

# ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОЗОНОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И КОНЦЕНТРАЦИИ НЕКОТОРЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 616.08:618.19—006:612.014.464:611—018.54

Поступила 30.03.2009 г.

© **А.В. Алясова\***, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФПКВ<sup>1</sup>;  
**К.Н. Конторщикова**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФПКВ<sup>1</sup>;  
**Л.В. Коркотшвили**, к.б.н., зав. лабораторно-диагностического отдела<sup>2</sup>;  
**И.Г. Терентьев**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии ФПКВ, проректор по научной работе<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

<sup>2</sup> Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологии, Н. Новгород

English

## Influence of antitumoral treatment and ozonotherapy on the lipid peroxidation and several microelement concentration values in blood plasma of patients with a mammary gland cancer

**A.V. Alyasova**, MD, professor of the CQIF oncology chair<sup>1</sup>;

**K.N. Kontorshickova**, MD, professor, head of the CQIF clinical laboratory diagnosis chair<sup>1</sup>;

**L.V. Korkotshvilly**, c.b.s., head of the laboratory and diagnostic department;

**I.G. Terentiev**, MD, professor, head of the CQIF oncology chair, vice-rector on scientific work<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod;

<sup>2</sup> NNSRI of infantile gastroenterology of Rosmedtechnology, N. Novgorod

**The aim of investigation** is a revealing of the complex treatment and ozonized physiologic salt solution infusion influence on alterations of the lipid peroxidation values and concentrations of zinc, cuprum, ferrum in blood plasma of patients with a mammary gland cancer.

**Materials and methods.** 300 patients with a mammary gland cancer (MGC) at the age of 35—65 years with a histologically confirmed diagnosis, predominantly with the III—IV stages (73.6%) were observed. A state of a protection antioxidant system and lipid peroxidation (by the induced biochemiluminescence method with a use of the BChL-06 device), the lipoperoxidation molecular product content (by the method of ultraviolet spectroscopy and with a use of a fluorimetric method) and concentrations of zinc, cuprum, ferrum in blood plasma (with a use of the atomic and absorption spectrophotometer S-115-M1) were investigated in patients. 48 patients with the III—IV stages (the 1st group) were additionally prescribed the ozonized physiologic salt solution infusions except the antitumoral treatment, 48 patients (the 2nd group) were receiving a standard antitumoral therapy, 15 females (the 3d group) were infused a nonozonized physiologic salt solution at the background of antitumoral treatment. A domestic serial medical ozonator ph. «Quazar» (N. Novgorod) was used for receipt of ozone. The received data was treated with a use of the STADIA 4.51 statistical program package.

**Results.** It is established, that a radial therapy favored a trustworthy increase of the cuprum and ferrum content in patients at a zinc level decrease; a polychemotherapy favored a significant decrease of a zinc level and a trustworthy increase of the ferrum content. A depression of the protection antioxidant system activity and accumulation of the lipoperoxidation molecular products were simultaneously observed. The ozonotherapy addition to a standard treatment was accompanied by a free-radical oxidation process normalization, a zinc serous content increase ( $p < 0.05$ ) and a cuprum concentration decrease. The revealed alterations correlated with a general and recurrentless survival rate increase in patients of that group.

**Key words:** lipid peroxidation, microelements, ozonized physiologic salt solution, mammary gland cancer.

\* Алясова Анна Валерьевна, тел. 8-920-252-42-48; e-mail: alyasovaav68@mail.ru

Процессы свободно-радикального окисления липидов играют универсальную патогенетическую роль в механизмах возникновения и развития злокачественных новообразований. Динамическая оценка интенсивности процессов липопероксидации в биологических жидкостях больного дает возможность объективизировать ряд клинических особенностей течения заболевания и служит важным критерием целесообразности использования и индивидуализации подхода к назначению антиоксидантной терапии в составе традиционного комплексного лечения опухолей. В свою очередь, нарушения обмена микроэлементов (МЭ) сопутствуют или, в некоторых случаях, служат отправной точкой развития различных аллергических, аутоиммунных и опухолевых заболеваний [1, 2]. Целенаправленная коррекция этих звеньев гомеостаза у больных раком молочной железы (РМЖ) может положительно сказываться на результатах противоопухолевого лечения. Однако влияние инфузий озонированного физиологического раствора на изменения концентраций МЭ остается недостаточно изученным.

