

УДК 616.33-006.6-085.28

© Е. В. ОЛІЙНИК

Буковинський державний медичний університет

## Показники про- та антиоксидантного стану крові хворих на рак шлунка, які одержують хіміотерапію та супровідне лікування мелатоніном та тіотріазоліном

E. V. OLIYNYK

Bukovynian State Medical University

### THE INDICES OF PRO- AND ANTIOXIDANT STATUS OF BLOOD IN PATIENTS WITH STOMACH CANCER, UNDERGOING CHEMOTHERAPY AND SUPPORTIVE TREATMENT WITH MELATONIN AND THIOTRIAZOLIN

Проаналізовані результати лікування 30 хворих на рак шлунка, які отримували хіміотерапію 5-фторурацилом у післяопераційному періоді. Ад'ювантна хіміотерапія призводить до посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів та білків у крові хворих. Застосування супровідного лікування мелатоніном та тіотріазоліном під час проведення хіміотерапії приводило до зниження рівня продуктів пероксидного окиснення ліпідів і білків та активації ферментів антиоксидантного захисту.

The results of treatment of 30 patients with gastric cancer undergoing chemotherapy with 5-fluorouracil in the postoperative period have been analyzed. Adjuvant chemotherapy stimulates lipid and protein peroxidation in the blood of patients. The use of supportive treatment with melatonin and thiotriazolin during chemotherapy results in the decrease of the level of lipid and protein peroxidation and activation of the antioxidant enzymes.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Рак шлунка входить до найпоширеніших злоякісних пухлин людини та є однією з основних причин смерті серед онкологічних захворювань. Результати лікування хворих на рак шлунка не задовольняють лікарів, оскільки 5-річне виживання навіть радикально оперованих хворих не перевищує 40% [4]. У зв'язку з недостатньою ефективністю тільки оперативного лікування хворих на рак шлунка, більшість онкологів вважає за доцільне проведення хіміотерапії у післяопераційному періоді, яка дозволяє знищити пухлинні клітини, залишені хірургом під час операції [3, 6]. Дані цілого ряду рандомізованих досліджень показали переваги від застосування ад'ювантної хіміотерапії хворих на рак шлунка порівняно з хворими, яким проведена лише радикальна операція [1, 2].

Але проведення хіміотерапії може призводити до виникнення ускладнень лікування, найчастішими з яких є діарея, нудота, блювання, токсичний вплив на показники крові (лейкопенія) [5]. Дані ускладнення можуть призводити до вимушеної перерви у лікуванні чи його припинення, що знижує

ефективність лікування. У хворих на рак шлунка відмічаються зміни з боку про- та антиоксидантної систем, і призначення їм хіміотерапії може призводити до своєрідного "оксидантного стресу" [7]. З метою профілактики ускладнень хіміотерапії розробляються різні схеми супровідного лікування [9]. Ряд авторів вказує на протипухлинну, антиоксидантну, імуномодулюючу дію гормону шишкоподібного тіла – мелатоніну [8]. Наведені дані вказують на доцільність включення мелатоніну та антиоксидантів у програму супровідного лікування при проведенні хіміотерапії хворих на рак шлунка.

**Мета роботи:** проаналізувати показники стану про- та антиоксидантної системи крові хворих на рак шлунка, які отримують післяопераційну хіміотерапію 5-фторурацилом та супровідне лікування мелатоніном та тіотріазоліном.

**Матеріали і методи.** Проведено аналіз результатів лікування 33 хворих на рак шлунка у Чернівецькому обласному клінічному онкологічному диспансері, які отримували хіміотерапію 5-фторурацилом у післяопераційному періоді.

У дослідження включали пацієнтів з II та III стадією раку шлунка, у яких проведено радикальне оперативне втручання (субтотальна резекція шлунка чи гастректомія з лімфаденектомією) та в яких планували проведення ад'ювантної хіміотерапії 5-фторурацилом. Застосовували хіміотерапію 5-фторурацилом по 500 мг внутрішньовенно щоденно до сумарної дози 3,0–4,0 г. У 15 хворих проводили лише ад'ювантну хіміотерапію 5-фторурацилом, у 18 хворих хіміотерапію проводили на фоні мелатоніну та тіотріазоліну. Мелатонін застосовували по 3 мг тричі на день per os, тіотріазолін по 100 мг тричі на день per os.

Обидві групи хворих були зіставними за статтю, віком, локалізацією пухлини, гістологічною будовою, наявністю ускладнень. Хворих розподіляли у групи випадковим чином. Контрольну групу склали 10 здорових добровольців.

