

рогениндуцированная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндометриальной тимидинфосфорилазы выявляется с высокой частотой в высокодифференцированных опухолях эндометрия, а эстрогены в эндометрии индуцируют синтез специфического рецептора VEGF — flk-1 [3], однако в литературе практически отсутствуют данные об активности ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях с различной интенсивностью ангиогенеза. По данным представленного исследования в злокачественных новообразованиях эндометрия существует четкая взаимосвязь между экспрессией антиапоптотического белка Bcl-2, ангиогенезом, экспрессией РЭ и РП и активностью стероидсульфатазы.

Заключение

В 31 опухоли эндометрия изучена экспрессия онкосупрессорного протеина p53, про- и антиапоптотических белков Вах и Bcl-2, а также РЭ и РП и плотность микрососудов в опухолях иммуногистохимическим методом. В этих же опухолях была оценена активность ферментов метаболизма эстрогенов (ароматазы, стероидсульфатазы, суммарной эстроген-2/4-гидроксилазной активности, КОМТ и ГТ) радиометрически, радиоферментным и спектрофотометрическими методами. Проведенное исследование показало наличие взаимосвязи между экспрессией антиапоптотического протеина Bcl-2, интенсивностью неоангиогенеза, экспрессией РЭ и РП и активностью стероидсульфатазы в злокачественных новообразованиях эндометрия. Результаты являются основой для дальнейших исследований, посвященных индивидуальному прогнозированию течения рака эндометрия на основании определения комплекса иммуногистохимических

маркеров и активности некоторых ферментов метаболизма эстрогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез. — СПб., 2000.
2. Введение в молекулярную медицину / Под ред. М. А. Пальцева. — М., 2004.
3. Киселев В. И., Ляшенко А. А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. — М., 2005.
4. Коллин Б. П. // Биохимия. — 2000. — Т. 65, вып. 1. — С. 5—33.
5. Ланкин В. З., Тахазе А. К., Ковальская А. Л. // Докл. АН СССР. — 1981. — Т. 261, № 6. — С. 1467—1470.
6. Ларионов А. А. Конверсия андростендиона в опухолевой и экстрагонадных тканях и ее связь с гормонально-метаболическими факторами у больных раком молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1997.
7. Лукашина М. И. // Клин. лаб. диагн. — 2002. — № 8. — С. 37—41.
8. Самсонова Е. А., Урманчеева А. Ф., Пожариский К. М. и др. // Вопр. онкол. — 2004. — Т. 50, № 2. — С. 196—201.
9. Barth A., Romer W., Oettel M. // Arch. Toxicol. — 2000. — Vol. 74. — P. 366—371.
10. Giatromanolaki A., Survidis E., Brekken R. et al. // Cancer. — 2001. — Vol. 92, N 10. — P. 2569—2577.
11. Peiro G., Diebold J., Baretton G. B. et al. // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2001. — Vol. 20, N 4. — P. 359—367.
12. Saegusa M., Kamata Y., Isono M. et al. // J. Pathol. — 1996. — Vol. 180, N 3. — P. 272—275.
13. Salvesen H. B., Iversen O. E., Akslen L. et al. // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17, N 5. — P. 1382—1390.
14. Survidis E., Giatromanolaki A., Koukourakis M. et al. // Virchows Arch. — 2001. — Vol. 438, N 5. — P. 470—477.
15. Theron C. N., Russel V. A., Taljard J. J. // Steroid. Biochem. — 1986. — Vol. 25, N 4. — P. 585—591.
16. Utsunomiya H., Ito K., Suzuki T. et al. // Clin. Cancer Res. — 2004. — Vol. 10, N 17. — P. 5850—5856.
17. Veral A., Zekioglu O., Nart D. et al. // Ann. Saudi Med. — 2002. — Vol. 22, N 3—4. — P. 242—244.
18. Zurcher G., Da Prada M. // J. Neurochem. — 1982. — Vol. 38, N 1. — P. 191—195.