**Цель исследования** — выявить влияние комплексного лечения и инфузий озонированного физиологического раствора на изменения показателей перекисного окисления липидов и концентраций цинка, меди, железа в плазме крови больных раком молочной железы.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 300 больных РМЖ в возрасте 35—65 лет с гистологически подтвержденным диагнозом заболевания. Преобладали женщины с III—IV стадиями РМЖ (221 человек, 73,6%). Все пациентки получали противоопухолевое лечение, включавшее мастэктомию, лучевую терапию, циклические курсы полихимиотерапии (ПХТ). Кроме того, 48 больным с III—IV стадиями (1-я группа) дополнительно назначались инфузии озонированного физиологического раствора (ОФР) по методу, разработанному авторами (патент №2207862 от 10.07.2003 г.), 48 пациенток (2-я группа) получали стандартную противоопухолевую терапию (ПХТ), 15 женщинам (3-я группа) на фоне противоопухолевого лечения вводился неозонированный физиологический раствор. Группы были сопоставимы по стадии заболевания, размеру первичного очага, сопутствующей патологии. Контролем служили 30 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с обследованными больными.

Исследование показателей антиоксидантной системы защиты (АСЗ) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) плазмы крови осуществлялось методом индуцированной биохимиллюминесценции с помощью прибора БХЛ-06. При этом оценивались следующие показатели:  $tg\alpha$ , характеризующий скорость спада процессов свободно-радикального окисления; индекс  $I_{max}/ОЛ$ , где  $I_{max}$  (имп./с) — максимальная интенсивность свечения, показывающая потенциальную способность биологического объекта к ПОЛ, ОЛ — содержание общих липидов

в плазме крови (г/л); индекс  $S/ОЛ$ , где  $S$  — светосумма (за 30 с), отражающая содержание в плазме радикалов, соответствующих обрыву цепи свободно-радикального окисления, ее значение обратно пропорционально антиоксидантной активности пробы (Кузьмина Е.И., 1983). Определение количества ОЛ осуществлялось по методу V. Chromy (1975) с использованием диагностических наборов ф. «Lachema». Экстракцию липидов из анализируемого материала проводили методом J. Folch с соавт. (1957). Об интенсивности процессов ПОЛ также судили по накоплению в плазме крови молекулярных продуктов перексидации. Первичные продукты ПОЛ — диеновые конъюгаты (ДК) и триеновые конъюгаты (ТК) — регистрировали методом ультрафиолетовой спектроскопии при длинах волн 233 и 275 нм соответственно. Концентрацию ДК и ТК выражали в единицах оптической плотности относительно количества ОЛ. Конечные продукты ПОЛ — основания Шиффа (ОШ) — оценивали с помощью флюориметрического метода D.L. Fletcher с соавт. (1973) при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны эмиссии 420 нм. Использовался серийный «Флюориметр РФ» (Москва). Полученные результаты выражали в относительных единицах на мг общих липидов.

Для определения содержания цинка, меди, железа в плазме крови больных применялся атомно-абсорбционный спектрофотометр С-115-М1, разработанный ПСЗ «Оптон» (г. Сумы, Украина, № гос. регистрации 11296-88). В приборе была установлена спектральная лампа с длинами волн 213,9; 324,7 и 248,3 нм. Для работы использовался газ «ацетилен-воздух». Щель — 0,1. По калибровочному графику высчитывалось содержание заданных МЭ в биологических пробах. Все анализы выполнялись в динамике, на каждом этапе лечения.

Для получения озона применялся отечественный серийный медицинский озонатор ф. «Квазар» (Н. Новгород).

Полученные данные были обработаны с помощью пакета статистических программ STADIA 4.51.

**Результаты исследования.** Полученные данные до лечения свидетельствовали об интенсификации ПОЛ плазмы крови больных РМЖ. Одновременно отмечалось компенсаторное повышение активности АСЗ, однако оно в полной мере не обеспечивало способность организма тормозить реакции окисления. По данным биохимиллюминесцентного анализа, значения  $tg\alpha$ , характеризующие АСЗ, увеличивались в среднем на 31,1%, коэффициент  $S/ОЛ$  возрастал на 80,9% ( $p < 0,005$ ), индекс  $I_{max}/ОЛ$  — на 86,7%. Уровень ДК повышался относительно группы здоровых лиц на 69,4% ( $p < 0,005$ ), ТК — на 81,3%, ОШ — на 65,4% (табл. 1).

