

*На правах рукописи*

**Пирмамедова Сабина Саидмагомед кызы**

**РЕДОКС- И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОК  
РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ  
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ**

**Специальность: 14.01.12 – онкология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Казань - 2021

**Работа выполнена на кафедре онкологии и лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет».**

**Научный руководитель –** Антонеева Инна Ивановна, доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:** Липатов Олег Николаевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Королева Ирина Альбертовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Реавиз».

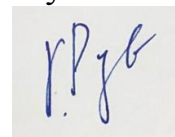
**Ведущая организация –** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится: «17»\_января\_2022 г. В часов 10:00 на заседании диссертационного совета КФУ 14.01. №01-03/676 на базе Казанского (Приволжского) Федерального Университета Российской Федерации.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского Федерального Университета г. Казань, ул. Кремлевская д. 35 и на сайте [www.kpfu.ru](http://www.kpfu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.

**Ученый секретарь диссертационного совета** Рувинская Гузель Ренадовна



## Общая характеристика работы

**Актуальность темы исследования.** Рак яичников (РЯ) занимает седьмое место в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований у женщин и пятое место среди причин смерти от всех злокачественных опухолей (Ferlay J. et al., 2018). В Российской Федерации в 2018 г. зарегистрировано 14318 новых случаев заболевания, при этом 58,5% пациенток с имели III-IV стадии по FIGO, а показатель одногодичной летальности составил 20,9% (Каприн А.Д. и др., 2019). Несмотря на доступность методов лечения, пятилетняя выживаемость при РЯ в западных странах не превышает 35-45% (Weiderpass E. et al., 2006).

Известно, что редокс-зависимые процессы, обеспечивающие в норме окислительный метаболизм, включают генерацию активных форм кислорода (АФК), перекисное окисление липидов (ПОЛ), окислительную модификацию белков (ОМБ) и антиоксидантную защиту (АОЗ). АФК при этом выступают в качестве медиатора редокс-регулируемых сигнальных путей (Дубинина Е.Е., 2006; Brieger K. et al., 2012). Установлено, что независимо от причины, вызывающей интенсификацию свободнорадикальных процессов, изменения на молекулярном уровне носят однотипный характер, в том числе разнонаправленные изменения свободнорадикальных процессов и буферной емкости АОЗ (Linnane A.W. et al., 2006). Такая ситуация рассматривается как оксидативный стресс и является патогенетическим звеном онкозаболевания (Kinnula V.L. et al., 2004; Zhang Y. et al., 2006; Hornsveld M. et al., 2016).

Проводимая химиотерапия (ХТ) еще более усиливает продукцию активных форм кислорода; в особенности это касается схем на основе препаратов платины (Nardella M.I. et al., 2019). Известно, что клетки РЯ могут приспособиться к ХТ-индуцированному оксидативному стрессу в рамках развития платинорезистентности (Kalinina E.V. et al., 2018).

Влияние ХТ на собственный противоопухолевый иммунитет организма неоднозначно. Исследования микроокружения в очагах РЯ продемонстрировали повышение локальной иммунной активности после ХТ. При этом влияние иммуногенного эффекта на общую выживаемость пациенток спорно (Gao Y. et al., 2020; Jiménez-Sánchez A. et al., 2020; van den Ende T. et al., 2020). Системная гематологическая токсичность ХТ выражается в снижении абсолютного числа нейтрофилов (Нф) и МПО- и НАДФ(Н)-зависимой генерации АФК в них (Варлан Г.В. и др., 2007). Взаимосвязи между развитием нейтропении в ходе лечения и общей выживаемостью также не установлено (Abola M.V. et al., 2014), но есть данные о прогностической значимости популяционного состава лейкоцитов крови после первичного лечения РЯ (Henriksen J.R. et al., 2020).

Согласно клиническим рекомендациям, химиотерапия при РЯ или предшествует хирургическому лечению, или проводится в послеоперационном периоде (Тюляндин С.А. и др., 2019; Яйцев С.В. и др., 2014). При этом у ряда пациенток с РЯ химиотерапия является основным методом лечения (Mizza M.R. et al., 2016). Однако лечение цитостатиками у каждой четвертой пациентки прекращают из-за развития выраженных побочных эффектов (Корман Д.Б., 2006; Королева И.А. и др., 2017). Сразу же после внутривенного введения препаратов

платины в периферической крови пациентов образуются платиновые наночастицы. При инкубации этих частиц с антрациклиновыми химиопрепаратами *in vitro* их цитотоксическая активность в отношении опухоли повышается (Zeng X. et al., 2020). Введение химиопрепаратов на аутокрови, приводит к образованию комплексов: цитостатик – белок и цитостатик – форменный элемент, что может объяснить низкую дозозависимую токсичность и выраженную противоопухолевую активность по сравнению с полихимиотерапией на традиционных растворителях (Златник Е.Ю и др., 2003; Сидоренко Ю.С., 2004).

Однако в доступной литературе мы не обнаружили данных о влиянии аутогемохимиотерапии на редокс- и цитокиновый статус пациенток с распространённым РЯ.

**Степень научной разработанности темы.** Установлено, что активация свободнорадикального окисления, усиливающаяся при нарастании опухолевой массы, лежит в основе патогенеза злокачественных новообразований (Helfinger V. et al., 2018), в том числе РЯ (Антонеева И.И. и др., 2008; Кит О.И. и др., 2014; Липатов О.Н. и др., 2020). Ход редокс-зависимых процессов, изменяется не только в опухолевой ткани, но и в циркулирующих эритроцитах (Франциянц Е.М. и др., 1995, Никифорова З.Н. и др., 2007; Антонеева И.И. и др., 2008). Предварительная инкубация химиопрепаратов с компонентами крови (аутогемохимиотерапия (АГХТ)) позволяет пролонгировать терапевтические эффекты препарата и снизить дозозависимую токсичность (Сидоренко Ю.С. и др., 2002; Бирюкова А.А., 2009; Кит О.И. и др., 2014; Skorokhod O. et al., 2007).

**Цель исследования:** изучение редокс- и цитокинового статуса, нейтрофилов пациенток с распространённым раком яичников при различных способах введения химиопрепаратов по схеме цисплатин+доксорубицин.

**Задачи исследования:**

1. Изучить влияние введения химиопрепаратов по схеме цисплатин и доксорубицин при стандартной полихимиотерапии и аутогемохимиотерапии на редокс-статус плазмы крови первичных пациенток с распространённым раком яичников.

2. Оценить редокс-статус эритроцитов периферической крови пациенток с РЯ на фоне стандартной полихимиотерапии и аутогемохимиотерапии по схеме цисплатин+доксорубицин.

3. Исследовать активность кислородзависимых метаболических процессов в нейтрофилах периферической крови при стандартной полихимиотерапии и аутогемохимиотерапии по схеме цисплатин+доксорубицин у пациенток с распространённым раком яичников.

4. Изучить влияние неоадьювантной стандартной полихимиотерапии и аутогемохимиотерапии на цитокиновый статус периферической крови пациенток с раком яичников.

5. Сравнить показатели качества жизни, токсичность режима цисплатин+доксорубицин и безрецидивную выживаемость пациенток с раком яичников при использовании полихимиотерапии и аутогемохимиотерапии.

**Научная новизна.** Впервые проведена оценка влияния неoadъювантной полихимиотерапии по схеме цисплатин+доксорубицин на редокс-статус плазмы крови, эритроцитов и нейтрофилов пациенток с распространённым РЯ.

Полученные результаты показали возможность избежать возникновения оксидативного стресса в плазме крови при использовании аутогемохимиотерапии по схеме цисплатин+доксорубицин у пациенток с распространённым раком яичников.

Впервые установлено, что нарушение агрегационной, сорбционной и газотранспортной функций циркулирующих эритроцитов на фоне традиционного внутривенного введения химиопрепаратов по схеме цисплатин+доксорубицин связано с накоплением в эритроцитах продуктов окислительного модификации белков.

Впервые показано, что использование метода аутогемохимиотерапии по схеме цисплатин+доксорубицин позволяет пациенткам с распространённым раком яичников сохранить показатели кислородзависимой бактерицидности нейтрофилов циркулирующей крови в пределах коридора показателей до начала лечения.

Впервые установлено, что показатели уровней сывороточных цитокинов интерлейкин 10, 18 и 6 могут быть использованы для прогнозирования ответа опухоли на неoadъювантную химиотерапию по схеме цисплатин+доксорубицин у пациенток с распространённым раком яичников.

**Теоретическая и практическая значимость.** Результаты данного исследования могут быть применены в целях улучшения результатов химиотерапии по схеме цисплатин+доксорубицин у пациенток с распространённым РЯ.

Полученные новые данные о редокс-статусе плазмы крови, эритроцитов и нейтрофилов у пациенток с РЯ на фоне различных способов введения платиносодержащих химиопрепаратов могут быть использованы при разработке схем лечения пациенток с распространённым РЯ, а также при планировании фундаментальных исследований по поиску новых терапевтических агентов.