Поступила 30.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 618.146-006.6-085.849.1.015.2:615.275.4

Г. М. Маишас, Е. И. Филатова, Е. Н. Былинская, В. Г. Антонов, Е. М. Константинов, Ю. А. Андриюшкова

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ГЛУТОКСИМА ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург; Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, Москва; Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Проведено лечение 220 больных раком шейки матки III стадии в возрасте от 26 до 65 лет сочетанным лучевым методом в период с 2002 по 2004 г. В исследование вошли 2 основные группы, получавшие препарат глутоксим: пациенты I группы (n = 65), проходившие курс радикального облучения, получали глутоксим в дозе 90 мг в неделю (6—7 нед); пациенты II группы (n = 55), проходившие курс расщепленного облучения, получали глутоксим в дозе 90 мг в неделю в течение 3 нед перерыва между сеансами. В качестве контроля были взяты 2 группы пациенток: III группа (n = 50), получавшие радикальный курс лучевой терапии; IV группа (n = 50), лечившиеся по расщепленной методике. В основных группах количество лейкоцитов и лимфоцитов, снизившееся в ходе лучевой терапии, нормализовалось быстрее, чем в контрольных. Показатели гемоглобина выше у больных, получавших глутоксим. В основных группах на протяжении всего курса лучевой терапии ранние лучевые реакции смежных органов отмечены в 5,9% случаев со стороны мочевого пузыря, в 8% случаев со стороны прямой кишки по сравнению с 12,1 и 20% соответственно в контрольных группах. Процент полной и частичной клинической ремиссии по окончании курсов лучевой терапии в основных группах был выше, чем в контрольных. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат глутоксим в качестве средства сопровождения лучевой терапии у ослабленных, тяжелых больных.

Ключевые слова: рак шейки матки, лучевая терапия, глутоксим.

Two hundred and twenty patients aged 26 to 65 years who had stage III cancer of the cervix uteri treated with combined radiotherapy in 2002 to 2004 were examined. The trial examined 2 study groups receiving Glutoxim: Group 1 patients (n = 65) who had a course of radical radiation received Glutoxim in a dose of 90 mg weekly for 6–7 weeks; Group 2 patients (n = 55) who had a course of fractionated radiation received Glutoxim in a dose of 90 mg weekly at 3-week intervals. Other two groups were taken as a control: Group 3 patients (n = 50) who received a course of radical radiation and Group 4 (n = 50) who treated with fractionated radiation. In the study groups, the count of leukocytes and lymphocytes that had decreased during radiation therapy became normal more rapidly than in the control ones. Hemoglobin was higher in patients taking Glutoxim. Throughout the whole course of radiation therapy, the study groups showed early radiation, reactions of the adjacent organs: the urinary bladder (5.9%), rectum (8%) versus 12.1 and 20%, respectively, displayed by the control groups. In the study groups, the rates of complete and partial remissions were higher than in the controls. The findings allow one to recommend Glutoxim as an adjunct of radiotherapy in debilitated, critically ill patients.

Key words: cancer of the cervix uteri, radiotherapy, glutoxim.

Несмотря на безусловные достижения современной противоопухолевой терапии, проблема повышения эффективности лечения по-прежнему остается актуальной. Смертность от основных форм опухолевых заболеваний сегодня та же, что и 30–50 лет назад. Среди причин такого состояния дел в лечении онкологических больных ведущую роль играет непереносимость пациентами эффективных противоопухолевых лекарственных средств и воздействий, что в свою очередь требует использования фармакопрепаратов или других методов профилактики и/или коррекции побочного действия основной терапии.

Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер (СПбГКОД) в полной мере сталкивается с этими проблемами в своей клинической практике при лечении больных местно-распространенным раком шейки матки, которые представляют собой наиболее тяжелый контингент пациентов радиологического отделения. Как правило, это ослабленные больные, для которых характерны иммунодепрессия, длительные и массивные кровотечения из первичного очага, нарушения гемопоэза, присоединение вторичной инфекции и интоксикации.

