

# ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ

Н.И. Микуляк, А.И. Микуляк, С.А. Гольдхаур

Кафедра физиологии человека  
Медицинский институт ПГУ  
ул. Красная, 40, Пенза, Россия, 440025  
тел. +79114636467, эл. почта: somvoz@live.ru

Изучено состояние ПОЛ у животных в условиях экспериментальной лучевой и цитостатической (циклофосфан и доксорубин) болезни. Показано, что в результате действия на организм цитостатических факторов активируется ПОЛ, повышается уровень МДА, снижается активность ферментов антиоксидантной защиты. Последнее предопределяет целесообразность контроля ПОЛ при химио- и лучевой терапии и адекватной своевременной коррекции процессов липопероксидации при их активации.

**Ключевые слова:** циклофосфан, доксорубин, лучевая терапия, перекисное окисление липидов, МДА, антиоксидантная активность плазмы.

В основе механизма реализации токсического действия противоопухолевых препаратов и лучевой терапии лежит их способность активации процессов перекисного окисления липидов [1, 2, 3, 4].

**Методика исследования.** Исследование с циклофосфаном, доксорубицином и облучением было выполнено на 40 кроликах-самцах породы Шиншилла, массой 2,5—3,0 кг. Циклофосфан животным вводили внутривенно, в дозе 20 мг/кг, в течение 5 дней. Доксорубин кроликам вводили внутривенно в разовой дозе 30 мг/м<sup>2</sup>, трехкратно на 7-е сутки (1, 8, 15 сутки). Лучевое облучение проводилось с помощью аппарата АГАТ-«С» разовой дозой 5 Гр в течение 960 с при мощности дозы 0,0055 Гр/с. Контрольной группе животных ( $n = 10$ ) препараты не вводились.

Определяли следующие показатели: в плазме крови содержание промежуточного продукта ПОЛ — МДА по реакции с тиобарбиуровой кислотой, активность ферментов АОЗ: каталазы, СОД, глутатионпероксидазы. Статистическую обработку результатов экспериментальных исследований проводили с помощью  $t$ -критерия Стьюдента (В.Я. Гельман, 2002). Явление считали достоверным при  $P$  менее 0,05 (0,01; 0,001).

**Результаты исследования и обсуждение.** При лучевом повреждении в плазме крови экспериментальных животных отмечался рост уровня МДА (табл. 1) на 8-е сутки в 2,0 раза ( $P < 0,001$ ), к 29-му дню опыта его превышение составляло 145% ( $P < 0,001$ ).

Таблица 1

**Уровень МДА, активность СОД и каталазы плазмы крови  
при моделировании цитостатической болезни у кроликов ( $M \pm m$ )**

МДА, ммоль/л	Исход		Облучение	Циклофосфан	Доксорубин
	ИК				
	8 сут	7,22 ± 0,12	14,87 ± 0,03*	7,81 ± 0,32*	8,61 ± 0,09*
	29сут	7,34 ± 0,35	10,68 ± 0,03*	12,56 ± 0,19*	7,24 ± 0,11*

Окончание таблицы

Исход		Облучение	Циклофосфан	Доксорубин
СОД, усд. ед/мг белка	ИК	269,3 ± 6,7		312,35 ± 6,9
	8 сут	268,88 ± 0,99	161,3 ± 2,34*	300,5 ± 2,34*
	29сут	283,54 ± 0,40	166,1 ± 1,17*	166,4 ± 2,0*
Каталаза, мг Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /мин/г белка	ИК	72,12 ± 0,56		99,5 ± 6,25
	8 сут	79,70 ± 0,47	56,88 ± 0,87*	66,58 ± 0,88*
	29сут	77,28 ± 1,11	54,60 ± 1,35*	56,28 ± 0,17*

Примечание: Р\* — достоверность отличия с данными контрольной серии.

