 мг/мл), одно введение в неделю, всего шесть введений.

В основной группе больных (n=30) одновременно с ВПХТ воздействовали на область проекции мочевого пузыря СК МП индукцией 10 мТл со сканирующим частоты сигнала от 1 до 150 Гц, экспозицией 10 минут. Генератором электромагнитного сигнала служил отечественный магнитотерапевтический прибор «Градиент-4М» со встроенной микропроцессорной техникой. Между парными индукторами СК МП устанавливали индуктор, создающий постоянное магнитное поле (ПМП) 20 мТл. После окончания процедуры пациент продолжал экспозицию подвергнутого воздействию магнитного поля раствора химиопрепарата, лежа на спине, животе, левом и правом боку по 15 минут, всего 60 минут. У пациентов контрольной группы ВПХТ не сопровождалась воздействием СК МП. Группу сравнения составили 25 лиц обоего пола без онкопатологии (доноры).

Материалом исследования служила плазма крови больных МНРМП и лиц без онкопатологии. Забор крови производили из локтевой вены в утреннее время, натощак. Кровь собирали в стеклянные пробирки, содержащие раствор гепарина (1000 ЕД/мл) из рас-

чета 0,05 мл раствора на 1 мл крови, после чего центрифугировали 20 мин при 1500 об/мин. Содержание С-реактивного белка, гаптоглобина и церулоплазмينا определяли на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 (Roche) унифицированными методиками с использованием наборов реактивов, поставляемых фирмой «Roche». Оксидазную активность церулоплазмينا определяли колориметрическим методом, основанным на окислении п-фенилендиамина церулоплазмином [4]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.0». Для оценки уровня значимости различий использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Содержание С-РБ, гаптоглобина, церулоплазмينا и его активность в плазме крови больных МНРМП до начала лечения и после его завершения в основной и в контрольной группах представлены в таблице.

До начала лечения у всех больных, вошедших в исследование, уровень С-РБ был выше средних значений в группе доноров – почти в 6 раз, а содержание гаптоглобина – на 57–60 %. После окончания лечения в основной группе содержание С-РБ снизилось на 81,7 % (в 5,5 раз) и статистически значимо не отличалось от значения в группе без онкопатологии, а в контрольной группе – на 58,7 % (в 2,4 раза), оставаясь повышенным на 133,7 %. Содержание гаптоглобина снизилось только в основной группе на 11,3 % и оставалось выше нормы в обеих группах: на 42,1 % в основной и на 58,5 % – в контрольной.

Содержание церулоплазмينا у всех исследуемых больных до начала лечения было в пределах нормы, в то время как оксидазная активность этого белка статистически значимо (в среднем на 25 %) превышала значение в группе лиц без онкопатологии. После завершения лечения содержание и оксидазная активность церулоплазмينا у пациентов основной группы увеличились на 15,5 и 32,7 % и превышали значения, характерные для лиц без онкопатологии, на 19,8 и 61,7 % соответственно. У больных контрольной группы не было выявлено статистически значимого изменения содержания и активности церулоплазмينا относительно фоновых значений. При этом в контрольной группе содержание С-РБ и гаптоглобина было статистически значимо ($p < 0,05$ – $0,001$) выше, а активность церулоплазмينا – ниже, чем в группе с дополнительным воздействием СК МП при проведении ВПХТ гемцитабином (табл.).

При анализе биохимических показателей было необходимо учитывать наличие у больных сопутствующих заболеваний. Так, у б-ной Л. с ревматоидным артритом после окончания лечения имело место характерное для воспалительного процесса 5-кратное увеличение С-РБ и повышенный уровень гаптоглобина.

Церулоплазмин, хотя и относится к белкам острой фазы, является основным белковым антиоксидантом плазмы крови, обладающим выраженной супероксид-устраняющей активностью. Выявленное увеличение его антиоксидантной активности может играть важную роль в регуляции свободнорадикальных процессов у больных МНРМП. Увеличение активности церулоплазмينا у больных РМП показано и в других исследованиях [19]. Данный белок рассматривается в последнее время как один из факторов нейроэндокринной регуляции и естественной защиты организма при стрессовых ситуациях, воспалительных процессах, токсических повреждениях органов и тканей и как белок острой фазы воспаления [1].