В связи с распространенностью процесса сочетанная лучевая терапия при III стадии рака шейки матки предполагает подведение больших суммарных доз как к первичному очагу, так и в клетчатке малого таза.

Успешная лучевая терапия злокачественных новообразований требует эффективных доз для облучения опухоли, побочным результатом чего является опасность лучевого поражения нормальных клеток окружающих тканей. Вследствие этого возникает необходимость использования средств, избирательно или преимущественно ослабляющих лучевые реакции нормальных тканевых элементов.

Серьезными осложнениями лучевой терапии являются лейко- и лимфопении, развитие которых приводит к вынужденному перерыву в лечении больных или его преждевременному окончанию.

Устранение или сглаживание побочных реакций лучевой и химиотерапии, их сочетания достигается в числе прочего различными фармакопрепаратами, среди которых наиболее востребованными и эффективными являются препараты иммуноориентированной терапии, стимуляторы гемопоэза, цитопротекторы.

В связи с этим для клинической практики представляет интерес глутоксим, препарат из группы

низкомолекулярных иммуномодуляторов пептидной природы, который обладает не только иммунокорректирующей, но и гемостимулирующей активностью, повышает резистентность клеток и организма в целом к негативному воздействию токсинов различного происхождения, снижает риск развития побочных эффектов при проведении лучевой и химиотерапии (Инструкция от 2005 г.).

Целью настоящей работы являлось изучение эффективности препарата глутоксима в качестве сопровождения лучевой терапии у больных с местно-распространенными формами рака шейки матки.

Лучевое лечение 220 больных раком шейки матки III стадии в возрасте от 26 до 65 лет, сравнимых по нозологической форме заболевания, проводилось во II радиологическом отделении СПбГКОД. В ходе исследования анализировались 4 группы больных (2 основные и 2 контрольные):

I — первая основная группа из 65 пациенток, которые на фоне проведения радикального курса сочетанной лучевой терапии получали глутоксим в дозе 90 мг в неделю (6–7 нед);

II — вторая основная группа из 55 пациенток, которые на фоне проведения сочетанной лучевой терапии по расщепленной методике в два этапа получали глутоксим в той же дозе в течение 3 нед перерыва, до начала второго этапа облучения;

III — первая контрольная группа из 50 пациенток, получавших радикальный курс сочетанной лучевой терапии без глутоксима;

IV — вторая контрольная группа из 50 пациенток, получавших курс сочетанной лучевой терапии по расщепленной методике без глутоксима.

У всех больных, включенных в исследование, по данным догоспитального обследования с обязательным использованием ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов малого таза и брюшной полости был выявлен рак шейки матки III стадии. Морфологически опухоли были представлены плоскоклеточными формами различной степени дифференцировки. Методики облучения и суммарные очаговые дозы (СОД) в контрольных точках были сопоставимы в сравниваемых группах.

Радикальная программа лечения состояла из дистанционной гамма-терапии на аппарате АГАТ-С и внутрисполостного облучения на аппарате АГАТ-ВУ или источниками низкой мощности дозы ("ручные укладки") по общепринятым методикам. Величины

Таблица 1

Динамика содержания гемоглобина (в г/л) у больных, получавших радикальный курс сочетанной лучевой терапии ($M \pm \sigma$)

Группа больных	При поступлении	2-я неделя	4-я неделя	По окончании курса
Основная	117,72 ± 0,51	102,32 ± 0,52	118,76 ± 0,5	122,46 ± 0,49
Контрольная	123,08 ± 0,45	105,47 ± 0,46	110,16 ± 0,43	119,6 ± 0,44

Таблица 2

Динамика содержания гемоглобина (в г/л) у больных, получавших сочетанную лучевую терапию по расщепленной методике ($M \pm \sigma$)