**Методология и методы исследования.** Методологическая часть исследования включает в себя совокупность методов, характеризующих эмпирические и теоретические уровни познания. Теоретические методы основаны на изучение научной литературы, публикаций по проблеме распространённого рака яичников, системно-структурной организации исследования, а также сравнительно-сопоставительный анализ. Эмпирические методы включают в себя метод экспертных оценок и динамического измерения, метод описания и перевода полученных результатов в таблицы и диаграммы.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Полихимиотерапия по схеме AP у пациенток с распространённым РЯ индуцирует радикалообразование и изменяет уже нарушенный опухолевым процессом гомеостаз в организме. При этом на фоне ПХТ разнонаправленная динамика компонентов системы ПОЛ-АО в плазме крови позволяет предполагать возникновение оксидативного стресса; на фоне АГХТ система ПОЛ-АО переходит на более высокий уровень функционирования.

2. Накопление продуктов ОМБ в эритроцитах периферической крови пациенток с РЯ на фоне традиционного внутривенного введения химиопрепаратов по схеме АР способствует нарушению агрегационной и сорбционной способности, а также газотранспортной функции эритроцитов.

3. ПХТ по схеме АР резко и значительно снижает на 14-й день первого и второго курсов абсолютное и относительное количество циркулирующих Нф и их кислородзависимую активность. На фоне АГХТ количество Нф снижалось только на 14-й день 2-го курса при сохранении в них исходной кислородзависимой активности.

4. Показатели уровней цитокинов у пациенток с распространенным РЯ разнонаправленно изменяются в зависимости от способа введения химиопрепаратов. На фоне ПХТ происходило дальнейшее снижение уровней провоспалительных IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и возрастание уровней противовоспалительных IL-10, IL-18 относительно контроля. На фоне АГХТ уровни IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  восстанавливались до контрольных показателей, IL-6, IL-18 – не изменялись по сравнению с уровнем до начала лечения. Уровень IL-10, изначально повышенный у пациенток с РЯ в сравнении с контролем, снижался.

5. Использование АГХТ по схеме АР по сравнению с традиционным внутривенным введением химиопрепаратов у пациенток с распространенным РЯ улучшает качество жизни, снижает токсичность режима АР и повышает безрецидивную выживаемость в среднем на 4 месяца.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Достоверность полученных результатов основывается на достаточном объеме клинического материала, высоком методологическом уровне исследований: клинических, биохимических, иммунологических, морфологических. Статистическая обработка полученных результатов (непараметрические критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, коэффициент корреляции Спирмана) подтверждает их обоснованность.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения диссертации были обсуждены и доложены на: Российском онкогинекологическом форуме с международным участием «Инновации в онкогинекологии» «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2014); Всероссийских конференциях молодых ученых-онкологов, посвященных памяти академика РАМН Н.В. Васильева (Томск, 2016, 2017); форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 2014); IX научно-практической конференции «Модниковские чтения» «Медико-биологические проблемы онкологии» (Ульяновск, 2016, 2018); IX съезде онкологов России (Уфа, 2017); XI съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии (Казань, 2020); научных конференциях, проводимых на базе ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» (Ульяновск, 2014-2020).

Апробация диссертации состоялась на заседании сотрудников кафедры онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» ИМЭиФК Министерства образования и науки Российской Федерации от 12.05.2020 г., протокол №8.



**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в практическую деятельность гинекологического отделения Ульяновского областного клинического онкологического диспансера, а также в учебный процесс на кафедре онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» ИМЭиФК Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Личный вклад автора.** Автором полностью выполнена клинико-лабораторная оценка в исследовании редокс- и цитокинового статуса, а также нейтрофилов периферической крови у пациенток с распространенным раком яичников. Результаты исследований легли в основу настоящего исследования. Анализ данных литературы по теме диссертации, статистическая обработка полученных результатов исследования, написание диссертации выполнены лично автором.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** В соответствии с формулой специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки), область диссертационного исследования соответствует пункту 6 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

**Публикации.** По теме диссертационного исследования опубликовано 18 печатных работ, из которых 10 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 3 - проиндексированы в Scopus. Получен 1 патент на изобретение.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 27 таблицами. Библиографический указатель включает 116 отечественных и 116 зарубежных источника.

## **Содержание работы**

**Материал исследования.** Исследование было проведено в гинекологическом отделении ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска в период 2012-2016 годы. На проведение исследования получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» ИМЭиФК Министерства образования и науки Российской Федерации № 5 от 18.05.2016 г.

Критериями включения в исследование являлись: женщины в возрасте старше 40 лет с распространенным раком яичников III-IV стадией заболевания, подтвержденным морфологически диагнозом, письменное информированное согласие пациентки на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: возраст моложе 40 лет и старше 70 лет, беременность, лактация,

декомпенсированный сахарный диабет, декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания.

**Методология и методы исследования.** Обследовано 112 первичных пациенток с РЯ ПС-IV стадий по FIGO, находившихся на лечении в гинекологическом отделении ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер г. Ульяновска.

Больные обследовались до начала лечения, через 3 и 14 дней после первого и второго курсов ПХТ по схеме AP (цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup>). Пациенты были разделены на две группы. Больные 1-й группы (62 чел.) получали стандартную ХТ (на физ. растворе), пациенты 2-й группы (50 чел.) – АГХТ (300 мл крови из вены забирали в гемакон с 50 мл глюгицира, затем кровь распределяли в два гемакона, в каждый из которых вводили цисплатин и доксорубицин, далее в течение 40 мин при температуре 37°C осуществляли экспозицию в термостате с последующей внутривенной капельной реинфузией аутокрови с химиопрепаратами). Интервал между курсами ХТ составлял 21 день. Контрольная группа состояла из 20 женщин практически здоровых, не имевших онкозаболеваний в анамнезе.

От всех пациенток контрольной группы и группы сравнения было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, соответствующее принципам, изложенным в Хельсинкской декларации (2013).

#### **Методы исследования**

**Цитологическим методом** проводили оценку функциональной активности Нф, определяли активность МПО и долю активных Нф в спонтанном варианте НСТ-теста. Результаты выражали в виде среднего цитохимического коэффициента.

Твердофазным **иммуноферментным методом** с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест-Волга» (Россия) определяли уровни интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$  и IL-1Ra) в сыворотке крови.

#### **Биохимические методы:**

- липопероксидацию в плазме и эритроцитах крови: количество диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД), оснований Шиффа (ОШ) – определяли по И.А. Волчегорскому (1989); содержание малонового диальдегида (МДА) оценивали по Л.И. Андреевой (1988);

- для оценки ферментативного звена антиоксидантной системы в плазме и эритроцитах крови определяли активность каталазы и глутатион-S-трансферазы (ГТ) по А.И. Карпищенко (1999); содержание супероксиддисмутазы (СОД);

- окислительную модификацию белков в плазме и эритроцитах крови до и после проведения курсов ХТ оценивали по Е.Е. Дубининой (1999).

**Морфологическим методом** устанавливали ответ опухоли (лечебный патоморфоз) на проведение ПХТ и АГХТ. Оценка проводилась по трехбалльной системе оценки ответа опухоли при поздних стадиях серозной аденокарциномы яичников CRS (chemotherapy response score) (Böhm S. et al., 2015), а также по системе RECIST версия 1.1(2008).



Оценку **качества жизни** пациенток осуществляли с использованием анкеты-опросника Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC-QLQ-C30), содержащего 30 вопросов.

Также проводили **оценку токсичности** используемых методов химиотерапии по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 и оценку безрецидивной выживаемости пациенток с построением кривых Каплана-Майера и использованием лог-рангового критерия.

**Статистическая обработка результатов.** При статистической обработке данных для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро-Вилка. Для оценки достоверности различий применялся непараметрический критерий Манна-Уитни (Stava v.6.0). Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  от уровня контрольной группы. Таблицы сопряженности и анализ корреляций осуществлялся с помощью критерия, метода Пирсона.

### Результаты собственных исследований и их обсуждение

**Редокс-статус крови и цитокиновый статус пациенток с распространённым РЯ.** В результате проведенных исследований установлена активация процессов ПОЛ в плазме крови и эритроцитах пациенток с РЯ по сравнению с контролем. При этом в плазме крови пациенток с РЯ были достоверно повышены уровни всех изученных показателей за исключением ДК, а в эритроцитах – все показатели ПОЛ, кроме КД (таблица 1). Одновременное повышение активности антиоксидантных ферментов ГТ в плазме крови и ГТ и СОД в эритроцитах может свидетельствовать о переходе системы ПОЛ-АОЗ на более высокий уровень функционирования. Активность каталазы как в плазме крови, так и в эритроцитах может указывать на снижение опухолевыми клетками генерации  $H_2O_2$ . Последняя ингибирует размножение клеток. Нами установлено значимое повышение содержания продуктов ОМБ в плазме крови пациенток с распространённым РЯ по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о состоянии карбонильного стресса. Содержание продуктов ОМБ в эритроцитах колебалось в пределах коридора нормы (таблица 1). В результате проведенных исследований нами выявлено значимое увеличение абсолютного и относительного количества Нф периферической крови у пациенток с РЯ по сравнению с контролем, а также повышение активности МПО в Нф пациенток с РЯ и количества Нф, активных в спонтанном НСТ-тесте (таблица 2).