Измерение средних концентраций цинка, меди, железа в плазме крови продемонстрировало статистически значимое ( $p < 0,005$ ) снижение их содержания у больных РМЖ по сравнению со здоровыми женщинами. Средний уровень цинка у пациенток,

Таблица 1

Показатели ПОЛ и АСЗ у больных раком молочной железы и здоровых женщин (M±m)

Группы	Показатели						
	tgα	S/ОЛ, ед.	lmax/ОЛ, ед.	ДК, ед. опт. пл./мг ОЛ	ТК, ед. опт. пл./мг ОЛ	ОШ, отн. ед./мг ОЛ	ОЛ, г/л
Больные (n=300)	0,61±0,14	16,15±1,04*	2,13±0,26*	0,36±0,04*	0,16±0,05*	7,18±1,14*	1,27±0,53*
Здоровые (n=30)	0,42±0,04	2,08±0,12	0,19±0,004	0,11±0,03	0,03±0,001	2,48±0,08	5,85±0,02

\* — различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (p<0,005).

Таблица 2

Показатели ПОЛ и АСЗ у больных в зависимости от этапа противоопухолевого лечения (M±m)

Показатели	Время проведения исследования							
	пред-операционно (n=88)	после операции (n=76)	после лучевой терапии (n=70)	1-й курс (n=100)	3-й курс (n=89)	4-й курс (n=82)	5-й курс (n=80)	6-й курс (n=80)
tgα, ед.	0,47±0,09	0,52±0,08	0,31±0,02**	0,53±0,15	0,63±0,16	0,60±0,18	0,58±0,12	0,62±0,14
lmax/ОЛ, ед.	2,34±0,42**	1,85±0,29**	2,78±0,35**	2,47±0,31**	2,04±0,45**	2,49±0,29**	3,39±0,28***	3,55±0,29***
S/ОЛ, ед.	19,31±1,63**	16,16±1,26**	26,53±1,19**	19,07±1,57**	15,77±1,35**	17,69±1,58**	19,98±1,21**	23,59±1,34***
ДК, ед. опт. пл./мг ОЛ	0,45±0,06**	0,35±0,04**	0,48±0,07**	0,34±0,05**	0,38±0,06**	0,41±0,10**	0,38±0,03**	0,43±0,09**
ТК, ед. опт. пл./мг ОЛ	0,16±0,03**	0,13±0,02**	0,19±0,04**	0,12±0,03**	0,14±0,02**	0,15±0,04**	0,16±0,06**	0,16±0,05**
ОШ, отн. ед./мг ОЛ	8,67±1,11**	6,03±1,24**	11,92±1,21***	7,89±1,25**	7,52±1,48**	6,48±1,34**	9,52±1,63**	7,63±1,61**
ОЛ, г/л	1,04±0,08**	1,23±0,12**	1,39±0,33**	1,19±0,08**	1,31±0,24**	1,39±0,24**	1,16±0,18**	1,28±0,15**

\*, \*\* — различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (\* — p<0,05; \*\* — p<0,005);

\* — различия статистически значимы по сравнению с группой больных, впервые поступивших в стационар (предоперационно), p<0,05;

\* — различия статистически значимы по сравнению с группой, пришедшей на 1-й курс ПХТ, p<0,05.

страдающих РМЖ, составил 11,59±0,48 мкмоль/л (норма — 17,10±0,36 мкмоль/л), меди — 12,12±0,54 мкмоль/л (норма — 18,93±0,60 мкмоль/л), железа — 13,87±0,62 мкмоль/л (норма — 21,58±0,69 мкмоль/л).

Определенное воздействие на течение проантиоксидантных процессов в организме пациенток и содержание микроэлементов оказывала противоопухолевая терапия. В послеоперационном периоде прослеживалась тенденция к снижению индексов lmax/ОЛ и S/ОЛ и содержания молекулярных продуктов ПОЛ, но эти показатели по-прежнему превышали норму (p<0,005). Кроме того, в плазме крови больных отмечалось снижение количества железа (p<0,05), что, по-видимому, связано с повышенной утилизацией этого МЭ для синтеза гемоглобина и носит компенсаторный характер.

