

УДК 577.125.33:616-006.448-031.14

Н.Д. Ануфриева¹, Б.И. Гельцер¹, А.И. Дубиков¹, Н.Н. Жилкова¹, К.К. Ходосова²

¹ Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения (690105 г. Владивосток, ул. Русская, 73г)

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Ключевые слова: множественная миелома, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, малоновый диальдегид.

Проведено исследование параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у 120 пациентов 39–75 лет с множественной миеломой на различных этапах заболевания. Показано, что в начале заболевания повышается концентрация малонового диальдегида в эритроцитах и снижается антиокислительная активность плазмы крови. В III стадии при хроническом течении заболевания наряду с уменьшением продукции малонового диальдегида происходит истощение системы антиокислительной защиты и повышается уровень продуктов ПОЛ.

История изучения множественной миеломы (ММ) насчитывает около 160 лет. В настоящее время ММ является наиболее исследованным гемобластомом, однако этиологические и патогенетические механизмы развития данного заболевания полностью не изучены. Несмотря на то, что за последние 30 лет выживаемость пациентов, страдающих ММ, возросла в среднем от 1 года до 3 лет, нельзя говорить не только о полном излечении этого заболевания, но и надежном предотвращении его многочисленных осложнений [2, 10, 11].

На современном этапе многие вопросы патогенеза гематологических заболеваний рассматриваются с позиции нарушений процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты (АОЗ) организма и поражения клеточных мембран [1, 5, 8, 13]. Накопление продуктов ПОЛ в мембранах клеток с угнетением защитных ферментативных систем при ММ происходит за счет многих патологических процессов. Главным образом, к ним можно отнести анемию, гипоксию, эндогенную интоксикацию, поражение почек и печени, аномальный остеогенез, пролиферацию плазматических клеток, а также цитостатическое действие химиотерапии. Данные о состоянии системы ПОЛ-АОЗ у больных ММ носят ограниченный характер [9, 12, 14]. В связи с этим изучение роли дисбаланса окислительно-антиоксидантной системы является актуальным для более глубокого понимания механизмов патогенеза данного заболевания и будет способствовать разработке патогенетически обоснованных методов лечения.

Цель исследования заключалась в анализе состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у больных ММ на различных стадиях заболевания.

Ануфриева Надежда Дмитриевна – ассистент кафедры факультетской терапии ВГМУ; e-mail: anufrievand@yandex.ru.

Материалы и методы. Изучение процессов ПОЛ-АОЗ было проведено у 120 больных ММ в возрасте от 39 до 75 лет (49 мужчин и 71 женщина, средний возраст – $62,2 \pm 0,9$ года. По классификации B.G.M. Durie и S.E. Salmon (1975) в исследование были включены пациенты со II и III стадиями ММ. Все больные были условно разделены на две группы наблюдения:

1-я группа – лица с впервые установленным диагнозом (41 человек, 25 женщин и 16 мужчин);

2-я группа – лица с хроническим течением заболевания (79 человек, 49 женщин и 30 мужчин).

Состояние системы АОЗ оценивалось по активности каталазы, супероксиддисмутазы в эритроцитах и общей антиокислительной активности плазмы крови [4, 6, 7]. Выраженность ПОЛ оценивали по содержанию в эритроцитах малонового диальдегида (МДА) [3, 7]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов параметрического анализа.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. При IIА стадии у больных с впервые верифицированным диагнозом ММ общая антиокислительная активность плазмы крови была на 37,1% ниже аналогичного показателя 2-й группы пациентов, который здесь находился в пределах контрольных величин. Содержание супероксиддисмутазы, а также активность этого фермента оказались меньше при хроническом варианте заболевания. Что же касается каталазы, то ее содержание у больных 1-й группы сохранялось на контрольном уровне, незначительно превышая аналогичный показатель у хронических больных. Активность данного фермента была достоверно снижена в обеих группах, но у первичных больных она на 32,6% превышала данный показатель у пациентов в хронической стадии ММ. На фоне сниженной активности двух основных ферментов антирадикальной защиты у пациентов со IIА стадией ММ, уровень МДА достоверно превышал показатель группы контроля (табл. 1).