Таблица 2. - Показатели Нф периферической крови у пациенток с распространённым РЯ

| Группа обследуемых        | Показатели Нф периферической крови |                 |                      |                  |                  |
|---------------------------|------------------------------------|-----------------|----------------------|------------------|------------------|
|                           | Le, $\times 10^9$ /л               | Нф, %           | Нф, $\times 10^9$ /л | МПО СЦК          | НСТ СЦК          |
| Контрольная группа (n=20) | 6,4 $\pm$ 0,3                      | 55,9 $\pm$ 4,4  | 3,6 $\pm$ 0,6        | 1,550 $\pm$ 0,2  | 0,830 $\pm$ 0,1  |
| Больные РЯ (n=112)        | 7,9 $\pm$ 0,9                      | 73,4 $\pm$ 0,4* | 5,8 $\pm$ 0,7*       | 2,540 $\pm$ 0,1* | 1,710 $\pm$ 0,1* |

*Примечание.* \* – данные, статистически значимо отличающиеся от контроля.

Таблица 1. - Параметры ПОЛ, ОМБ и показатели активности ферментов АОЗ в плазме крови и эритроцитах пациенток с распространённым РЯ

| Группа обследуемых        | - Параметры ПОЛ, ОМБ и показатели активности ферментов АОЗ в плазме крови и эритроцитах |                 |                |                |                      |                    |                    |                   |                       |                 |                |
|---------------------------|---|-----------------|----------------|----------------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|----------------|
|                           | МДА, мкмоль/л   | ДК, мкмоль/мл   | КД, мкмоль/мл  | ОШ, мкмоль/мл  | ОМБ, мкмоль/мг белка |                    |                    |                   | Каталаза, ммоль/мин/л | ГТ, ммоль/мин/л | СОД, у.е./л    |
|                           |   |                 |                |                | 346 нм               | 370 нм             | 430 нм             | 530 нм            |                       |                 |                |
| <b>ПЛАЗМА</b>             |   |                 |                |                |                      |                    |                    |                   |                       |                 |                |
| Контрольная группа (n=20) | 3,020±<br>0,1   | 4,510±<br>0,3   | 0,8890±<br>0,1 | 0,150±<br>0,0  | 41,810±<br>3,4       | 49,022±<br>7,2     | 23,010±<br>3,2     | 8,200±<br>1,6     | 43,300±<br>7,1        | 0,310±<br>0,0   | -              |
| Больные РЯ (n=112)        | 9,102±<br>1,2*  | 5,677±<br>1,4   | 1,703±<br>0,3* | 0,410±<br>0,1* | 67,733±<br>4,6*      | 60,703±<br>5,2     | 45,404±<br>3,2*    | 20,137±<br>2,1*   | 11,440±<br>3,2*       | 0,610±<br>0,1*  | -              |
| <b>ЭРИТРОЦИТЫ</b>         |   |                 |                |                |                      |                    |                    |                   |                       |                 |                |
| Контрольная группа (n=20) | 305,400<br>±10,4  | 5,470±<br>0,3   | 1,210±<br>0,1  | 0,320±<br>0,1  | 1510,160<br>±217,3   | 1716,296<br>±441,1 | 1300,205<br>±340,8 | 401,693<br>±27,5  | 8,796±<br>0,7         | 0,341±<br>0,0   | 0,827±<br>0,1  |
| Больные РЯ (n=112)        | 450,590<br>±31,7*   | 11,987<br>±2,2* | 2,090±<br>0,3  | 0,860±<br>0,1* | 1920,444<br>±149,4   | 2317,421<br>±324,0 | 1480,421<br>±242,3 | 517,135<br>±135,3 | 6,420±<br>0,3*        | 0,870±<br>0,0*  | 1,460±<br>0,4* |

\* – показатели, статистически значимо отличающиеся от контроля.

В периферическом кровотоке существует баланс между уровнями про- и противовоспалительных цитокинов, основными продуцентами которых являются иммунокомпетентные клетки. Мы определили уровни IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-10, IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  в сыворотке крови пациенток.

Нами установлено статистически значимое снижение уровней IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  и повышение уровней IL-10, IL-1RA, IL-18 в сыворотке крови пациенток с РЯ на распространённой стадии заболевания по сравнению с контролем (таблица 3).

Таблица 3. - Показатели уровней цитокинов сыворотки крови пациенток с распространённым РЯ, пг/мл

| Группа обследуемых        | Показатели уровней цитокинов сыворотки крови |                   |                   |                     |                     |                  |
|---------------------------|--|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|------------------|
|                           | IL-1 $\beta$                                 | IL-6              | IL-10             | IL-18               | IL-1RA              | TNF- $\alpha$    |
| Контрольная группа (n=20) | 7,982 $\pm$ 2,6                              | 47,220 $\pm$ 12,8 | 2,620 $\pm$ 1,0   | 87,590 $\pm$ 33,8   | 219,078 $\pm$ 29,4  | 16,950 $\pm$ 2,8 |
| Больные РЯ (n=112)        | 3,421 $\pm$ 0,9*                             | 27,319 $\pm$ 3,6* | 11,413 $\pm$ 2,3* | 318,768 $\pm$ 31,0* | 1120,55 $\pm$ 45,3* | 2,040 $\pm$ 0,6* |

Примечание. \* – показатели, статистически значимо отличающиеся от контроля.

**Влияние ПХТ и АГХТ по схеме АР на ПОЛ и ОМБ в плазме крови пациенток с распространённым РЯ.** В результате проведенных исследований нами установлено значимое по сравнению с показателями до начала ХТ снижение уровня МДА на 3-й и 14-й дни второго курса (p=0,033 и p=0,043, соответственно) и повышение уровня ОШ на 14-й день второго курса ПХТ (p=0,006). На фоне АГХТ значимым по сравнению с уровнем до введения химиопрепаратов было только увеличение уровня ОШ на 3-й день второго курса (p=0,043); все остальные изученные показатели ПОЛ изменялись в пределах коридора нормы. На фоне АГХТ уровень МДА на 3-й и 14-й дни второго курса был значимо выше, чем на фоне ПХТ в эти же сроки после введения (p=0,044 и p=0,054, соответственно) (рис. 1). Показатели ОМБ в плазме крови на фоне ПХТ изменялись в пределах коридора нормы.

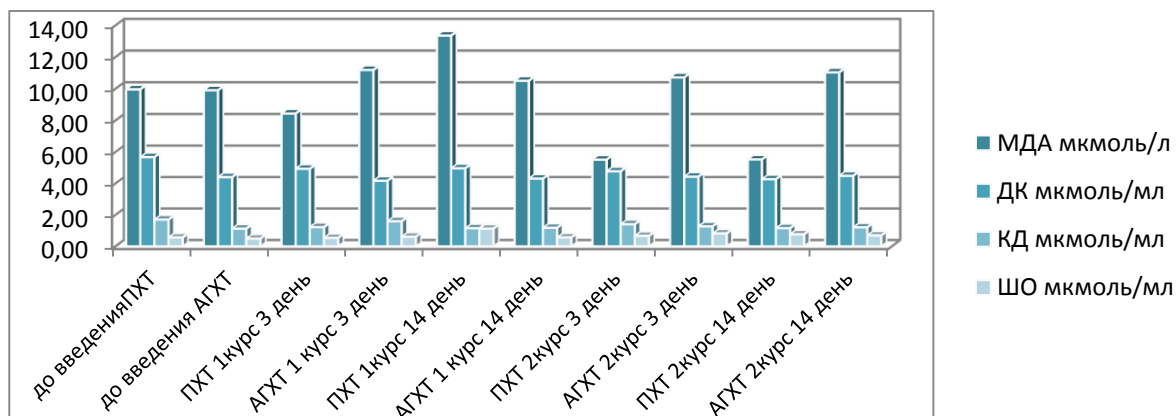


Рисунок 1. - Продукты ПОЛ в плазме крови пациенток с РЯ на фоне ПХТ и АГХТ по схеме АР.

На фоне АГХТ возрастало по сравнению с показателями до введения количество альдегидных групп основного характера ( $\lambda=346$  нм) на всех сроках после введения во время первого и второго курсов и количество альдегидных и кетонных групп на 14-й день первого курса и 3-й и 14-й дни второго курса. При этом значимо снижалось количество кетонных групп основного характера в конце 1-го и в течение 2-го курса. Количество продуктов ОМБ на фоне АГХТ значимо превышало аналогичные показатели на фоне ПХТ (рис. 2).