Группа больных	Первый этап		Второй этап			
	при поступлении	2-я неделя	при поступлении	2-я неделя	4-я неделя	по окончании
Основная	99,45 ± 0,81	97,91 ± 0,80	102,51 ± 0,73	105,68 ± 0,67	110,83 ± 0,61	114,89 ± 0,59
Контрольная	114,8 ± 0,54	102,48 ± 0,46	102,01 ± 0,46	110,01 ± 0,49	111,72 ± 0,53	113,36 ± 0,55

фактора ВДФ для точек Ad,s составили 150—160 ед., для точек Vd,s — 90—100 ед.

Расщепленный курс сочетанной лучевой терапии проводился в два этапа. На первом этапе больные получали дистанционное облучение на аппарате АГАТ-С на область малого таза до СОД в точках Ad,s и Vd,s 30 Гр. Внутриполостная гамма-терапия источниками ^{60}Co низкой мощности дозы проводилась только при необходимости остановки угрожающего жизни кровотечения до СОД в точках Ad,s 8—9 Гр в пересчете на высокую мощность дозы. После 3-недельного перерыва в лечении пациенткам проводился второй этап сочетанной лучевой терапии на аппаратах АГАТ-С и АГАТ-ВУ по стандартной методике. Величины ВДФ при этом составляли 160—170 ед. для точек Ad,s и 70—80 ед. для точек Vd,s.

Пациентки I группы ($n = 65$), проходившие курс радикального облучения, получали глутоксим 3% — 1 мл 3 раза в неделю. Глутоксим вводили после сеанса облучения подкожно через сутки (понедельник, среда, пятница). В субботу и воскресенье препарат не назначался. Схема введения препарата глутоксима в течение недели выдерживалась на протяжении всего курса радикального облучения.

Пациентки II группы ($n = 55$), проходившие курс расщепленного облучения, получали глутоксим 3% — 1 мл 3 раза в неделю. Глутоксим вводили подкожно через сутки (понедельник, среда, пятница) в течение 3 нед перерыва между сеансами.

Пациентки III ($n = 50$) и IV ($n = 50$) групп, соответственно получавшие радикальный курс лучевой терапии и лечившиеся по расщепленной методике, не получали глутоксима. Результаты их лечения сравнивались с результатами лечения пациенток I и II групп.

В работе оценивались переносимость препарата, динамика показателей периферической крови на протяжении всего курса облучения, частота возникновения ранних лучевых реакций со стороны смежных органов, изменения общего состояния пациенток (индекс Карновского), непосредственные результаты лечения.

Отмечена хорошая переносимость препарата глутоксима во всех случаях его применения. Отсутствие аллергических реакций позволило полностью выполнить запланированную программу со-

путствующей терапии всем пациенткам основных групп.

При анализе динамики результатов клинических анализов крови у больных, получавших лучевую терапию по радикальной программе облучения (табл. 1, 3, 5), выявлено, что до начала лечения в основной группе уровень гемоглобина и количество лимфоцитов были достоверно ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$). К концу 2-й недели лучевой терапии в обеих группах отмечено синхронное снижение уровня гемоглобина, а также количества лейкоцитов и лимфоцитов, что сопровождалось нарастанием субъективных жалоб на головную боль, слабость, недомогание, снижение аппетита. В дальнейшем, к концу 4-й недели лучевой терапии, наблюдались улучшение названных показателей крови в обеих группах и их последующий рост к концу курса облучения. Необходимо отметить, что в группе больных, получавших глутоксим, показатели периферической крови были достоверно выше, чем в контрольной ($p < 0,05$), на протяжении всей второй половины радикального курса сочетанной лучевой терапии, что, несомненно, способствовало как улучшению общего состояния пациенток, так и эффективности противоопухолевой терапии.