Во IIБ стадии ММ зарегистрирован рост антиоксидантного напряжения: в обеих группах пациентов отмечено снижение антиокислительной активности. Достоверных изменений концентрации каталазы не отмечено, притом что угнетение активности этого фермента определено при хроническом варианте ММ. Вместе с тем активность каталазы у первичных больных на 42,4% превышала таковую у пациентов

2-й группы. Содержание супероксиддисмутазы во ПБ стадии у первичных больных существенно не отличалось от нормы, при этом превышая на 34,6% указанный параметр во 2-й группе пациентов. Активность же супероксиддисмутазы относительно контроля была достоверно снижена, причем данное снижение оказалось более выраженным у пациентов с хронической стадией ММ. На фоне снижения активности супероксиддисмутазы и каталазы концентрация МДА в дебюте болезни имела лишь тенденцию к увеличению, а в дальнейшем становилась значимо выше нормы и в 1-й, и во 2-й группах наблюдения (табл. 1).

В ПИА стадии ММ происходили принципиальные изменения в функционировании системы ПОЛ-АОЗ у больных с хроническим течением болезни. Здесь была зарегистрирована нормализация уровня общей антиокислительной активности, который превысил соответствующий показатель у первичных больных на 50%. Содержание супероксиддисмутазы во всех случаях было значительно меньше нормы, а активность этого фермента снижалась в 1-й и 2-й группах на 55,9 и 32,6% от уровня контроля соответственно. Интересно отметить, что активность супероксиддисмутазы у хронических больных значимо (на 34,2%) превышала таковую в 1-й группе. Процентное содержание каталазы как у первичных, так и у больных в хронической стадии ММ находилось на уровне контрольных величин. Активность каталазы была ниже нормы и между группами наблюдения достоверно не различалась. Торможение активности каталазы и супероксиддисмутазы у первичных больных ММ сопровождалось ростом концентрации МДА. Во 2-й же группе на фоне изменений в антиоксидантной системе наблюдалось снижение концентрации МДА. Его уровень у первичных больных в ПИА стадии ММ на 39,5% превышал показатель у представителей 2-й группы в аналогичной стадии заболевания (табл. 1).

ПИБ стадия ММ характеризовалась тем, что параметры ПОЛ-АОЗ не отличались у первичных и хронических больных, но были значимо ниже нормы. Так, антиокислительная активность оказалась на 21,9% меньше контрольных величин, а содержание супероксиддисмутазы – на 28,5 и 38,5% в 1-й и 2-й группах соответственно. Активность данного фермента в обеих группах была в 2,3 раза ниже, чем в контроле. Аналогичным образом изменялась и активность каталазы. Содержание же данного фермента в обеих группах сохранялось на высоком уровне и достоверно не отличалось от контрольных величин. Уровень МДА в ПИБ стадии у первичных больных был максимально низким в этой группе наблюдения, что нельзя рассматривать как благоприятный фактор течения заболевания.

За время проведения исследования умерли 22 пациента из 2-й группы (11 женщин и 11 мужчин). У этих пациентов была зарегистрирована тенденция к снижению общей антиокислительной активности плазмы крови, а также статистически значимое (на 35,5%) падение концентрации супероксиддисмутазы в эритроцитах. Активность этого фермента отличалась от контрольных цифр как у пациентов с хроническим течением ММ в плато-фазе, так и у терминальных больных (на 39,4 и 58,8% соответственно). Однако в фазе плато она достоверно превышала аналогичный показатель у терминальных больных. И у пациентов в плато-фазе, и у терминальных больных активность каталазы была резко снижена, как и концентрация МДА в эритроцитах. Тем не менее уровень МДА