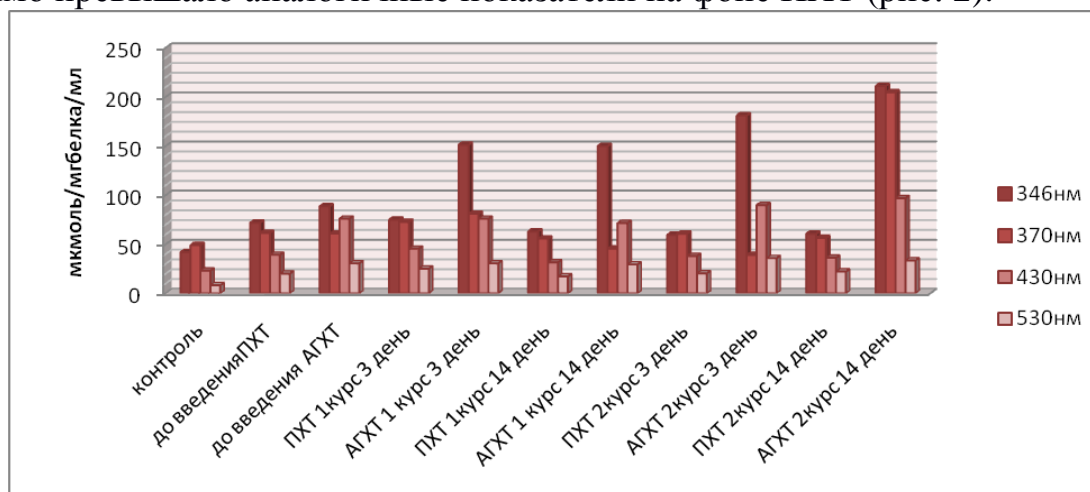


Рисунок 2. - Содержание продуктов ОМБ в плазме крови пациенток с РЯ на фоне ПХТ и АГХТ по схеме АР.

**Влияние ПХТ и АГХТ по схеме АР на показатели активности ферментов АОЗ в плазме крови пациенток с распространённым РЯ.** Нами установлено значимое снижение активности каталазы и ГТ на всех сроках после введения по сравнению с показателями до начала лечения на фоне ПХТ. На фоне АГХТ активность каталазы и ГТ на всех сроках после введения превышала таковые на фоне ПХТ (таблица 4).

Таблица 4. - Показатели активности ферментов АОЗ в плазме крови пациенток с РЯ на фоне ПХТ и АГХТ по схеме АР, ммоль/мин/л

| Показатель | Показатели активности ферментов АОЗ в плазме крови |                |                |                |                |                |                 |                |                 |                |
|------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
|            | ПХТ (n=62)   |                |                |                |                | АГХТ (n=50)    |                 |                |                 |                |
|            | до введения  | 1-й курс       |                | 2-й курс       |                | до введения    | 1-й курс        |                | 2-й курс        |                |
|            | 3-й день   | 14-й день      | 3-й день       | 14-й день      | 3-й день       | 14-й день      | 3-й день        | 14-й день      | 3-й день        | 14-й день      |
| Ката-лаза  | 11,970<br>±3,1                                     | 1,189<br>±0,0* | 0,193±<br>0,0* | 0,597<br>±0,2* | 0,598<br>±0,0* | 10,700<br>±1,6 | 11,550<br>±2,1# | 9,200<br>±1,4# | 12,230<br>±2,2# | 7,550<br>±1,3# |
| ГТ         | 0,603<br>±0,0                                      | 0,047<br>±0,0* | 0,046±<br>0,0* | 0,048<br>±0,0* | 0,072<br>±0,0* | 0,680<br>±0,1  | 3,280±<br>0,3*# | 0,800<br>±0,1# | 0,740±<br>0,1#  | 0,660<br>±0,0# |

\* – показатели, статистически значимо отличающиеся от показателей до введения; # – показатели, статистически значимо отличающиеся от аналогичных показателей на фоне ПХТ.

Таким образом, АГХТ по схеме АР в отличие от традиционного способа введения не снижает активность ферментативного звена плазмы крови пациенток с распространённым РЯ.

**Влияние ПХТ и АГХТ на цитокиновый статус сыворотки крови.** Мы рассмотрели спектр цитокинов, которые секретируются солидными опухолями и которым, по данным литературы, отводится ключевая роль в системном воздействии опухоли на организм.

В результате проведенных исследований нами установлено, что уровень IL-1 $\beta$ , значительно сниженный у пациенток с РЯ по сравнению с контролем, сохранял тенденцию к снижению на фоне ПХТ и значительно возрастал, практически до уровня нормы, на 3-й день первого и второго курсов АГХТ (рис. 3). Уровень IL-6 на фоне ПХТ по сравнению с показателем до введения оказался статистически значимо снижен уже на 14-й день первого курса и сохранял это значение на всех остальных сроках после введения. На фоне АГХТ уровень IL-6 значимо не изменялся на всех изученных сроках, за исключением 14-го дня второго курса, когда он значимо снизился по сравнению с исходным. Уровень IL-18, значительно повышенный у пациенток с РЯ по сравнению с контролем, не претерпел достоверных изменений на фоне АГХТ и значимо увеличился на фоне ПХТ на 14-й день второго курса по сравнению с показателями до введения. При этом уровень IL-18 на фоне АГХТ был достоверно ниже, чем на фоне ПХТ. Уровень IL-10, значение которого у пациенток с РЯ было значимо больше нормы, на фоне ПХТ достоверно увеличился на 3-й день первого курса, а на фоне АГХТ достоверно снизился на 14-й день второго курса по сравнению с уровнем до введения (рис. 3). Уровень IL-1RA (ингибитор IL-1), резко и значимо увеличенный у пациенток с РЯ по сравнению с нормой, достоверно снизился как на фоне ПХТ, так и на фоне АГХТ (рис. 3).

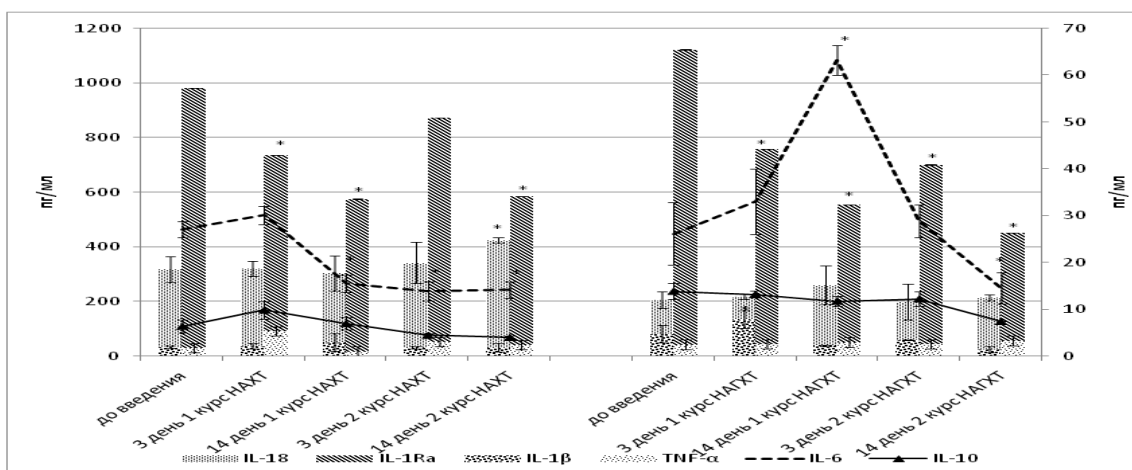


Рисунок 3. - Цитокиновый статус пациенток с распространённым РЯ на фоне ПХТ и АГХТ.

Мы установили, что значимо сниженный у пациенток с РЯ по сравнению с нормой уровень TNF- $\alpha$ , на фоне ПХТ значимо повысился на 3-й день первого и 3-й день второго курса и снизился к 14-му дню после введения во время обоих курсов. На фоне АГХТ уровень TNF- $\alpha$  колебался в пределах коридора нормы, значимо превышая значение на фоне ПХТ на 14-й день после введения. При оценке связи продукции цитокинов с показателями эффективности неoadъювантной химиотерапии по схеме AP у пациенток с РЯ было показано,



что на фоне проведения ПХТ у пациенток с раком яичников наблюдался лечебный патоморфоз с минимальным эффектом или без ответа на лечение в 64,5% случаев (таблица 5).

При проведении АГХТ больным распространённым раком яичников имел место лечебный патоморфоз с выраженным или почти полным ответом опухоли на лечение в 32% и 54% случаях соответственно. Опухолевый рост в яичнике не выявлялся или определялись единичные клетки опухоли, обнаруживались поля некроза, воспалительной инфильтрации, фиброза и скопления ксантомных клеток, т.е. изменения, ассоциированные с регрессом опухоли (таблица 5).

Таблица 5. - Оценка ответа опухоли по системе CRS у больных РЯ III-IV стадии

| Группа пациенток | Степень лечебного патоморфоза, число случаев, абс.(%) |            |           |
|------------------|---|------------|-----------|
|                  | CRS 1   | CRS 2      | CRS 3     |
| ПХТ (n=62)       | 40 (64,5%)  | 13 (20,9%) | 9 (14,5%) |
| АГХТ (n=50)      | 7 (14%)   | 16 (32%)   | 27 (54%)  |

Таким образом, в группе АГХТ было больше случаев с CRS 3 и меньше случаев с CRS 1, чем в группе ПХТ (критерий хи-квадрат,  $p=0,048$ ).