Таблица

Содержание С-реактивного белка, гаптоглобина, активность и содержание церулоплазмينا в плазме крови больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря в процессе лечения

Группы больных	С-РБ, мг/л	Гаптоглобин, г/л	Церулоплазмин, г/л	Активность церулоплазмينا, мкМ/л
До лечения основная группа (n=30)	9,583±1,523 P<0,0001	1,883±0,054 P<0,000001	0,304±0,007	1,479±0,07 P<0,01
До лечения контрольная группа (n=30)	9,461±1,92 P<0,0001	1,923±0,091 P<0,0001	0,311±0,012	1,523±0,094 P<0,01
Основная группа после ТУР + ВПХТ + СК МП (n=30)	1,753±0,148 P _ф <0,00001	1,705±0,029 P<0,000001 P _ф <0,01	0,351±0,008 P<0,01 P _ф <0,0001	1,963±0,050 P<0,000001 P _ф =0,000001
Контрольная группа после ТУР + ВПХТ (n=30)	3,912±0,384 P<0,0001 P _ф <0,05 P ₁ <0,001	1,902±0,077 P<0,001 P ₁ <0,05	0,322±0,022	1,72±0,082 P=0,001 P ₁ <0,05
Доноры (без онкопатологии) (n=25)	1,674±0,159	1,200±0,083	0,293±0,019	1,214±0,056

Примечание: P – уровень статистической значимости различий относительно группы доноров; P_ф – уровень статистической значимости различий относительно значений до лечения; P₁ – уровень статистической значимости различий между основной и контрольной группами. Значения p приведены только для статистически значимых изменений.

Наиболее выраженные изменения в ходе лечения больных МНРМП были характерны для С-РБ. Высказано предположение, что увеличение содержания этого белка может быть обусловлено переходом на более эволюционно древний путь энергообеспечения при опухолевом росте. При этом С-РБ осуществляет транспорт жирных кислот не ко всем клеткам организма, а только к клеткам рыхлой соединительной ткани в области воспаления, индуцированного опухолевыми клетками, для удовлетворения возросших потребностей в энергии и как пластический материал при формировании новых структур [9].

Согласно полученным в нашем институте данным, повышение уровня острофазных белков С-РБ, гаптоглобина, а также антитрипсина и миоглобина имело место у больных саркомой мягких тканей и было наиболее высоким при метастазировании и рецидивировании процесса [2]. Повышение содержания церулоплазмينا и гаптоглобина происходило при рецидивировании рака яичников и рака вульвы [7, 8]. Нормализация содержания С-РБ и гаптоглобина у больных саркомой мягких тканей наблюдалась при эффективном противоопухолевом лечении [2]. У больных раком вульвы, находившихся в длительной ремиссии, содержание и активность церулоплазмينا не отличались от значений у здоровых [3].

Исходя из полученных данных, свидетельствующих о резком увеличении содержания белков острой фазы (С-РБ и гаптоглобина) у больных МНРМП до начала лечения, как и при опухолях многих других локализаций, имеет место развитие системного

воспалительного ответа. Это способствует опухолевому росту и прогрессии злокачественного процесса [10, 17]. После завершения лечения были выявлены изменения данных показателей в сторону нормализации, значительно более выраженные в основной группе. Это согласуется с клинической эффективностью применения у больных МНРМП адьювантной ВПХТ гемцитабином в сочетании со СК МП, позволяющей улучшить показатели 2-летней безрецидивной выживаемости до 94 % и увеличить в два раза латентный период развития рецидива заболевания.

Проведение масштабных мета-анализов результатов 43 и 44 независимых исследований, опубликованных в 2001–2014 годах и содержащихся в международных базах данных (Medline, Scopus, the Cochrane Library, PubMed, EMBASE), показало статистически значимое снижение выживаемости онкоурологических больных с высоким содержанием С-РБ, в том числе

при карциноме почек, раке простаты и раке мочевого пузыря [15, 20]. Полученные данные при МНРМП подтверждают прогностическую значимость уровня С-РБ в крови больных с онкоурологической патологией. Данный показатель может быть включен в диагностический комплекс для раннего скрининга рецидивирования МНРМП и использован для оптимизации организационных форм профилактики злокачественных новообразований [5].

Заключение. После завершения адьювантной внутривезикулярной химиотерапии гемцитабином у больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря выявлено статистически значимое снижение С-реактивного белка в обеих группах. Включение в схему лечения локального воздействия сканирующим магнитным полем, проводимого одновременно с внутривезикулярной химиотерапией, способствовало более выраженным изменениям: наблюдалась нормализация содержания С-РБ, статистически значимое снижение содержания гаптоглобина и увеличение как содержания, так и окислительной активности церулоплазмينا, что не происходило у больных контрольной группы. Выявленная динамика изменения уровня белков плазмы крови свидетельствует о купировании характерного для опухолевого роста воспалительного компонента и об увеличении антиоксидантного потенциала крови под влиянием сканирующего электромагнитного воздействия. Представленные в работе данные подтверждают информативность определения С-РБ в качестве дополнительного общедоступного критерия состояния больных раком мочевого пузыря.