Лечению по расщепленной методике подвергались ослабленные больные, которым радикальный курс был не показан ввиду невозможности осуществления адекватного внутриполостного облучения из-за больших размеров первичного очага и выраженной вторичной инфекции. В этих группах (II и IV) больные изначально имели более низкие значения показателей периферической крови, которые также на 2-й неделе облучения имели тенденцию к дальнейшему снижению (табл. 2, 4, 6). У пациенток, которым во время запланированного пе-

Таблица 3

Динамика абсолютного количества лейкоцитов в крови ($\cdot 10^9/\text{л}$) у больных, получавших радикальный курс сочетанной лучевой терапии ($M \pm \sigma$)

Группа больных	При поступлении	2-я неделя	4-я неделя	По окончании курса
Основная	5,10 ± 0,99	4,27 ± 0,08	4,98 ± 0,06	5,52 ± 0,04
Контрольная	5,96 ± 0,1	4,32 ± 0,06	4,59 ± 0,09	4,73 ± 0,07

Динамика абсолютного количества лейкоцитов в крови ($\cdot 10^9/\text{л}$) у больных, получавших сочетанную лучевую терапию по расщепленной методике ($M \pm \sigma$)

Группа больных	Первый этап		Второй этап			
	при поступлении	2-я неделя	при поступлении	2-я неделя	4-я неделя	по окончании
Основная	5,85 \pm 0,18	4,38 \pm 0,03	4,72 \pm 0,03	4,86 \pm 0,04	4,99 \pm 0,05	5,22 \pm 0,05
Контрольная	5,68 \pm 0,11	4,21 \pm 0,02	4,24 \pm 0,02	4,67 \pm 0,04	4,91 \pm 0,06	5,13 \pm 0,08

перыва в лечении вводился глутоксим, при поступлении на второй этап сочетанной лучевой терапии уровень гемоглобина и количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови были достоверно выше, чем в контрольной ($p < 0,05$). К концу курса облучения в обеих группах отмечена общая тенденция к улучшению всех этих показателей, однако в основной группе количество лимфоцитов было существенно выше, чем в контрольной ($p < 0,05$), на протяжении всего второго этапа, что, возможно, является следствием иммуномодулирующего влияния глутоксима.

Логичным в связи с вышеизложенным представляется определение индекса Карновского до и после лечения. Если у всех пациенток до начала лечения он составлял 30–50%, то в основных группах этот показатель возрос до 90–100%, а в контрольных он не поднимался выше 90%.

Осложнения лечения в виде ранних лучевых циститов и ректитов (табл. 7) в контрольных группах (II и IV) возникали чаще, чем в основных (I и III группы).

Следует отметить, что у больных, получавших радикальный курс на фоне глутоксима, ранние лучевые ректиты возникали достоверно реже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Отсутствие статистически значимых различий в частоте лучевых циститов объясняется малым числом пациенток с этой патологией. К моменту завершения лучевой терапии восстановление функции тазовых органов у больных, получавших глутоксим, происходило быстрее, что, по-видимому, является следствием влияния препарата на стимуляцию пролиферации и дифференцировки нормальных клеток, повышение