В результате проведенных исследований было установлено, что снижение уровней IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  у пациенток с РЯ по сравнению с контролем было достоверно ( $p=0,037$  и  $p=0,044$ , соответственно) и не зависело от последующей реакции опухоли на НАХТ, за исключением группы пациенток с частичным ответом опухоли. В этой группе уровень IL-1 $\beta$  был значимо выше, хотя и не достигал нормальных значений, а уровень TNF- $\alpha$  – значимо ниже по сравнению с остальными группами пациенток с РЯ.

Определенный интерес представлял IL-10, уровень которого у пациенток с РЯ был значимо выше, чем в контрольной группе ( $p=0,039$ ) и продолжал нарастать, достигая максимальных значений в группе с прогрессированием опухоли. Уровень IL-1Ra, эндогенного ингибитора экспрессии IL-1, был значимо увеличен у пациенток с РЯ по сравнению с контролем ( $p=0,006$ ) (таблица 6).

Таблица 6. - Зависимость уровня цитокинов в сыворотке крови пациенток с РЯ от эффективности химиотерапии, пг/мл

| Показатель    | Зависимость уровня цитокинов в сыворотке крови |                       |                    |                        |                          |
|---------------|--|-----------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|
|               | Полный ответ, n=46                             | Частичный ответ, n=27 | Стабилизация, n=24 | Прогрессирование, n=15 | Контрольная группа, n=20 |
| IL-1 $\beta$  | 2,56 $\pm$ 0,2                                 | 4,63 $\pm$ 0,6        | 2,53 $\pm$ 0,1     | 2,27 $\pm$ 0,2         | 7,98 $\pm$ 2,6           |
| IL-10         | 9,31 $\pm$ 1,1                                 | 8,67 $\pm$ 0,9        | 10,49 $\pm$ 1,3    | 12,33 $\pm$ 1,3        | 2,62 $\pm$ 1,0           |
| TNF- $\alpha$ | 2,3 $\pm$ 0,2                                  | 1,68 $\pm$ 0,1        | 2,53 $\pm$ 0,2     | 2,30 $\pm$ 0,2         | 16,95 $\pm$ 2,8          |
| IL-1Ra        | 1129,78 $\pm$ 11,2                             | 980,60 $\pm$ 10,0     | 805,25 $\pm$ 8,3   | 1192,80 $\pm$ 12,4     | 219,07 $\pm$ 9,4         |

Таким образом, уровень IL-10 в сыворотке крови пациенток с РЯ до начала лечения может рассматриваться в качестве предиктивного маркера ответа на химиотерапию по схеме AP.

**Влияние ПХТ и АГХТ на нейтрофилы периферической крови пациенток с РЯ.** На сегодня нейтрофилы рассматриваются в качестве ресурса цитотоксических эффекторных клеток. Проведенные нами исследования позволили установить, что повышенное по сравнению с контролем абсолютное и относительное количество Нф у пациенток с РЯ на фоне ПХТ резко и значительно снижалось на 14-й день первого и второго курсов. На фоне АГХТ эти показатели снижались только на 14-й день второго курса (рис. 8). При этом на фоне ПХТ имело место снижение активности МПО, значимое на 14-й день первого и второго курсов. На фоне АГХТ показатели активности МПО колебались в пределах коридора показателей до начала химиотерапии (рис. 4).

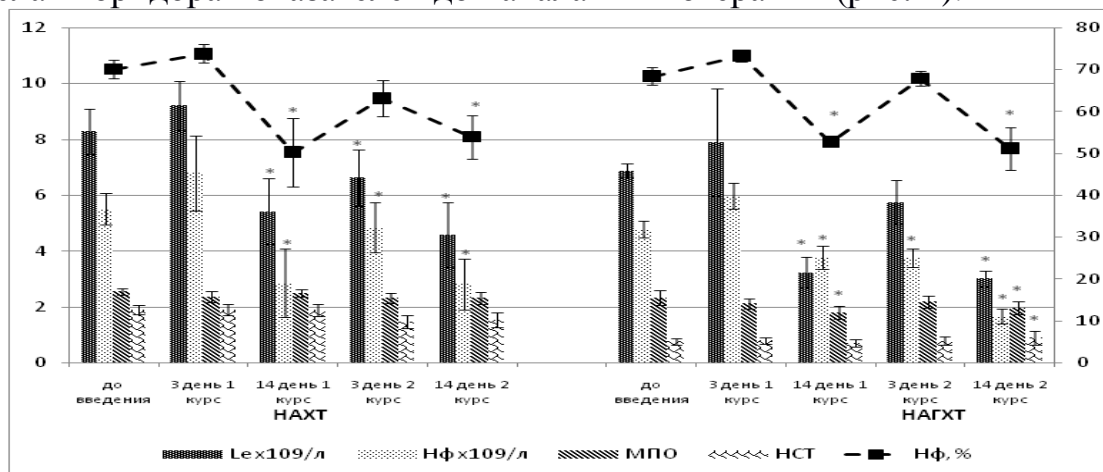


Рисунок 4. - Показатели функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов у пациенток с РЯ на фоне ПХТ и АГХТ.

Количество Нф в спонтанной реакции НСТ, значительно повышенное у пациенток с РЯ по сравнению с контролем, сохранялось на этом уровне через 3 и 14 дней после первого курса ПХТ. После второго курса ПХТ значительно снижалось количество Нф, активных в спонтанной НСТ-реакции, на обоих сроках после введения. На фоне АГХТ количество Нф, активных в спонтанной НСТ-реакции, колебалось в пределах коридора показателей до начала химиотерапии.

**Влияние ПХТ и АГХТ на редокс-статус эритроцитов периферической крови пациенток с РЯ.** В наших исследованиях уровень МДА как на фоне ПХТ, так и на фоне АГХТ на всех сроках после введения цитостатиков колебался в пределах коридора нормы показателей до начала химиотерапии. Уровень ОШ снижался по сравнению с показателями до введения начиная с 14-го дня первого курса и сохранялся сниженным весь период наблюдения при обоих способах введения. Уровень ДК снижался на 14-й день первого курса, оставался сниженным на фоне ПХТ и значительно не изменялся по сравнению с показателями до введения на фоне АГХТ. Уровень КД, напротив, значительно снижался к 14-му дню первого курса на фоне АГХТ и оставался таковым до конца периода наблюдения. На фоне ПХТ достоверное снижение уровня КД имело место только на 14-й день второго курса (таблица 7). До начала химиотерапии и на всех сроках при обоих способах введения активность ГТ значительно превышала уровень активности в контроле (таблица 7).

Активность каталазы, несколько сниженная в эритроцитах пациенток с РЯ по сравнению с контролем, резко и значительно возросла на всех сроках при проведении ПХТ и оставалась на уровне показателей до введения на всех сроках после введения на фоне АГХТ. Активность СОД, значительно превышающая у пациенток с РЯ показатели в контроле, значительно возросла на фоне ПХТ и не изменялась на фоне АГХТ по сравнению с показателями до введения.

Уровень ОМБ, повышенный в эритроцитах пациенток с РЯ по сравнению с контролем, продолжал повышаться на фоне ПХТ на всех сроках исследования за исключением 3-го дня второго курса. На фоне АГХТ уровень всех исследованных продуктов ОМБ на всех изученных сроках колебался в пределах коридора показателей до введения (рис. 5).

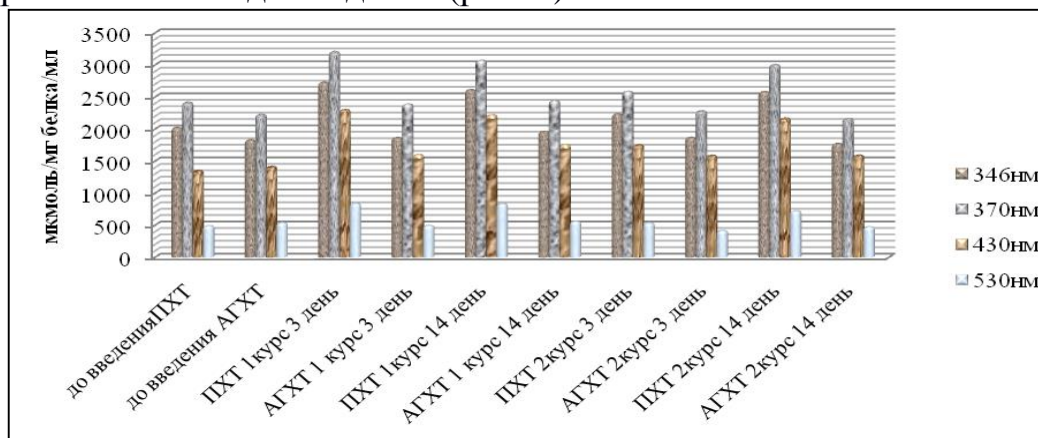


Рисунок 5. - Показатели ОМБ в эритроцитах пациенток с РЯ на фоне ПХТ и АГХТ.