Литература

1. Ващенко, В. И. Церулоплазмин – от метаболита до лекарственного средства / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващенко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, № 3. – С. 1254–1269.
2. Горошинская, И. А. Информативность некоторых биохимических показателей в крови больных саркомой мягких тканей на этапах динамического наблюдения / И. А. Горошинская, Л. Н. Ващенко, С. А. Ма-

шурова, Е. В. Шалашная // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 18–22.

3. Горошинская, И. А. Интенсивность окислительных процессов и состояние антиоксидантной системы в крови больных раком вульвы с различной длительностью ремиссии / И. А. Горошинская, Г. А. Неродо, Е. И. Сурикова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4. – С. 53–56.

4. Камышников, В. С. Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышников. – 6-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 736 с.
5. Кит, О. И. Современные пути оптимизации организационных форм профилактики злокачественных новообразований / О. И. Кит, М. Н. Дурицкий, Т. В. Шелякина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20467> (дата обращения: 10.03.2016).
6. Меньщикова, Е. Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
7. Неродо, Г. А. Исследование состояния перекисного окисления липидов у больных раком вульвы / Г. А. Неродо, И. А. Горошинская, В. А. Иванова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 8 (Ч. 3). – С. 62–66.
8. Сурикова, Е. И. Диагностическое значение определения уровня гаптоглобина и активности церулоплазмينا у больных раком яичников / Е. И. Сурикова, И. А. Горошинская, Н. А. Максимова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 29–33.
9. Титов, В. Н. Диагностическое значение определения содержания фосфолипазы A₂ в липопротеинах плазмы крови и функциональные связи с С-реактивным белком / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 8. – С. 3–16.
10. Шварцбург, П. М. Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции / П. М. Шварцбург // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 137–144.
11. Шихлярова, А. И. Некоторые биофизические механизмы оптимизации внутривезикулярной химиотерапии рака мочевого пузыря при воздействии сканирующего магнитного поля / А. И. Шихлярова, О. В. Тарнопольская, А. Н. Шевченко [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 10. – С. 32–36.
12. Allin, K. H. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer / K. H. Allin, B. G. Nordestgaard // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2011. – Vol. 48, № 4. – P. 155–170. doi: 10.3109/10408363.2011.599831
13. Aref, H. CRP evaluation in non-small cell lung cancer / H. Aref, S. Refaat // Egypt. J. Chest Dis. Tuberculosis. – 2014. – Vol. 63. – P. 717–722.
14. Arner, E. Ceruloplasmin is a novel adipokine which is overexpressed in adipose tissue of obese subjects and in obesity-associated cancer cells / E. Arner, A. R. Forrest, A. Ehrlund [et al.] // Published: Marh 27, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0080274
15. Dai, J. Prognostic significance of C-reactive protein in urological cancers: a systematic review and meta-analysis / J. Dai, K. Tang, W. Xiao [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2014. – Vol. 15, № 8. – P. 3369–3375.
16. Pirinççi, N. Haptoglobin levels in turkish patients with bladder cancer and its association with clinicopathological features / N. Pirinççi, I. Geçit, M. Güneş [et al.] // Asian Pacific. J. Cancer Prev. – 2012. – Vol. 13, № 12. – P. 6063–6066. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.12.6063
17. Saito, K. Role of C-reactive protein in urological cancers: a useful biomarker for predicting outcomes / K. Saito, K. Kihara // Int. J. Urol. – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 161–171. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03121.x. Epub 2012 Aug 16.
18. Wang, C. S. C-reactive protein and malignancy: clinicopathological association and therapeutic implication / C. S. Wang, C. F. Sun // Chang. Gung. Med. J. – 2009. – Vol. 32. – P. 47–82.
19. Zainal, I. G. Study of some antioxidants in plasma of patients with bladder cancer / I. G. Zainal, M. AL-Dori, A. N. M. Abdul // Eng. Tech. J. – 2009. – Vol. 27, № 4. – P. 751–758.
20. Zhou, L. Prognostic role of C-reactive protein in urological cancers: a meta-analysis. / L. Zhou, X. Cai, Q. Liu [et al.] // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 12733. Published online 2015 Aug 3. doi: 10.1038/srep12733
10. Shvarcburd P. M. *Voprosy onkologii. – Questions of Oncology.* 2006;52(2):137-144.
11. Shihljjarova A. I., Tarnopol'skaja O. V., Shevchenko A. N., Filatova E. V., Kurkina T. A., Seleznev S. G., Shvyrev D. A., Homutenko I. A., Tarakanov M. V. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. – Int. J. Appl. Basic Res.* 2014;10:32-36.
12. Allin K. H., Nordestgaard B. G. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2011;48(4):155-170. doi: 10.3109/10408363.2011.599831
13. Aref H., Refaat S. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2014;63:717-722.
14. Arner E., Forrest A. R. R., Ehrlund A., Mejhert N., Itoh M., Kawaji H., Lassmann T., Laurencikiene Ju., Rydén M., Arner P. Published; 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0080274
15. Dai J., Tang K., Xiao W., Yu G., Zeng J., Li W., Zhang Y. Q., Xu H., Chen Z. Q., Ye Z. Q. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014;15(8):3369-3375.
16. Pirinççi N., Geçit I., Güneş M., Kemik A. S., Yüksel M. B., Kaba M., Ceylan K., Aslan M. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2012;13(12):6063-6066. doi: 10.7314/APJCP.2012.13.12.6063
17. Saito K., Kihara K. *Int. J. Urol.* 2013;20(2):161-171. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03121.x. Epub 2012 Aug 16.
18. Wang C. S., Sun C. F. *Chang Gung Med. J.* 2009;32:471-482.
19. Zainal I. G., AL-Dori M., Abdul A.-N. M. *Eng. & Tech. Journal.* 2009;27(4):751-758.
20. Zhou L., Cai X., Liu Q., Jian Z. Y., Li H., Wanga K. J. *Sci Rep.* 2015;5:12733. Published online 2015 Aug 3. doi: 10.1038/srep12733