Лучевая терапия способствовала достоверному снижению, по сравнению с предоперационным периодом и группой здоровых женщин, значений вели-

чины tgα (табл. 2). Коэффициент S/ОЛ повышался на 27,2% (p<0,05) относительно исходного, lmax/ОЛ — на 15,8%. Различия этих величин с нормой составили 91,5 и 93,2% соответственно (p<0,005). Также прослеживались тенденции к увеличению содержания ДК и ТК, статистически значимо возрастало количество ОШ. Одновременно в плазме крови больных наблюдалось достоверное повышение концентраций меди и железа (p<0,05) и снижение уровня цинка (p<0,05) по сравнению с показателями женщин, впервые поступивших в стационар (табл. 3).

Применение ПХТ (2-я группа) сопровождалось активацией процессов липопероксидации. К моменту проведения 6-го курса лечения отмечалось достоверное возрастание величин S/ОЛ и lmax/ОЛ, прослеживалась тенденция к повышению уровня начальных продуктов ПОЛ. Количество ОШ в процессе лечения изменялось незначительно. Одновременно в плазме крови больных наблюдалось снижение

Таблица 3

Изменение содержания микроэлементов плазмы крови больных в процессе противоопухолевого лечения (M±m)

Группы больных	Цинк	Медь	Железо
Впервые поступили в стационар (n=36)	12,64±1,09***	12,16±0,82***	16,22±1,54*
После операции (n=36)	13,34±1,62**	13,29±1,11***	9,60±1,13****
Лучевая терапия (n=36)	8,91±0,76***	17,84±2,33*	20,62±1,09*
1-й курс (n=53)	12,70±0,57***	10,83±0,65***	13,36±1,46***
2-й курс (n=50)	11,72±0,54***	13,11±1,23***	12,70±1,80***
3-й курс (n=44)	9,67±0,48****	11,38±1,15***	13,66±1,52***
4-й курс (n=42)	10,39±0,47****	10,74±0,91***	16,04±1,48*
6-й курс (n=40)	10,44±0,57***	10,82±1,28**	15,17±3,18*

\*, \*\*, \*\*\* — различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой  
\* — p<0,05; \*\* — p<0,005; \*\*\* — p<0,0005;

• — различия статистически значимы по сравнению с группой больных, впервые поступивших в стационар, p<0,05;

+ — различия статистически значимы по сравнению с группой больных, обследованных перед 1-м курсом ПХТ, p<0,05.

уровня цинка. Содержание этого МЭ у лиц, поступивших на 6-й курс ПХТ, было на 15,4% меньше, чем у больных, пришедших на 1-й курс. Особенно низкая концентрация данного металла отмечалась в группе женщин, обследованных перед 3—6-м курсами лечения (p<0,05). Необходимо отметить, что на протяжении всех курсов ПХТ уровень МЭ был достоверно ниже, чем в группе контроля.

Проведение биохимического анализа у больных, получавших курсы ПХТ в сочетании с ОФР (1-я группа), выявило повышение показателя tgα после лечения в среднем на 17,1%. Отмечалось снижение индексов S/ОЛ (p<0,05) и I<sub>max</sub>/ОЛ. Уменьшалось содержание молекулярных продуктов ПОЛ: ДК — на 20,4%, ТК — на 60,0% (p<0,05), ОШ — на 24,9%.

В группе лиц, получавших только ПХТ, значение tgα снижалось относительно исходных показателей, его среднее значение после курса лечения было ниже, чем у больных, получавших ОФР (p<0,05). Однако различия показателя tgα до и после лечения во 2-й группе оказались не достоверны. По-видимому, это можно объяснить включением в схемы ПХТ глюкокортикоидных препаратов, исполняющих роль перехватчиков свободных радикалов, но не связанных с увеличением ресурсов эндогенных антиоксидантов. Подтверждением тому являлось повышение индексов S/ОЛ и I<sub>max</sub>/ОЛ после курса лечения на 17,2 и 30,9% соответственно, причем величина коэффициента S/ОЛ достоверно отличалась от соответствующего

значения в 1-й группе. Окончание лечения сопровождалось снижением количества ДК на 11,9%. Средняя концентрация ТК оставалась стабильной и была выше, чем у лиц, получавших ОФР (p<0,05). Содержание ОШ возрастало на 10,7%.

Применение неозонированного физиологического раствора на фоне ПХТ сопровождалось тенденцией к уменьшению показателя tgα, индексов S/ОЛ, I<sub>max</sub>/ОЛ, содержания молекулярных продуктов ПОЛ.