Полученные с помощью анкет-опросников EORTC-QLQ-C30 данные позволяют предполагать, что использование АГХТ по схеме AP по сравнению с традиционным способом введения химиопрепаратов у пациенток с распространённым РЯ улучшает качество их жизни (рис. 6).

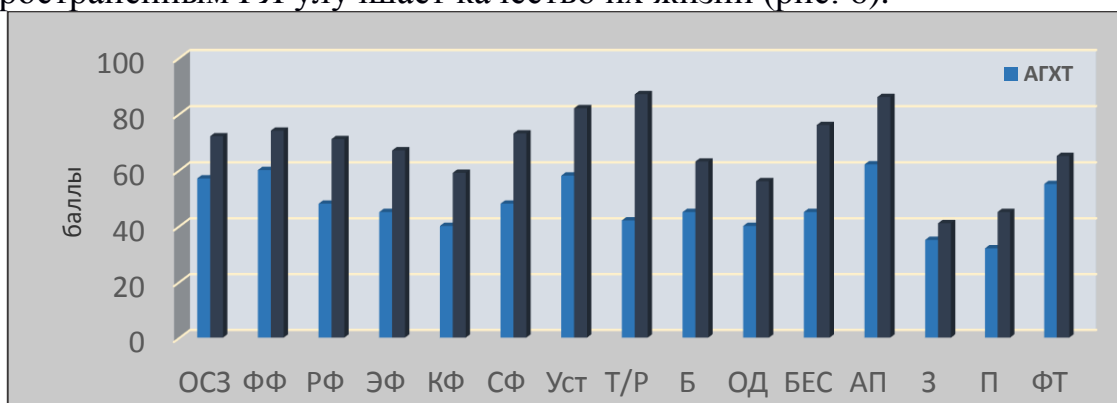


Рисунок 6. - Сравнительный анализ показателей качества жизни пациенток с распространённым РЯ на фоне проведения ПХТ и АГХТ (ОСЗ - общий статус здоровья, ФФ - физическое функционирование, РФ - ролевое функционирование, ЭФ - эмоциональное функционирование, КФ - когнитивное функционирование, СФ - социальное функционирование, Уст - усталость, Т/Р - тошнота и рвота, Б - боль, ОД - одышка, БЕС - бессонница, АП - снижение аппетита, З - запор, Д - диарея, ФТ - финансовые трудности).

Таблица 7. - Параметры ПОЛ и показатели активности ферментов АОЗ в эритроцитах пациенток с РЯ на фоне ПХТ и АГХТ по схеме АР

| Показатель               | Параметры ПОЛ и показатели активности ферментов АОЗ в эритроцитах |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                 |
|--------------------------|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                          | ПХТ (n=62)  |                  |                  |                  |                  | АГХТ (n=50)      |                  |                  |                  |                 |
|                          | до введения   | 1-й курс         |                  | 2-й курс         |                  | до введения      | 1-й курс         |                  | 2-й курс         |                 |
|                          |   | 3-й день         | 14-й день        | 3-й день         | 14-й день        |                  | 3-й день         | 14-й день        | 3-й день         | 14-й день       |
| МДА,<br>мкмоль/л         | 410,26<br>9±35,3  | 420,481<br>±28,5 | 373,591±<br>32,2 | 377,607±<br>36,0 | 401,352±<br>35,1 | 446,585<br>±32,5 | 403,461±<br>38,7 | 414,316±<br>31,9 | 414,697±<br>27,4 | 426,96±<br>25,5 |
| ДК,<br>мкмоль/мл         | 12,987<br>±2,2  | 12,983±<br>5,1   | 8,247±<br>0,5*   | 7,567±<br>0,8*   | 7,917±<br>0,6*   | 9,451±<br>0,3    | 9,862±<br>0,3    | 10,026±<br>0,4   | 9,799±<br>0,4    | 10,06±<br>0,5   |
| КД,<br>мкмоль/мл         | 2,278±<br>0,2   | 2,067±<br>0,8    | 1,502±<br>0,4    | 1,445±<br>0,2    | 1,010±<br>0,2*   | 1,818±<br>0,3    | 1,702±<br>0,1    | 0,588±<br>0,1* # | 0,661±<br>0,1* # | 0,725±<br>0,1*  |
| ОШ,<br>мкмоль/мл         | 1,002±<br>0,2   | 1,039±<br>0,1    | 0,421±<br>0,1*   | 0,512±<br>0,1*   | 0,367±<br>0,1*   | 0,939±<br>0,1    | 0,834±<br>0,1    | 0,447±<br>0,0*   | 0,240±<br>0,0*#  | 0,423±<br>0,1*  |
| Каталаза,<br>ммоль/мин/л | 6,420±<br>1,4   | 15,011±<br>2,7*  | 20,762±<br>6,1*  | 16,624±<br>6,9*  | 11,362±<br>5,7*  | 7,602±<br>1,1    | 6,774±<br>0,7#   | 7,407±<br>0,7#   | 5,795±<br>0,8#   | 7,440±<br>0,5#  |
| ГТ,<br>ммоль/мин/л       | 0,718±<br>0,0   | 1,379±<br>0,3    | 0,575±<br>0,1    | 0,669±<br>0,1    | 0,794±<br>0,2    | 0,621±<br>0,1    | 0,457±<br>0,1#   | 0,432±<br>0,1    | 0,610±<br>0,1    | 0,472±<br>0,1   |
| СОД,<br>у.е./л           | 1,083±<br>0,8   | 3,705±<br>0,9*   | 6,409±<br>1,4*   | 5,129±<br>1,8*   | 3,521±<br>0,8    | 1,660±<br>0,4    | 2,452±<br>0,4    | 2,825±<br>0,4#   | 1,754±<br>0,3#   | 1,926±<br>0,4   |

\* – данные, статистически значимо отличающиеся от таковых до введения; # – данные, статистически значимо отличающиеся от таковых на фоне ПХТ.

Таблица 8. - Токсичность режима AP у больных распространенным РЯ при использовании различных методов введения химиопрепаратов

| Вид токсичности                              | Степень токсичности по критериям CTC-AE v5.0, % |    |      |    |        |    |     |    |      |      |    |      |     |
|--|---|----|------|----|--------|----|-----|----|------|------|----|------|-----|
|  | I   |    |      |    | II     |    |     |    | III  |      |    | IV   |     |
|  | АГХТ  |    | ПХТ  |    | АГХТ   |    | ПХТ |    | АГХТ | ПХТ  |    | АГХТ | ПХТ |
|  | Абс.  | %  | Абс. | %  | Абс.ч. | %  | Абс | %  |      | абс. | %  | .    |     |
| Лейкопения                                   | 15  | 30 | 28   | 45 | 4      | 8  | 7   | 11 | -    | 4    | 6  | -    | -   |
| Нейтропения                                  | 2   | 4  | 5    | 8  | -      | -  | 3   | 5  | -    | 2    | 3  | -    | -   |
| Анемия                                       | 3   | 6  | 7    | 11 | 2      | 4  | 6   | 10 | -    | 4    | 6  | -    | -   |
| Снижение фракции выброса<br>левого желудочка | -   | -  | 3    | 5  | -      | -  | -   | -  | -    | 1    | 2  | -    | -   |
| Повышение уровня щелочной<br>фосфатазы       | 2   | 4  | 4    | 6  | 1      | 2  | 4   | 6  | -    | -    | -  | -    | -   |
| Повышение АЛТ                                | 1   | 2  | 6    | 10 | -      | -  | 5   | 8  | -    | -    | -  | -    | -   |
| Повышение АСТ                                | 2   | 4  | 3    | 5  | -      | -  | 6   | 10 | -    | -    | -  | -    | -   |
| Повышение уровня билирубина                  | 1   | 2  | 3    | 5  | -      | -  | 4   | 6  | -    | -    | -  | -    | -   |
| Головокружение                               | 8   | 16 | -    | -  | 5      | 10 | 25  | 40 | -    | 6    | 10 | -    | -   |
| Диарея                                       | 3   | 6  | 5    | 8  | 6      | 12 | 17  | 28 | -    | -    | -  | -    | -   |
| Тошнота                                      | 8   | 16 | -    | -  | 5      | 10 | 25  | 40 | -    | 6    | 10 | -    | -   |
| Рвота  | 2   | 4  | -    | -  | -      | -  | 3   | 5  | -    | 2    | 3  | -    | -   |
| Боль в животе                                | 3   | 6  | 4    | 6  | -      | -  | -   | -  | -    | -    | -  | -    | -   |
| Мукозит слизистой ротовой<br>полости         | -   | -  | 1    | 2  | -      | -  | -   | -  | -    | -    | -  | -    | -   |
| Алопеция                                     | 4   | 8  | 6    | 10 | 2      | 4  | 6   | 10 | -    | 1    | 2  | -    | -   |
| Периферическая сенсорная<br>нейропатия       | 3   | 6  | 11   | 17 | 1      | -  | 5   | 8  | -    | -    | -  | -    | -   |
| Повышение уровня креатинина                  | 2   | 4  | 5    | 8  | -      | -  | 2   | 3  | -    | 1    | 2  | -    | -   |



Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о меньшей токсичности режима AP у пациенток с РЯ при использовании АГХТ (таблица 8).