До та після проведення дрібно-протяжної променевої терапії у хворих забирали 5 мл крові та центрифугували її. У плазмі крові та еритроцитах визначали показники про- та антиоксидантної системи – малоновий альдегід (МА), вміст відновленого глутатіону (ВГ), активність каталази, глутатіонпероксидази (ГП), вміст церулоплазміну (ЦП), рівень окиснювальної модифікації білків (ОМБ).

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за методами варіаційної статистики з використанням пакета програм "Statistica 5.0". Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У хворих, яким показана ад'ювантна хіміотерапія, до проведення лікування спостерігали активацію пероксидного окиснення ліпідів і білків та зниження антиоксидантного захисту. Так, активність каталази крові була на 32,8 % нижчою за активність у контрольній групі, спостерігалось вірогідне підвищення рівня МА еритроцитів крові на 37,1 % порівняно зі здоровими людьми, рівень ОМБ сироватки плазми був на 48,0 % вищим за рівень ОМБ у групі контролю. Рівень ВГ був на 19,4 % нижчим за контрольну групу, активність ЦП сироватки крові – на 18,1 % вища за показник у групі здорових людей, активність ГП була на 16,8 % нижча за відповідний показник у контрольній групі (табл. 1).

Під впливом ад'ювантної хіміотерапії вірогідно знижувалася активність каталази сироватки крові (на 20,9 %). Рівень МА еритроцитів зростав на 17,3 %. Під впливом ад'ювантної хіміотерапії 5-фторурацилом вірогідно знижувався рівень ВГ сироватки крові на 24,1 %. При зниженні рівня ВГ відповідно знижується активність ГП крові – на 10,6 %. Рівень ОМБ сироватки плазми крові вірогідно зростав на 24,3 %. Активність ЦП проявляла лише тенденцію до збільшення.

Отже, ад'ювантна хіміотерапія 5-фторурацилом у хворих на рак шлунка після радикального видалення пухлини призводить до активації процесів пероксидного окиснення ліпідів і білків та зниження антиоксидантного захисту.

**Таблиця 1. Показники прооксидантного та антиоксидантного стану крові хворих на рак шлунка під впливом ад'ювантної хіміотерапії 5-фторурацилом (M±m)**

Показник	Контроль, n=10	До хіміотерапії, n=15	Після хіміотерапії, n=15
МА еритроцитів, мкмоль/л	10,86±0,39	14,69±0,37 p <sub>1</sub> <0,05	17,23±0,52 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05
Каталаза, мкмоль/хв·л	11,32±0,25	7,61±0,27 p <sub>1</sub> <0,05	6,02±0,22 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05
ВГ, мкмоль/мл	1,80±0,03	1,45±0,08 p <sub>1</sub> <0,05	1,10±0,06 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05
ОМБ, о.о.г./мл	0,75±0,01	1,11±0,09 p <sub>1</sub> <0,05	1,38±0,09 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05
ЦП, мг/л	176,4±5,51	208,4±7,68 p <sub>1</sub> <0,05	217,4±9,25 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
ГП, мкмоль/хв·г Нв	120,8±2,15	100,5±2,62 p <sub>1</sub> <0,05	89,8±3,96 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05

Примітка. p<sub>1</sub> – порівняно з групою контролю; p<sub>2</sub> – порівняно з показниками до початку хіміотерапії.

У хворих на рак шлунка, які отримували ад'ювантну хіміотерапію на фоні антиоксидантів мелатоніну та тіотріазоліну, після лікування активність каталази вірогідно підвищувалася на 12,2 % порівняно з показником до лікування. Рівень МА еритроцитів вірогідно зменшувався на 11,8 % під впливом хіміотерапії на фоні мелатоніну та тіотріазоліну. Рівень ВГ вірогідно зростав на 11,8 % під впливом мелатоніну та тіотріазоліну. Застосування мелатоніну та тіотріазоліну на фоні ад'ювант-

ної хіміотерапії приводило до вірогідного зниження вмісту ОМБ плазми крові на 14,4 %. Активність ЦП сироватки крові проявляла тенденцію до зниження у хворих, які отримували мелатонін та тіотріазолін під час ад'ювантної хіміотерапії 5-фторурацилом. Активність ГП зростала на 13,9 % порівняно з показником до початку лікування під впливом мелатоніну та тіотріазоліну (табл. 2).