Активность СОД после воздействия ионизирующей радиации снижалась на протяжении всего периода наблюдения. Лучевое воздействие вызывало снижение активности каталазы плазмы крови на 8-е сутки опыта на 28,63% ( $p < 0,05$ ). Уровень МДА при инъекциях доксорубина повышался на 17,1% ( $p < 0,001$ ) и 8,2% ( $p < 0,05$ ) на 8-е и 15-е сутки соответственно. Активность каталазы, СОД и глутатионпероксидазы при введении антибиотика имели тенденцию к снижению, но достоверные различия регистрировались только после проведенного курса антибиотика. На 29-е сутки активность ферментов снижалась на 10,4%. В плазме крови экспериментальных животных на фоне циклофосфана в курсовой также выявлено увеличение конечных продуктов процесса перекисного окисления липидов, что проявлялось ростом уровня МДА на 22-е сутки на 54,8%, на 29-е сутки на 70,8%. Активность каталазы постепенно снижалась на 7,7%, 13,4%, 19,82%, 22,1% соответственно на 8-е, 15-е, 22-е, 29-е сутки относительно контроля. Циклофосфан инактивировал СОД. Со второй недели эксперимента уровень СОД снижался на 22,3%, с третьей недели — на 33,72%, на 38,2% — к концу исследования относительно контроля.

Наши исследования также подтвердили гепатотоксическое действие доксорубина, циклофосфана и лучевой терапии о чем свидетельствует повышение активности индикаторных цитолитических ферментов (маркеров цитолиза гепатоцитов, к которым относятся, находящиеся в цитоплазме аспарат- и аланинаминотрансферазы АсАТ, АлАТ, лактатдегидрогеназа ЛДГ). Активность АЛТ в среднем возрастала на 30,3% ( $p < 0,05$ ) и в  $1/3$  случаев — на 57,6% ( $p < 0,001$ ). Таким же образом изменялась АСТ, ее активность возрастала на 36,3% ( $p < 0,001$ ). ЛДГ резко возрастала как в период введения антибиотиков, так и в отдаленном периоде (22-е и 29-е сутки) в среднем в 2,3 и 1,7 раз. Параллельное повышение активности мембранно-связанного экскреторного фермента, количество которого повышается в крови при холестазах, — щелочной фосфатазы подтверждает гепатотоксическое действие изучаемой терапии.

Таким образом, все исследуемые воздействия активировали механизмы свободнорадикальных процессов с параллельным угнетением активности антиоксидантных ферментов СОД, каталазы и глутатионпероксидазы.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Гершанович М.Л. Кардиосан: профилактика кардиотоксичности антрациклинов. — СПб., 2004. — 24 с.

- [2] *Донскова Ю.С.* Состояние антиоксидантной и иммунной систем у онкологических больных на этапах хирургического лечения с интраоперационной радиотерапией // *Анестезиология и реаниматология.* — 2004. — № 3. — С. 67—70.
- [3] *Киреев Г.В.* Зависимость перекисного окисления липидов при раке желудка от размеров опухоли // *Научно-практический журнал «Клиническая лабораторная диагностика».* — 2004. — № 12. — С. 20—34.
- [4] *Lipshultz S.L., Colan S.D. et.al.* Dexrazone reduces incidence of doxorubicin — associated acute myocardocyte injuri in children with acute lymphoblastic leukemia // *Proc. ASCO.* — 2002. — Abstr. 390.

## **CYTOSTATIC DISEASE AND LIPID PEROXIDATION**

**N.I. Mikulyak, A.I. Mikulyak, S.A. Goldhaur**

Physiology Department

Medical Institute

Penza State Universiti

*Krasnaya str., 40, Penza, Russia, 4400026*

*Tel. +79114636467, email: somvoz@live.ru*

We studied the state of LPO in the animals in experimental radiation sickness and cytostatic (cyclophosphamide and doxorubicin) disease. It is shown that the effect on the body of cytostatic factor activated LPO, increased level of MDA, decreased antioxidant enzyme activity. Last determines the feasibility of control LPO during chemotherapy and radiotherapy and adequate timely correction of lipid peroxidation during their activation.

**Key words:** cyclophosphamide, doxorubicin, radiation therapy, lipid peroxidation, MDA, antioxidant activity of plasma.