Кроме того, нами установлено (рис. 7), что безрецидивная выживаемость при использовании метода ПХТ (внутривенное введение по схеме AP) составила 12,4-14,6 месяца (медиана – 380 дней), при использовании метода АГХТ – 16,6-18,7 месяца (медиана – 450 дней) ( $p < 0,05$ ).

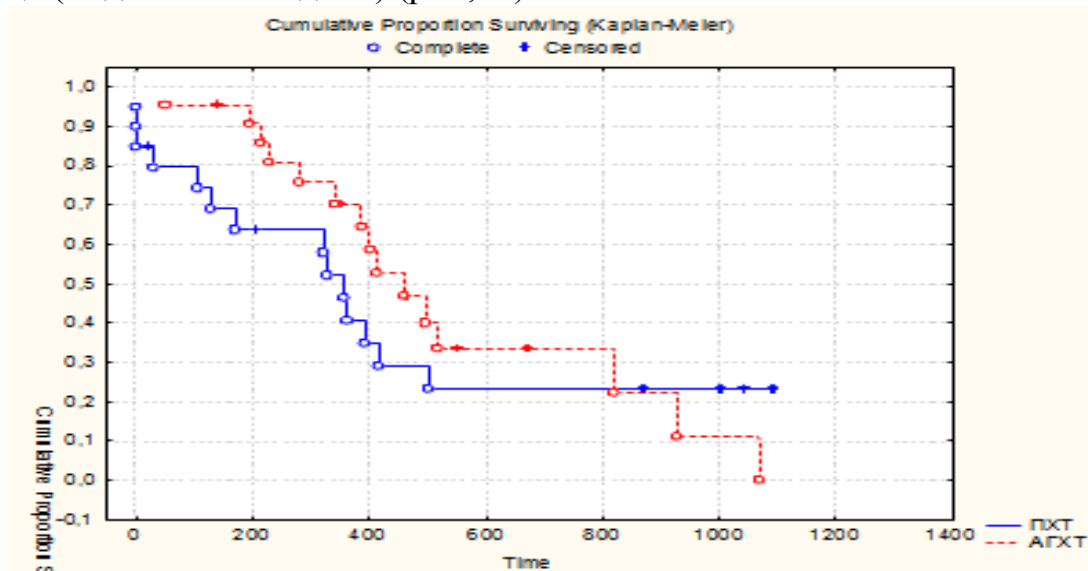


Рисунок 7. Анализ безрецидивной выживаемости больных РЯ III-IV стадий по FIGO в зависимости от способа введения химиопрепаратов.

### Выводы

1. Редокс-статус плазмы крови пациенток с РЯ на фоне АГХТ по сравнению с таковым на фоне ПХТ характеризуется значимым возрастанием количества продуктов ОМБ в 2,3 раза ( $211,7 \pm 25,6$  мкмоль/мг против  $60,584 \pm 10,2$  мкмоль/мг) ( $p < 0,05$ ) и переходом системы ПОЛ-АОС на более высокий уровень функционирования.

2. Редокс-статус эритроцитов периферической крови пациенток с РЯ на фоне ПХТ по сравнению с таковым на фоне АГХТ характеризуется значимым возрастанием продуктов ОМБ в 1,6 раза ( $3007,95 \pm 323,8$  мкмоль/мг против  $2161,175 \pm 397,0$  мкмоль/мг) ( $p < 0,05$ ), свидетельствующим о возникновении карбонильного стресса.

3. Нейтрофилы периферической крови пациенток с РЯ на фоне ПХТ по сравнению с АГХТ характеризуются значимым снижением активности МПО в 1,2 раза (с  $2,54 \pm 0,12$  до  $2,11 \pm 0,1$  против  $2,33 \pm 0,2$  до  $1,96 \pm 0,2$ ), активности в НСТ-тесте в 1,6 раза (с  $1,8 \pm 0,1$  до  $1,13 \pm 0,2$  против  $1,52 \pm 0,11$  до  $1,8 \pm 0,25$ ) и снижением их абсолютного и относительного количества в 1,3 раза (с  $70,11 \pm 2,14\%$  до  $53,88 \pm 5,15\%$  против  $68,38 \pm 2,1$  до  $51,16 \pm 5,06\%$ ) ( $p < 0,05$ ),

4. ПХТ усиливает изменения уровней цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ ) в 1,3 раза (с  $317,76 \pm 47,3$  пг/мг до  $424,53 \pm 18,01$  пг/мг), вызванные РЯ. На фоне АГХТ уровни IL-6, IL-18 не изменяются ( $214,56 \pm 19,5$  пг/мг и  $28,5 \pm 3,5$  пг/мг), IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  – восстанавливаются до нормы ( $3,5 \pm 0,32$  пг/мг и

2,6±0,6 пг/мг), повышенный уровень IL-10 снижается (с 13,8±1,7 пг/мг до 7,3±0,05 пг/мг), (p<0,05).

5. Использование АГХТ по схеме AP по сравнению с традиционным внутривенным введением химиопрепаратов у пациенток с распространенным РЯ улучшает качество их жизни (EORTC-QLQ-C30), снижает токсичность режима AP (CTCAE v.5) и повышает безрецидивную выживаемость до 18,7 месяцев против 14,6 месяцев соответственно, (p<0,05).

### **Практические рекомендации**

1. При использовании неоадьювантной ПХТ по схеме AP при распространенном РЯ рекомендуется применение АГХТ, которая по сравнению с традиционным введением химиотерапии улучшает качество жизни, повышает безрецидивную выживаемость, снижает токсичность режима AP.

2. Использование неоадьювантной АГХТ по схеме AP рекомендуется при выраженной (II-III степени) нейтропении, поскольку сопровождается значительно меньшим снижением абсолютного и относительного количества и активности кислородзависимых бактерицидных нейтрофилов.

3. Использование АГХТ рекомендуется для пациенток с выраженной эритропенией, так как АГХТ по сравнению с традиционным методом введения позволяет избежать карбонильный стресс в организме.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы.**

Перспективным является дальнейшее изучение редокс-статуса, уровня цитокинов, морфофункционального состояния нейтрофилов как основного звена неспецифического иммунитета, с целью выявления предикторов резистентности платиносодержащей химиотерапии у пациенток распространенного рака яичников.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Антонеева, И.И. Влияние полихимиотерапии по схеме CAP на про- и антиоксидантную активность плазмы крови при раке яичников / И.И. Антонеева, Д.Р. Долгова, Т.В. Абакумова, С.С. Пирмамедова, А.Ю. Тузеева, Е.Ю. Насырова, А.А. Михеенко // Тезисы доклада 1-го Российского онкогинекологического форума с международным участием «Инновации в онкогинекологии» «Белые ночи», 23-25 июня 2014. - С-Петербург, 2014. - С. 5 // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, №3 (прил.). – С. 5; 1/0,2 с. ИФ-0,393 (№637 в перечне рец. науч. изданий, в ред. до 30.11.2015).**

2. **Антонеева, И.И. Цитокиновый статус сыворотки крови при распространённом раке яичников и на фоне полихимиотерапии / И.И. Антонеева, Т.В. Абакумова, С.С. Пирмамедова, Е.Ю. Насырова, С.О. Генинг, Д.Ф. Мясникова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 233-236; 4/0,6 с., ИФ-0,443 (№2074 в перечне рец. науч. изданий, в ред. до 30.11.2015).**

3. Генинг, С.О. Цитокины сыворотки крови после полихимиотерапии рака яичников / С.О. Генинг, С.С. Пирмамедова, Е.Ю. Насырова, И.В. Волгина, Т.В. Абакумова // Вестник РГМУ. – 2014. – № 2. – С. 55; 4/0,6 с., ИФ-0,499 (№403 в перечне рец. науч. изданий, в ред. до 30.11.2015).

4. Абакумова, Т.В. Кислородзависимая цитотоксичность нейтрофилов периферической крови после полихимиотерапии при раке яичников / Т.В. Абакумова, И.И. Антонеева, Т.П. Генинг, Е.Ю. Насырова, С.С. Пирмамедова, С.О. Генинг, Д.Ф. Мясникова // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 115-118; 4/0,5 с., ИФ- 0,857 (№372 в перечне рец. науч. изданий, в ред. до 30.11.2015).

5. Долгова, Д.Р. Окислительная модификация белков в эритроцитах пациенток с раком яичников после полихимиотерапии по схеме CAP / Д.Р. Долгова, С.О. Генинг, И.И. Антонеева, С.С. Пирмамедова, А.А. Михеенко, Д.Ф. Мясникова, Е.С. Наковкина, Е.Ю. Насырова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 689-692; 4/0,5 с., ИФ-0,443 (№2074 в перечне рец. науч. изданий, в ред. до 30.11.2015).