Таблица 1

ПОЛ-АОЗ у больных ММ с различной длительностью заболевания

Показатель ¹	Здоровые – контроль (n=30)	Пациенты с ММ, стадии							
		ПИА		ПИБ		ПИА		ПИБ	
		1-я группа (n=10)	2-я группа (n=15)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=12)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=25)	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=27)
МДА, мкМ/мл. эр. массы	7,62±0,28	9,03±0,55 ²	10,33±0,67 ²	8,85±0,81	11,51±0,52 ²	10,62±0,76 ²	6,42±0,49 ^{2,3}	8,31±0,47	5,67±0,41 ^{2,3}
АОА, %	63,00±3,40	44,66±4,27 ²	71,09±6,80 ³	50,21±4,06 ³	48,13±3,79 ²	32,24±3,20 ²	64,18±5,12 ³	49,2±2,45 ²	49,31±4,17 ²
Акат, моль/мин • л	11,40±1,02	7,52±0,58 ²	5,67±0,41 ^{2,3}	9,63±0,82	5,54±0,51 ^{2,3}	6,83±0,56 ²	5,73±0,49 ²	8,4±0,79 ²	6,98±0,51 ²
Каталаза, %	75,60±1,81	74,67±5,40	67,96±3,87	82,64±4,33	72,28±5,13	79,01±3,29	68,74±4,10	77,89±6,64	73,27±6,09
Асод, ед. а/мг Нб	12,50±0,30	10,49±0,49 ²	5,98±0,38 ^{2,3}	8,41±0,76 ²	5,04±0,49 ^{2,3}	5,54±0,55 ²	8,42±0,46 ^{2,3}	5,25±0,50 ²	5,90±0,40 ²
СОД, %	44,40±0,90	53,30±3,45 ²	39,83±2,70 ³	42,32±4,56	31,43±3,12 ²	34,50±3,46 ²	41,28±2,41	27,29±1,90 ²	31,73±2,52 ²

¹ АОА – антиоксидантная активность; Акат – активность каталазы; Асод – активность супероксиддисмутазы; СОД – супероксиддисмутазы.

² Разница с контролем статистически значима.

³ Разница с 1-й группой статистически значима.

Таблица 2
ПОЛ-АОЗ у больных с хроническим течением ММ

Показатель ¹	Плато-фаза ММ (n=57)	Терминальная стадия ММ (n=22)
МДА	10,97±0,38 ²	5,89±0,48 ^{2,3}
АОА, %	61,14±4,20	54,92±3,96
Акат	5,85±0,31 ²	6,31±0,49 ²
Каталаза, %	69,79±2,20	67,78±4,00
Асод	7,58±0,31 ²	5,02±0,33 ^{2,3}
СОД, %	43,11±1,47	28,61±2,80 ^{2,3}

¹ МДА, мкМ/мл эр. массы; АОА — антиоксидантная активность, Акат — активность, каталазы моль/мин • л; Асод — активность супероксиддисмутазы, ед. а/мг Hb; СОД — супероксиддисмутаза.

² Разница с контролем (см. табл. 1) статистически значима.

³ Разница с плато-фазой статистически значима.

был почти в 2 раза выше, чем в терминальной стадии ММ (табл. 2).

Таким образом, если у первичных пациентов отмечалось повышение концентрации МДА при снижении антиоксидантной защиты, то терминальная стадия ММ характеризовалась угнетением и антиоксидантной защиты, и продукции МДА.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии относительно разнонаправленных процессов в системе ПОЛ-АОЗ в зависимости от стадии и характера течения заболевания. Так, при ММ с впервые установленным диагнозом имеется повышение МДА и снижение антиоксидантной активности плазмы крови, усугубляющейся по мере утяжеления заболевания. В группе с хроническим течением ММ имеется разнонаправленность показателей ПОЛ-АОЗ: во II стадии повышение уровня МДА наблюдается при снижении активности антирадикальной защиты, в III стадии наряду с угнетением антирадикальной защиты отмечается статистически значимое уменьшение продукции МДА. Хроническая стадия ММ в фазе плато характеризуется истощением системы антиоксидантной защиты в сочетании с высоким уровнем продуктов ПОЛ. Такие нарушения вызывают повреждение здоровых тканей, активируют прогрессирование синдрома эндогенной интоксикации, одновременно стимулируя пролиферацию злокачественных клеток. В терминальной стадии заболевания на фоне низкой активности антиоксидантной защиты определяется значительное снижение уровня МДА. Эти реакции усугубляют происходящие в организме патологические процессы, так как основные ферменты антиокислительной системы не в состоянии контролировать развитие свободно-радикальных цепных реакций, а снижение уровня МДА ниже физиологических величин способствует нарушению иммунного ответа и замедлению разрушения злокачественных клеток.