Викладені дані свідчать про посилення антиоксидантного захисту у хворих на рак шлунка, яким

**Таблиця 2. Показники прооксидантного та антиоксидантного стану крові у хворих на рак шлунка під впливом ад'ювантної хіміотерапії 5-фторурацилом на фоні мелатоніну та тіотріазоліну ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль, n=10	До хіміотерапії, n=18	Після хіміотерапії, n=18
МА еритроцитів, мкмоль/л	10,86±0,39	13,45±0,27 $p_1 < 0,05$	11,86±0,20 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Каталаза, мкмоль/хв·л	11,32±0,25	7,32±0,29 $p_1 < 0,05$	8,21±0,19 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ВГ, мкмоль/мл	1,80±0,03	1,36±0,10 $p_1 < 0,05$	1,52±0,07 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ОМБ, о.о.г./мл	0,75±0,01	1,04±0,08 $p_1 < 0,05$	0,89±0,07 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ЦП, мг/л	176,4±5,51	202,1±8,36 $p_1 < 0,05$	190,1±7,48 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
ГП, мкмоль/хв·г Нв	120,8±2,15	103,6±5,61 $p_1 < 0,05$	118,0±5,15 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітка.  $p_1$  – порівняно з групою контролю;  $p_2$  – порівняно з показниками до хіміотерапії.

проводили ад'ювантну хіміотерапію 5-фторурацилом у поєднанні з антиоксидантною терапією мелатоніном та тіотріазоліном.

Отримані дані вказують, що ад'ювантна хіміотерапія 5-фторурацилом є оксидативним стресом для організму хворих на рак шлунка та призводить до істотних порушень балансу прооксидантів та антиоксидантів організму. Проведення лікування призводить до утворення вільних радикалів, швидкого накопичення в організмі метаболітів пероксидного окиснення ліпідів та білків. При цьому виникає компенсаторне підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту, яке однак не в змозі знешкодити вільні радикали. Це призводить до пошкодження клітинних мембран як пухлинних клітин, так і клітин інших тканин організму, що спричиняє наростання інтоксикації організму та виникнення ускладнень лікування. Розроблений комплекс супровідного лікування мелатоніном та

тіотріазоліном на фоні проведення хіміотерапії раку шлунка виявляв виражену антиоксидантну дію, що проявлялося в зниженні рівня продуктів пероксидного окиснення ліпідів і білків та активації ферментів антиоксидантного захисту.

**Висновки.** Проведення ад'ювантної хіміотерапії 5-фторурацилом у хворих на рак шлунка підвищує процеси пероксидного окиснення ліпідів та білків у крові хворих. Застосування мелатоніну та тіотріазоліну під час проведення хіміотерапії знижує процеси пероксидного окиснення ліпідів білків та посилює антиоксидантний захист організму.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення впливу хіміотерапії та мелатоніну і тіотріазоліну на показники якості життя та на віддалені результати лікування хворих на рак шлунка.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer / T. D. Yan, D. Black, P. H. Sugarbaker [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14, N10. – P. 2702–2713.
2. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GOIRC / F. Di Costanzo, S. Gasperoni, L. Manzione [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100, N6. – P. 388–398.
3. Adjuvant therapy in gastric cancer / L. Lim, M. Michael, G. B. Mann [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N25. – P. 6220–6232.
4. Advances in the treatment of patients with gastric adenocarcinoma / T. Foukakis, L. Lundell, M. Gubanski [et al.] // *Acta. Oncol.* – 2007. – Vol. 46, N3. – P. 277–285.
5. Chemotherapy in gastric cancer / E. Woll, A. Devries, W. Eisterer [et al.] // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28, N2. – P. 1213–1219.
6. Coit D. Adjuvant therapy for gastric cancer / D. Coit // *J. Am. Coll. Surg.* – 2007. – Vol. 205, N4. – P. 54–58.
7. Lipid peroxidation and antioxidant status in stomach cancer / K. Batcioglu, N. Mehmet, I. C. Ozturk [et al.] // *Cancer Invest.* – 2006. – Vol. 24, N1. – P. 18–21.
8. Lissoni P. Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms / P. Lissoni // *Pathol. Biol.* – 2007. – Vol. 55, N3-4. – P. 201–204.
9. Rodrigues M. J. Role of antioxidant complements and supplements in oncology in addition to an equilibrate regimen: a systematic review / M. J. Rodrigues, A. Bouyon, J. Alexandre // *Bull. Cancer.* – 2009. – Vol. 96, N6. – P. 677–684.

Отримано 05.09.12