устойчивости нормальных клеток к воздействию лучевой терапии. Наше предположение основывается на опубликованных в последние годы результатах работ по изучению биологической активности окисленного глутатиона, основного компонента препарата глутоксима. Так, в работах G. Filomeni и соавт. [6–8] и Е. В. Буровой и соавт. [2] доказана способность окисленного глутатиона и препарата глутоксима оказывать рецепторопосредованное влияние на различные клетки. В рецепторопосредованном действии на клетки окисленного глутатиона и препарата глутоксима имеют место как иницирующее влияние на активность рецепторных тирозинкиназ, так и сенсибилизация рецепторов к их лигандам [1, 3, 8]. Показано, что и окисленный глутатион, и глутоксим рецепторопосредованно избирательно иницируют сигнальные пути, активирующие процессы устойчивости клеток к экстремальным воздействиям и повышающие их выживаемость [2]. Применительно к взаимоотношениям опухолевых и нормальных клеток подобное действие может иметь следующие последствия. Так, экспериментально доказано, что опухолевые клетки "успешно" конкурируют с нормоцитами за питательные вещества и тканевое пространство в условиях зоны опухолевого роста и организма в целом. Подобное обстоятельство свидетельствует в пользу того, что успешность опухолевых клеток в конкурентных взаимоотношениях с нормоцитами базируется в числе прочего на существенно отличных процессах устойчивости к среде их развития. В связи с этим можно полагать, что индуцируемые глутоксимом механизмы устойчивости клеток не имеют существенного значения для опухолевых клеток, однако они значимы для нормоцитов. В пользу этого предположения свидетельствуют результаты работ по влиянию препарата глутоксима на рост перевиваемых опухолей [4]. В частности, показано, что некоторые солидные опухоли при применении препарата глутоксима в монотерапии проявляли тенденции роста, что можно объяснить не ростом опухолевых клеток, а увеличением жизнеспособности нормоцитов, в той или иной мере присутствующих

Таблица 5

Динамика относительного количества лимфоцитов в крови (в %) у больных, получавших радикальный курс сочетанной лучевой терапии ($M \pm m$)

Группа больных	При поступлении	2-я неделя	4-я неделя	По окончании курса
Основная	18,03 \pm 0,37	17,9 \pm 0,32	20,11 \pm 0,36	22,83 \pm 0,3
Контрольная	23,84 \pm 0,39	15,72 \pm 0,41	16,02 \pm 0,41	18,34 \pm 0,4

Таблица 6

Динамика относительного количества лимфоцитов в крови (в %) у больных, получавших сочетанную лучевую терапию по расщепленной методике ($M \pm m$)

Группа больных	Первый этап		Второй этап			
	при поступлении	2-я неделя	при поступлении	2-я неделя	4-я неделя	по окончании
Основная	16,96 \pm 0,46	14,72 \pm 0,58	18,72 \pm 0,31	21,02 \pm 0,28	21,62 \pm 0,28	21,38 \pm 0,32
Контрольная	19,34 \pm 0,32	13,82 \pm 0,42	15,7 \pm 0,68	15,92 \pm 0,68	16,01 \pm 0,70	16,06 \pm 0,70

Таблица 7

Частота возникновения ранних лучевых реакций

Группа больных	Число больных	Из них имели осложнения			
		циститы		реактивы	
		абс.	%	абс.	%
I	65	3	4,62 ± 2,60	4	6,15 ± 2,98
II	55	4	7,27 ± 3,50	10	18,18 ± 5,20
III	50	3	6,00 ± 3,36	8	16,00 ± 5,18
IV	50	5	10,00 ± 4,24	12	24,00 ± 6,04

Примечание. Здесь и в табл. 8—10 в графах "процент" приведены средние арифметические величины с ошибкой средних $M \pm m$.

в очаге опухолевого роста. Комбинированная терапия препаратом глутоксим с цисплатином, или таксолом, или этопозидом приводила к снижению интенсивности опухолевого роста, превосходящему эффект монотерапии цитостатиком, и увеличению выживаемости. Авторы приводят предполагаемый механизм такого эффекта, связывая его с восстановлением чувствительности рецепторов к цитотоксическим цитокинам (фактор некроза опухоли и др.). Это предположение интересно тем, что позволяет обосновать эффект гемостимулирующего действия препарата глутоксима. Так, клетки костного мозга имеют поверхностно-клеточные домены рецепторов к факторам гемопоэза, не менее богатые остатками цистеина, чем рецепторы семейства фактора некроза опухоли, которые также сосредоточены в эволюционно консервативных доменах рецептора и определяют его сродство к регуляторным воздействиям [5]. Для функционально активной конформации рецептора необходимо наличие дисульфидных сшивок в поверхностно-клеточных доменах рецептора. В связи с этим нельзя исключить позитивного действия препарата глутоксима на гемопоэз за счет повышения сродства клеток кровяного ростка к индуцирующему влиянию эндогенных стимуляторов гемопоэза.