Исследование содержания МЭ плазмы крови больных, получавших курсы ПХТ в сочетании с ОФР, показало, что по окончании лечения сывороточная концентрация цинка увеличивалась на 11,4% (p<0,05), уровень меди снижался на 14,1%, а содержание железа имело тенденцию к увеличению. У больных, получавших только ПХТ, наблюдалось достоверное увеличение уровня железа, превышающее его содержание в 1-й группе (p<0,05), и прослеживалась тенденция к повышению концентрации меди. Содержание этого МЭ во 2-й группе после курса лечения было значительно выше (p<0,05), чем в 1-й группе.

В биохимическом анализе крови женщин, получавших неозонированный физиологический раствор, содержание цинка и меди достоверно не изменялось, а концентрация железа возрастала на 38,6% (p<0,05).

**Обсуждение.** Результаты исследований свидетельствуют о том, что у больных РМЖ наблюдаются значительные сдвиги проантиоксидантного состояния, выражающиеся в интенсификации про-

цессов свободно-радикального окисления на фоне повышения активности антиоксидантной системы защиты, недостаточного, однако, чтобы полностью компенсировать возросший уровень липопероксидации. Развитие рака молочной железы сопровождается значительными изменениями концентраций цинка, меди, железа. Дефицит этих МЭ, по-видимому, не сопутствует заболеванию, а является одним из патогенетических механизмов опухолевого роста. Подобное заключение основывается на важной роли металлов в процессах пролиферации, дифференцировки, апоптоза опухолевых и нормальных клеток, их регулирующем влиянии на функции иммунной и антиоксидантной систем. Действие МЭ во всех перечисленных процессах реализуется за счет их участия в составе активных центров ферментов, индуцирования синтеза металлотионеинов и металлопротеиназ, выполнения кофакторных функций в многочисленных нуклеопротеинах, транскрипционных факторах, онкобелках [2—5]. В свою очередь, малигнизированные клетки перестраивают метаболизм эссенциальных МЭ таким образом, чтобы при их дефиците в нормальных тканях имело место увеличение концентрации металла в опухоли.

В послеоперационном периоде, несмотря на хирургическое удаление злокачественного новообразования, являющегося «ловушкой» биоантиоксидантов и способствующего инициации процессов ПОЛ в здоровых тканях и в плазме крови, потребности организма в веществах, контролирующих окислительный метаболизм, оставались достаточно высокими и не могли быть компенсированы только за счет собственных ресурсов АСЗ.

Проведение лучевой терапии, по данным биохимиллюминесцентного анализа, способствовало достоверному снижению показателя  $t\alpha$  и возрастанию коэффициентов S/ОЛ и  $I_{max}$ /ОЛ. На инициацию процессов ПОЛ указывали также тенденции к увеличению образования в полиненасыщенных жирных кислотах конъюгированных двойных и тройных связей. Преимущественное повышение ( $p < 0,05$ ) содержания ОШ свидетельствовало о перераспределении продуктов ПОЛ в сторону накопления более токсичных метаболитов. Таким образом, применение лучевой терапии сказывалось отрицательно на уровне компонентов АСЗ и способствовало значительному усугублению пероксидного стресса в организме больных.

Полихимиотерапия не оказывала стабилизирующего воздействия на течение свободно-радикальных реакций. Напротив, была выявлена активация процессов липопероксидации. Хотя уровень  $t\alpha$  у лиц, начинающих и заканчивающих лечение, достоверно не отличался и даже имел тенденцию к повышению перед 6-м курсом ПХТ, подобная динамика  $t\alpha$  не свидетельствовала о полноценном функционировании АСЗ, поскольку отмечалось достоверное возрастание величин S/ОЛ и  $I_{max}$ /ОЛ, указывающее на снижение способности организма тормозить реакции окисления. У больных, полу-

чавших 6-й курс ПХТ, прослеживалась тенденция к повышению уровня начальных продуктов ПОЛ.

Поддержание высокого уровня процессов липопероксидации на фоне проведения ПХТ, по-видимому, связано с появлением в плазме крови радикалов химиопрепаратов, вызывающих интенсификацию ПОЛ [6, 7]. Установлено, что доксорубин взаимодействует с молекулой ДНК, вызывая разрывы ее нитей, и приводит к образованию сшивок «ДНК—белок» только после перехода препарата в присутствии НАДФ·Н в свободно-радикальное состояние семихинонного типа [8]. Описана способность метаболитов циклофосфана, в частности акролеина, инициировать ПОЛ [9]. Свободно-радикальные процессы задействованы и в проявлении антибластомной активности цитостатиков, относящихся к группе антиметаболитов.