6. Генинг, Т.П. Редокс-зависимые процессы в плазме крови, нейтрофилах и эритроцитах пациенток с раком яичников после полихимиотерапии по схеме CAP / Т.П. Генинг, Т.В. Абакумова, Д.Р. Долгова, И.И. Антонеева, С.О. Генинг, С.С. Пирмамедова, А.В. Фомина // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – №5-6. – С. 20; 6/0,5 с., ИФ- 0,609 (№59 в перечне рец. науч. изданий, в ред. до 30.11.2015).

7. Пирмамедова С.С. Качество жизни пациенток с раком яичников при неoadъювантной ХТ по схеме AP в зависимости от способа введения химиопрепаратов / С.С. Пирмамедова, И.И. Антонеева, М.Г. Шарафутдинов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 73-80; 8/3,0 с., ИФ- 0,251 (№1302 в перечне рец. науч. изданий, в ред. от 25.12.2017).

8. Антонеева, И.И. Влияние химиотерапии на стандартных растворителях и на аутологичных жидких тканях на цитологический статус и нейтрофилы периферической крови пациенток с раком яичников / И.И. Антонеева, Т.В. Абакумова, С.С. Пирмамедова, Т.П. Генинг, Д.Р. Долгова, С.О. Генинг, В.Ю. Щеголева // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 416-420; 5/0,7 с., ИФ-0,393 (входит в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus, ISSN 0507-3758).

9. Antoneeva, I.I. Effects of CAP-regimen Chemotherapy on Blood Redox Status in Patients with Ovarian Cancer / I.I. Antoneeva, D.R. Dolgova, T.P. Gening, T.V. Abakumova, Sn.O. Gening, S.S. Pirmamedova, A.V. Fomina, A.A. Mikheenko // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol 15. – P. 1-7; 7/0,88 с., ИФ-0,543 (входит в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus, ISSN 1871-5206).

10. Antoneeva, I.I. Cytokine Status of Serum in Ovarian Cancer Patients with Different Tumor Neoadjuvant Chemotherapy Response / I.I. Antoneeva, T.V. Abakumova, D.R. Dolgova, T.P. Gening, S.S. Pirmamedova, D.F. Myasnikova, Sn.O. Gening // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. – 2017.

– V. 17, Issue 9. - P. 1251-1255; 1/0,15 с., ИФ-0,543 (входит в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus, ISSN 1871-5206).

11. Абакумова, Т.В. Кислород-зависимый метаболизм нейтрофилов и уровень модификации белков эритроцитов на поздних стадиях рака яичников / Т.В. Абакумова, Д.Р. Долгова, **С.С. Пирмамедова**, С.О. Генинг // Актуальные проблемы медицины XXI века: сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции, 8-9 июля 2013 г. - Прокопьевск, 2013 г. – С. 108-112; 4/1 с.

12. Долгова Д.Р. Показатели окислительного метаболизма в плазме крови и эритроцитах больных раком яичников после полихимиотерапии по схеме САР / Д.Р. Долгова, Т.В. Абакумова, И.И. Антонеева, **С.С. Пирмамедова**, А.Ю. Тузеева, Е.Ю. Насырова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. - № 3. – С. 73-80; 8/1,3 с., ИФ-0,251 (№1307 в перечне рец. науч. изданий, в ред. от 01.09.2016)

13. Абакумова, Т.В. Влияние полихимиотерапии и аутогемохимиотерапии по схеме САР на нейтрофилы периферической крови пациенток с раком яичников / Т.В. Абакумова, **С.С. Пирмамедова**, С.О. Генинг // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н. В. Васильева. – Томск, 2016. – С. 9-11; 3/1,0 с.

14. Абакумова, Т.В. IL-10 у пациенток с раком яичников с различным ответом опухоли на неоадьювантную химиотерапию / Т.В. Абакумова, Д.Р. Долгова, С.О. Генинг, **С.С. Пирмамедова** // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии: сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н. В. Васильева. – Томск, 2017. – С. 9-10; 1/0,25 с.

15. Антонеева, И.И. Провоспалительные цитокины сыворотки крови пациенток с раком яичников с различным ответом опухоли на неоадьювантную химиотерапию / И.И. Антонеева, Т.В. Абакумова, Д.Р. Долгова, Т.П. Генинг, **С.С. Пирмамедова**, С.О. Генинг // Материалы IX съезда онкологов России. – Уфа, 2017. – С. 13; 1/0,18 с.

16. Антонеева, И.И. IL-6 и IL-18 в сыворотке крови больных с распространенным раком яичников при различных способах введением цитостатиков по схеме АР / И.И. Антонеева, **С.С. Пирмамедова**, Т.В. Абакумова Д.Р. Долгова, С.О. Генинг, Д.Ф. Мясникова, М.Г. Шарафутдинов // Медико-физиологические проблемы экологии человека: материалы VII Всероссийской конференции с международным участием, 19–22 сентября 2018 г. – Ульяновск, 2018. – С. 32-35; 4/0,5 с.

17. **Пирмамедова, С.С.** Провоспалительные цитокины сыворотки крови больных раком яичников на фоне НАХТ и АХТ по схеме ТР / С.С. Пирмамедова, Т.В. Абакумова, И.И. Антонеева // Материалы XI съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. – Казань, 2020. – С. 335; 1/0,3 с.

18. **Пирмамедова, С.С.** Токсичность стандартной схемы химиотерапии при раке яичников в зависимости от способа введения химиопрепаратов / С.С.

Пирмамедова, И.И. Антонеева // Поволжский онкологический вестник. – 2021. - № 1. – Т. 12, № 1. - С. 24-30; 7/3,5 с.

#### **Патенты по теме диссертации**

1. Генинг, Л.Г. Способ диагностики прогрессирующих форм рака яичников: патент на изобретение / Т.П. Генинг, С.О. Генинг, Т.В. Абакумова, Д.Р. Долгова, И.И. Антонеева, Л.Г. Комарова, А.А. Бутов, И.А. Корчагина, Е.Ю. Насырова, С.С. Пирмамедова //Свидетельство от 20.12.2014 №2536272. Оpubл. в Бюл. 20.12.2014. - №35. – 8 с.

#### **Список сокращений**

АГХТ – аутогемохимиотерапия  
АО – антиоксиданты  
АОЗ – антиоксидантная защита  
АР- цисплатин+ доксорубицин  
АФК – активные формы кислорода  
ГТ – глутатионтрансфераза  
ДК – диеновые конъюгаты  
КД – кетодиены  
МДА – малоновый диальдегид  
МПО – миелопероксидаза  
НАХТ – неoadъювантная химиотерапия  
НСТ – нитросиний тетразолий  
Нф – нейтрофилы  
ОМБ – окислительная модификация белков  
ОШ – основания Шиффа  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПХТ – полихимиотерапия  
РЯ – рак яичников  
СОД – супероксиддисмутаза  
ХТ – химиотерапия  
IL – интерлейкин

#### **Редокс- и цитокиновый статус пациенток с распространённым раком яичников при различных способах введения препаратов платины**

Пирмамедова Сабина Саидмагомед кызы  
(Россия)

Диссертационное исследование посвящено изучению влияние введения химиопрепаратов при стандартных растворителях и аутологических жидких тканях на редокс- и цитокиновый статус, а также нейтрофилы периферической крови у первичных пациенток с распространённым раком яичников III-IV стадией заболевания. В результате исследования выявлено, что на фоне проведения неoadъювантной аутогемохимиотерапии система ПОЛ-АО переходит на более высокий уровень функционирования, позволяет избежать карбонильных стресс в организме, снижается уровень провоспалительных



цитокинов, значительно меньше снижается абсолютное и относительное количество и активность кислородзависимых бактерицидных нейтрофилов в отличие от традиционного метода введения. Доказано, что использование аутогемохимиотерапии у пациенток с распространенным раком яичников по сравнению со стандартным введением химиопрепаратов улучшает качество их жизни, снижает токсичность режима химиотерапии и повышает безрецидивную выживаемость.

**Redox and cytokine status of the advanced ovarian cancer patients  
in various methods of platinum drugs administration**

Pirmamedova Sabina Saidmagomed kyzy  
(Russia)

The dissertation study is devoted to the effect of the administration of chemotherapy drugs using either standard solvents or autologous liquid tissues on the redox and cytokine status, and on the peripheral blood neutrophils in primary patients with advanced stage III-IV ovarian cancer. As a result of the study, it was revealed that the LPO-AO system moves to a higher level of functioning and allows avoiding carbonyl stress in the body, the level of proinflammatory cytokines decreases, and the decrease in absolute and relative amount and activity of oxygen-dependent bactericidal neutrophils is significantly less in the neoadjuvant autochemotherapy when compared to the traditional method of administration. It has been proven that the use of autochemotherapy in patients with advanced ovarian cancer, in comparison with the standard administration method of chemotherapy drugs, improves their quality of life, reduces the toxicity of the chemotherapy regimen and increases relapse-free survival.