References

Сведения об авторах:

Горошинская Ирина Александровна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей; тел.: (863)2001000(481), 89281757704; e-mail: iagor17@mail.ru

Шевченко Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения онкоурологии; тел.: (863)2001000(430), 89185547755; e-mail: alexshew@mail.ru

Филатова Елена Валерьевна, младший научный сотрудник, врач-онколог отделения онкоурологии; тел.: (863)2001000(431), 89604579741; e-mail: lenafeel@mail.ru

Немашкалова Людмила Анатольевна, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей; тел.: (863)2001000(482), 89185197746; e-mail: rnioi.biochem@gmail.com

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.314.17-008.1

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11124>

ISSN – 2073-8137

ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ НИОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ДОКСОРУБИЦИНА

И. А. Базиков, Э. В. Бейер, А. Н. Мальцев, Е. А. Гоптарева, Н. И. Малинина, В. С. Боташева, В. И. Королькова

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

STUDY OF HEPATOTOXICITY OF NIOSOMAL FORM OF DOXORUBICIN

Bazikov I. A., Beyer E. V., Maltsev A. N., Goptareva E. A., Malinina N. I., Botasheva V. S., Korolkova V. I.

Stavropol State Medical University, Russia

Исследование хронической токсичности ниосомальной формы доксорубицина при его системном применении в максимальной дозе 2,6 мг/кг оказывало умеренное гепатотоксическое действие, что проявлялось в цитолитическом синдроме и нарушении показателей гемопоэза и гемостаза. Снижение дозы ниосомального доксорубицина до 1,6–2,0 мг/кг не вызывало изменений гематологических, биохимических и патоморфологических показателей лабораторных животных.

Ключевые слова: ниосомы, доксорубин, гепатотоксическое действие, цитолитический синдром

The study of chronic toxicity of the niosomal form of doxorubicin when administered systemically to a maximum dose of 2.6 mg/kg has a moderate hepatotoxicity, which was manifested in the cytolytic syndrome and in violation of hematopoiesis and hemostasis parameters. Reducing the dose of niosomal form of doxorubicin to 1.6–2.0 mg/kg did not cause changes in hematological, biochemical and pathological parameters of laboratory animals.

Keywords: niosomes, doxorubicin, hepatotoxic effects, cytolytic syndrome

Противоопухолевые препараты, уничтожая атипичные клетки, одновременно повреждают и быстро делящиеся клетки костного мозга, слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта, волосяных фолликулов. Возникновение побочных эффектов при проведении химиотерапии онкологическим больным связано со спецификой противоопухолевого эффекта препаратов, их низкой избирательностью действия, а также с необходимостью поддерживать достаточно высокую терапевтическую дозу. Выраженность побочных эффектов зависит от типа, общей и суммарной дозы препарата, а также от длительности химиотерапии.

Поражение печени, возникающее в результате приема медикаментов, является проблемой фармакотерапии. Учитывая роль печени в метаболизме хими-

ческих веществ, можно утверждать, что не существует лекарств, которые в определенных условиях не вызвали бы повреждения печени. Средства противоопухолевой химиотерапии занимают лидирующие позиции по частоте и тяжести вызываемых ими гепатотоксических реакций. В связи с этим целью данной работы явилось изучение гепатотоксичности опытного образца ниосомальной формы противоопухолевого препарата доксорубицина при его длительном применении.

Материал и методы. Исследование хронической токсичности ниосомальной формы доксорубицина проводили на белых беспородных крысах. Подбор животных в группы проводили произвольно методом «случайных чисел», используя в качестве критерия массу тела. Индивидуальные значения массы тела не отклонялись от среднего значения в группе более чем на 10 % – 200–220 г.