Исследования микроэлементного состава плазмы крови больных показали, что выполнение оперативного вмешательства приводило к снижению ( $p \leq 0,05$ ) уровня железа, проведение лучевой терапии способствовало достоверному повышению концентраций меди и железа и значимому снижению уровня цинка, а ПХТ — к существенному уменьшению уровня цинка и достоверному возрастанию содержания железа. Поскольку в основе действия лучевой и химиотерапии лежит активация ПОЛ, подобное перераспределение внутри- и внеклеточного содержания МЭ связано с изменением физико-химических свойств мембран клеток. По-видимому, ускоренный переход цинка, обладающего антиоксидантными свойствами, во внутриклеточный пул обусловлен тем, что этот МЭ является кофактором процессов репарации и регенерации клеток, а также участвует в стабилизации проницаемости клеточных мембран [10]. Увеличение концентрации меди под влиянием лучевой терапии, вероятно, направлено на индуцирование синтеза церулоплазмина, «экстраклеточной супероксиддисмутазы» и металлотионеинов, обеспечивающих элиминацию свободных радикалов. В свою очередь, повышение содержания железа связано с инициацией ПОЛ, обуславливающей повреждение генома клеток [11].

Можно предположить, что в развитии микроэлементной недостаточности под действием ПХТ играет роль не только экзогенный фактор (угнетение аппетита и малое поступление МЭ с пищей), но и эндогенные нарушения. Последние обусловлены иммунодепрессивным, миелодепрессивным, прооксидантным и другими токсическими эффектами цитостатиков, приводящими к дисрегуляции обмена металлов на уровне целостного организма и усугублению отрицательного баланса МЭ [12].

Процессы липопероксидации взаимосвязаны с микроэлементным статусом человека, поскольку многие ферменты АСЗ являются металлосодержащими. Развитие злокачественного новообразования, изменяя существующие взаимосвязи между микроэлементным обменом и метаболическими процессами, создает в организме порочный круг,

способствующий прогрессивности течения заболевания. В этих условиях нормализация или улучшение деятельности хотя бы одного из нарушенных звеньев будет способствовать восстановлению функционирования других механизмов гомеостаза. Однако более патогенетически оправданным является использование интегративных воздействий, направленных на повышение адаптационно-приспособительных возможностей организма, тем более, что традиционно применяемые для лечения этих больных оперативное вмешательство и химиолучевая терапия не способствуют нормализации показателей липопероксидации и обмена МЭ, а, напротив, обладают металлодепрессивным действием и оказывают стрессовый эффект [13].

Добавление к стандартному лечению ОФР сопровождалось снижением частоты развития побочных эффектов химиопрепаратов и повышением качества жизни больных. У этой группы женщин наблюдалось увеличение активности АСЗ. Снижение индексов S/ОЛ и Imax/ОЛ указывало на возрастание способности организма больных тормозить реакции окисления. Уменьшалось содержание молекулярных продуктов липопероксидации. Снижение содержания не подвергающихся дальнейшему окислению конечных продуктов ПОЛ обеспечивало уменьшение проявлений симптомов интоксикации. Отмеченный эффект ОФР соответствовал результатам исследований других авторов [14] и свидетельствовал о возможности компенсаторной мобилизации эндогенных антиоксидантов из депо и активации дополнительных звеньев АСЗ.

Прерывая реакции ПОЛ на начальных этапах, ОФР оказывал несомненное положительное влияние в терапии больных РМЖ, уменьшая дисрегуляцию процессов ПОЛ в бислое клеток, в том числе в мембранах форменных элементов крови, что клинически проявлялось снижением частоты развития диспептических и гематологических осложнений (анемии, лейкопении), простудных заболеваний, обострения очагов хронической инфекции после курса лечения, а также других побочных эффектов химиопрепаратов.

Использование ОФР на фоне курсов ПХТ приводило к значимому увеличению сывороточного содержания цинка ( $p < 0,05$ ) и снижению концентрации меди. По-видимому, повышение уровня цинка связано с действием ОФР, подобным глюкокортикоидному, а изменение содержания меди лежит в основе зарегистрированного после введения ОФР снижения интенсивности ПОЛ. Необходимо отметить, что в группе, получавшей ОФР, имело место статистически значимое увеличение общей и безрецидивной трехлетней выживаемости больных по сравнению с другими группами пациенток [15], что может указывать на патогенетическую значимость выявленных изменений.