В аспекте изложенного не случайными являются непосредственные результаты лечения. Как следует из полученных данных (табл. 8), при проведении радикального курса лучевой терапии в сочетании с глутоксимом полная ремиссия имела место более чем у 3/4 больных ($76,9 \pm 5,2\%$), в то время как в контрольной группе — менее чем у половины пациенток ($38,0 \pm 6,9\%$), и различие этих показателей статистически значимо ($p < 0,05$).

При лечении по расщепленной методике (табл. 9) процент полных клинических ремиссий в основной группе был значительно ниже ($23,64 \pm 5,73\%$), чем в соответствующей контрольной группе в условиях радикальной лучевой терапии ($76,9 \pm 5,2\%$), что объясняется более тяжелым контингентом больных в этих группах ($p < 0,05$). Однако, как и при радикальной терапии, при расщепленной схеме препарат глутоксим способствовал существенному (в среднем в 2 раза) росту количества больных с полной ремиссией ($23,64 \pm 5,73\%$ в основной группе и $14,00 \pm 4,91\%$ в контроле соответственно). Значимых различий в результатах основной и контрольной групп по показателю частичной ремиссии при данном виде лучевого лечения не было выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, суммируя данные о влиянии сопутствующей терапии (в нашем случае препарата глутоксима, табл. 10), необходимо подчеркнуть, что процент положительных ответов на сочетанное лучевое лечение (независимо от его варианта) по показателю полной ремиссии в группе больных, получавших препарат глутоксим, был в 2 раза выше ($p < 0,05$), чем в контроле ($52,5$ и 26% соответственно). Что же касается частичной ремиссии и стабилизации опухолевого процесса, то эффективность лечения (лучевая терапия в сочетании с применением препарата глутоксима) была практически сравнима с контролем (лучевая терапия без сопутствующего лечения глутоксимом). Однако необходимо обратить внимание на тот факт, что применение глутоксима в качестве средства сопровождения лучевой терапии приводило к значительному (почти в 2 раза) увеличению числа больных с

Таблица 8

Частота различных видов непосредственных результатов лечения радикальным облучением

Группа больных	Число больных	Непосредственный результат							
		полная ремиссия		частичная ремиссия		стабилизация		прогрессирование	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	65	50	76,92 ± 5,23	15	23,08 ± 5,23	0	0,00 ± 0,00	0	0,00 ± 0,00
III	50	19	38,00 ± 6,86	30	60,00 ± 6,93	0	0,00 ± 0,00	1	2,00 ± 1,98

Таблица 9

Частота различных видов непосредственных результатов лучевой терапии по расщепленной схеме

Группа больных	Число больных	Непосредственный результат							
		полная ремиссия		частичная ремиссия		стабилизация		прогрессирование	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
II	55	13	23,64 ± 5,73	40	72,73 ± 6,01	0	0,00 ± 0,00	2	3,64 ± 2,52
IV	50	7	14,00 ± 4,91	36	72,00 ± 6,35	5	10,00 ± 4,24	2	4,00 ± 2,77

Частота различных видов непосредственных результатов лечения при использовании глутоксима и без него

Группы больных	Число больных	Непосредственный результат							
		полная ремиссия		частичная ремиссия		стабилизация		прогрессирование	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I + II	120	63	52,5 ± 5,23	55	46,26 ± 5,23	0	0,00 ± 0,00	2	1,67 ± 1,17
III + IV	100	26	26,0 ± 6,86	66	66,00 ± 6,93	5	5,00 ± 2,18	3	3,00 ± 1,71

полной ремиссией как при радикальном, так и при расщепленном облучении.