Литература

1. Аношина М.Ю., Перехрестенко Т.П., Яговдиг М.В. Свободнорадикальное окисление липидов у больных хроническим лимфолейкозом // Украинский медицинский часопис. 2006. № 6. С. 78–82.

2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Спб.: Диалект, 2004. 448 с.
3. Гончаренко М.С., Латинова А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лаб. дело. 1985. №1. С. 60–66.
4. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лаб. дело. 1988. № 5. С. 59–62.
5. Марусин А.В., Салюков В.Б., Брагина Е.Ю. Антиоксидантная активность плазмы крови в группах лиц с новообразованиями // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 133, № 5. С. 556–558.
6. Никифоров А.П. Активность ферментов сыворотки крови у мужчин и женщин при некоторых патологических состояниях // Клин. лаб. диагностика. 1995. № 1. С. 14–15.
7. Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И. Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов—антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2003. 80 с.
8. Петухов В.И. Активные формы кислорода в прогрессировании хронического миелолейкоза. Перспективы применения натуральных антиоксидантов // Тер. архив. 2000. № 8. С. 64–67.
9. Третьяк Н.Н., Аношина М.Ю., Мошинская О.В. и др. Концентрация продуктов перекисного окисления фосфолипидов в плазме крови больных множественной миеломой как прогностический критерий течения заболевания // Онкология. 2002. Т. 4, № 1. С. 29–32.
10. Berenson J.R., Yellin O. New drugs in multiple myeloma // Curr. Opin. Support. Palliat. Care. 2008. Vol. 2. P. 204–210.
11. Caers J., Broek V.I., Raeye H. D. et al. Multiple myeloma — an update on diagnosis and treatment // Eur. J. Haematol. 2008. Vol. 81. P. 329–343.
12. Ciestar P., Masova L., Scheiner T. et al. Oxidative stress and platelet function in multiple myeloma and renal insufficiency: clinical relations of different tests // Thrombosis Research. 2002. Vol. 105. P. 277–283.
13. Gago-Dominguez M., Jiang X., Castela J.E. Lipid peroxidation, oxidative stress genes and dietary factors in breast cancer protection: a hypothesis // Breast Cancer Research. 2006. Vol. 9. P. 201–210.
14. Kuku I., Aydogdu I., Bayraktar N. et al. Oxidant/antioxidant parameters and their relationship with medical treatment in multiple myeloma // Cell Biochemistry and Function. 2004. Vol. 23, Is. 1. P. 47–50.

Поступила в редакцию 16.10.2009.

STATE OF LIPID PEROXIDATION SYSTEM AND ANTIOXIDATIVE PROTECTION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

N.D. Anufrieva¹, B.I. Geltzer¹, A.I. Dubikov¹, N.N. Zhilkova¹, K.K. Khodosova²

¹ Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia), ² Vladivostok Branch of the Far Eastern Research Centre of Physiology and Respiratory Pathology, SB RAMS (73g Russkaya Vladivostok 690105 Russia)

Summary — The authors have studied parameters of “lipid peroxidation—antioxidative protection” system in 120 patients aged 39 to 75 years with multiple myeloma at various disease stages. The initial stage of the disease is characterized by an increase of malondialdehyde concentration in erythrocytes and a decrease of antioxidative activity of blood plasma. The stage III under the chronic course of the disease is characterized by a reduction of malondialdehyde and exhaustion of the antioxidative protection system, and an increase in the lipid peroxidation products.

Key words: multiple myeloma, lipid peroxidation, antioxidative protection, malondialdehyde.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 1, p. 24–26.