Достоверное снижение концентрации меди у больных 1-й группы после курса лечения по сравнению с показателями пациенток 2-й группы свя-

зано, по-видимому, с повышением ее утилизации и увеличением синтеза цитохромоксидазы и других медьсодержащих ферментов под влиянием ОФР. Преимущественное повышение содержания железа в плазме крови пациенток 2-й и 3-й групп после курса лечения, скорее всего, обусловлено усилением преждевременного гемолиза эритроцитов на фоне ПХТ. В 1-й группе подобное явление удалось уменьшить вследствие улучшения физико-химических свойств мембран клеток крови под действием ОФР.

Таким образом, использование озонированного физиологического раствора способствует изменению состояния проантиоксидантного звена гомеостаза и концентраций микроэлементов в плазме крови больных раком молочной железы. Возможно, что перераспределение цинка, меди, железа участвует в реализации иммунокорректирующего эффекта озонотерапии и регуляции про- и антиоксидантных систем организма больных.

**Заключение.** У больных раком молочной железы наблюдается интенсификация свободно-радикального окисления на фоне функционального напряжения антиоксидантной системы защиты. Нарушения обмена микроэлементов в плазме крови больных выявляются на ранних стадиях развития заболевания и, по-видимому, имеют патогенетическое значение в процессах опухолевого роста.

Изменения состояния проантиоксидантного звена гомеостаза и содержания микроэлементов в плазме крови пациенток зависят от этапа проводимой терапии.

Включение в состав комплексной терапии озонированного физиологического раствора способствует нормализации процессов свободно-радикального окисления, что проявляется статистически значимым снижением содержания продуктов липопероксидации, достоверным повышением уровня цинка и снижением концентрации меди в плазме крови больных.

## Литература

1. *Скальный А.В.* Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). Практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов. М: 1997; 71 с.
2. *Khuri F.R.* Lung cancer chemoprevention. *Semin Surg Oncol* 2000; 18(2): 100—105.
3. *Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.* Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М: Медицина; 1991; 496 с.
4. *Жаворонков А.А., Кудрин А.В.* Микроэлементы и естественная киллерная активность. *Арх патологии* 1996; 6: 65—69.
5. *Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др.* Иммунофармакология микроэлементов. М: Изд-во КМК; 2000; 537 с.
6. *Франциянц Е.М., Орловская Л.А., Шалашная Е.В. и др.*

- др.* Изменения антиокислительного статуса крови больных неоперабельным раком желудка после проведения полихимиотерапии. Вопросы онкологии 1999; 6: 607—611.
7. *Петухов В.И.* Активные формы кислорода в прогрессировании хронического миелолейкоза: перспективы применения натуральных антиоксидантов. Тер архив 2000; 8: 64—67.
  8. *Булкина З.П.* Противоопухолевые препараты. Киев: Здоровье; 1991; 295 с.
  9. *Олейник А.В.* Влияние циклофосфана на перекисное окисление липидов. Вопросы онкологии 1985; 7: 97—101.
  10. *Ripa S., Ripa R.* Zinc and immune function. Minerva med 1995; 86(7—8): 315—318.
  11. *Vernhet L.* Differential sensitivities of MRP1-over-expressing lung tumor cells to cytotoxic metals. Toxicology 2000; 142(2): 127—134.
  12. *Иванова Е.В.* Нарушения обмена микроэлементов при действии противоопухолевых препаратов из группы фторпроизводных пиримидина. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск; 1993.
  13. *Алясова А.В.* Клинико-нейрофизиологическая и клинико-иммунологическая характеристика больных раком молочной железы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Иваново; 2004.
  14. *Масленников О.В., Андосов С.В., Болгов В.Ф.* Озонотерапия в клинической практике. Нижегородский мед журнал 2001; 1: 95—99.
  15. *Алясова А.В., Конторщикова К.Н., Новиков В.В. и др.* Закономерность изменения сывороточного уровня растворимого FAS антигена и количества FAS<sup>+</sup> мононуклеарных клеток периферической крови организма человека под действием низких терапевтических доз озона. Диплом на открытие №330 от 19.03.2007 г.