Так как в наше исследование был включен наиболее тяжелый контингент больных раком шейки матки, полученные результаты могут свидетельствовать о перспективности применения глутоксима в качестве средства сопровождения лучевой терапии данного контингента больных как при радикальном облучении, так и при расщепленной схеме. Необходимо отметить, что повышение с помощью препарата качества жизни пациенток делает возможным проведение лучевой терапии в полном объеме.

Проведенное исследование является начальным этапом изучения эффективности препарата глутоксима в качестве сопутствующей терапии при проведении лучевого лечения опухолей различных локализаций. Положительный опыт его применения при лечении больных с местно-распространенными формами рака шейки матки позволил нам подключить глутоксим к программам химиолучевого лечения опухолей гениталий, а также к облучению

злокачественных опухолей легкого, пищевода и кишечника. Ближайшей задачей является оценка влияния препарата глутоксима на отдаленные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова В. Г., Антушевич А. Е., Бурова Е. Б., Василенко К. П. // Цитокины и воспаление. — 2005. — № 2. — С. 73.
2. Бурова Е. Б., Василенко К. П., Антонов В. Е., Никольский Н. Н. // Докл. АН. — 2005. — Т. 404, № 1. — С. 1–3.
3. Василенко К. П., Бурова Е. Б., Антонов В. Г., Никольский Н. Н. // Цитология. — 2006. — Т. 48, № 1. — С. 500–507.
4. Седакова Л. А., Миндра Н. В., Василенко К. П. и др. // Материалы I-го Всероссийского научного форума "Инновационные технологии медицины XXI века". — 2005. — С. 459–461.
5. Фалер Д. М., Шилдс Д. Моллекулярная биология клетки: Пер. с англ. — 2003. — С. 227–247.
6. Filomeni G., P., Rotilio G., Ciriolo M. R. // FASEB J. — 2005. — Vol. 17. — P. 64–66.
7. Filomeni G., Rotilio G., Ciriolo M. R. // Biochem. Pharmacol. — 2002. — Vol. 64. — P. 1057–1064.
8. Filomeni G., Aquilano K., Civitareale P. et al. // Free Rad. Biol. Med. — 2005. — Vol. 39. — P. 345–354.

Поступила 20.08.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.24-006.6-092:612.6.05]-07

Н. В. Севостьянова^{1, 2}, Е. Л. Чойнзонов², А. И. Дмитриева¹, В. В. Новицкий¹, М. Б. Фрейдиг³

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ $\theta 1$ И $\mu 1$ У БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ И МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

¹ГУ НИИ онкологии (дир. — член-корр. РАМН Е. Л. Чойнзонов) Томского научного центра СО РАМН; ²ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет МЗ и СР, Томск; ³ГУ НИИ медицинской генетики (дир. — акад. РАМН В. П. Пузырев) Томского научного центра СО РАМН

Проведено обследование 181 больного раком легкого с целью изучения полиморфных вариантов генов ферментов 2-й фазы биотрансформации ксенобиотиков глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1). Показано увеличение частоты патологического генотипа генов GSTT1, GSTM1 у больных раком легкого, которое оказалось более выраженным при мелкоклеточной опухоли.

Ключевые слова: рак легкого, гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков.

A hundred and eighty-one patients with lung cancer were examined to study polymorphic types of genes of the phase 2 xenobiotic biotransformation enzymes glutathione-S-transferases (GSTT1, GSTM1). The study indicated the increased frequency of the pathologic genotype of the GSTT1 and GSTM1 genes in patients with lung cancer, which was more pronounced in small-cell tumor.

Key words: lung cancer, xenobiotic biotransformation enzyme genes.

Рак легкого относится к многофакторным заболеваниям, в развитии которых имеют значение многие генетических факторы и условия окружающей среды. Индивидуальная чувствительность к канцерогенным воздействиям окружающей среды определяется двумя основными яв-

лениями: многостадийным характером процесса канцерогенеза и генетическим полиморфизмом факторов, играющих ведущую роль на каждом его этапе.

В последнее время широко проводятся исследования связи полиморфизма генов ферментов био-