

УДК 615.032:57084-612.112.91
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11367

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЯ ЦИТОСТАТИКОВ ПО СХЕМЕ CAP МЕТОДОМ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И АУТОГЕМОХИМИОТЕРАПИИ НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

И.И. Антонеева¹, Е.Ю. Насырова¹, П.Д. Шабанов²,
Т.П. Генинг¹, Д.Р. Долгова¹, Т.В. Абакумова¹, С.О. Генинг¹

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;
²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: Naum-53@yandex.ru

Лечение рака яичников цитостатиками прекращают из-за выраженных побочных эффектов. Использование аутогемохимиотерапии снижает вероятность токсического повреждения сердца, легких и печени, снижает инвазивный и пролиферативный потенциал неоплазмы. Влияние аутогемохимиотерапии на свободнорадикальные процессы в плазме крови организма-опухоленосителя спорно.

Цель – оценка влияния комбинированного введения цитостатиков по схеме CAP методом полихимиотерапии и аутогемохимиотерапии на процессы свободнорадикального окисления в плазме крови крыс с экспериментальным раком яичников.

Материалы и методы. Белым крысам с асцитной опухолью яичников в логарифмическую стадию развития опухоли внутривенно и методом аутогемохимиотерапии вводили цитостатики, используемые в схеме CAP. На 3-и и 8-е сут после введения в плазме крови оценивали перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков.

Результаты. Установлено, что активация перекисного окисления липидов при истощении ферментативного звена антиоксидантной системы и сохранении карбонильного стресса имеет место в плазме крови крыс с асцитной опухолью яичников как при внутривенном введении, так и при аутогемохимиотерапии цитостатиками по схеме CAP.

Таким образом, подобная динамика процессов свободнорадикального окисления в плазме крови организма-опухоленосителя характеризует биологический портрет опухоли и определяет возможность использования антиоксидантов как при внутривенной химиотерапии, так и при аутогемохимиотерапии по схеме CAP.

Ключевые слова: асцитная опухоль яичников, химиотерапия, редокс-зависимые процессы, аутогемохимиотерапия.

Введение. Редокс-зависимые процессы в норме обеспечивают окислительный метаболизм клетки и включают окислительную модификацию белков (ОМБ), перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную защиту (АОЗ). При этом образуются активные формы кислорода, которые являются медиаторами сигнальных путей [1]. Существует точка зрения, согласно которой изменения на молекулярном уровне при интенсификации свободнорадикальных процессов не зависят от причины и являются однотипными. К та-

ким изменениям относят разнонаправленную динамику параметров перекисного окисления липидов и АОЗ, что рассматривается как оксидативный стресс и считается патогенетическим звеном онкопатологии [2–4].

Рак яичников (РЯ), диагностированный в основном на распространенной стадии заболевания, представляет актуальную проблему современной онкогинекологии [5]. Согласно данным, опубликованным в Eurocare-5 study, пятилетняя выживаемость больных РЯ не превышает 37,6 % [6]. В России ежегодно ре-

гистрируется 13,2 тыс. опухолей яичников и 7,7 тыс. летальных исходов [7].

Химиотерапия является вторым основным компонентом лечения РЯ [8–10]. При поздних стадиях РЯ химиотерапия может применяться самостоятельно. У целого ряда больных она становится главным методом лечения, способным задержать развитие опухоли. По данным литературы, около 30 % больных получают терапию только цитостатиками [11]. Системная лекарственная терапия является неотъемлемой составной частью лечебного процесса для подавляющего большинства пациенток с РЯ [12, 13]. Особое место в лечении РЯ принадлежит препаратам платины и таксанам [14, 15]. С середины 90-х гг. в США и ряде стран Европы при РЯ используют схему САР. Комбинированная химиотерапия по этой схеме проводится после нерадикальных операций при II_b, II_c, III и IV стадиях РЯ больным с остаточными опухолями и метастазами. Эту же схему используют в качестве первоначального лечения при неоперабельных опухолях. Кроме того, по усмотрению оперирующих врачей, эту схему химиотерапии применяют в качестве профилактической меры при РЯ ранних стадий в случае неуверенности в радикальности операции. Однако лечение цитостатиками РЯ почти в 25 % случаев прекращают из-за развития выраженных побочных эффектов [16].

Метод аутогемохимиотерапии (АГХТ) предусматривает реинфузию клеток крови после их инкубации с лекарственными средствами. Установлено, что инкубация цитостатика с аутокровью приводит к образованию качественно новых противоопухолевых соединений: цитостатик – форменный элемент и цитостатик – белок. При этом в несколько раз возрастает время циркуляции в крови химиопрепарата, который активизируется на поверхности клеток, усиливается его биотрансформация. По мнению авторов [17], все это объясняет низкую дозозависимую токсичность и выраженную противоопухолевую эффективность АГХТ по сравнению с полихимиотерапией на традиционных растворителях. При этом эффективность АГХТ зависит как от особенностей связывания хи-

миопрепарата с компонентами крови во время инкубации, так и от особенностей самой опухоли. Относительно влияния различных методов экспериментальной химиотерапии на редокс-зависимые процессы в плазме крови на сегодня нет единой точки зрения. Показаны прооксидантные свойства ряда цитостатиков, внутривенное введение которых определяет их токсичность. Относительно влияния АГХТ на свободнорадикальные реакции при введении цитостатиков показаны как про-, так и антиоксидантные эффекты [18].

Цель исследования. Сравнительная оценка влияния комбинированного введения цитостатиков по схеме САР при внутривенном введении (ПХТ) и методом АГХТ на процессы свободнорадикального окисления в плазме крови крыс с экспериментальным РЯ.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования были проведены на белых беспородных крысах массой 180–200 г. Модель рака яичников воспроизводили путем перевивки опухолевого штамма (НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва). Трансплантируемая асцитная опухоль яичника (АОЯ) была получена Е.Е. Погосянц, Е.Л. Пригожиной и Н.Л. Еголиной в 1958 г. Исходный гистологический тип опухоли – метастазирующая папиллярная аденокарцинома, в настоящее время – асцитная опухоль. После предварительного пассажа на 8-й день после внутрибрюшинной перевивки от одной крысы был взят асцит и перевит животным экспериментальной группы в объеме 0,5 мл 9-дневного инокулята (АЖ с 7×10^7 опухолевых клеток в каждой дозе) + 0,5 мл питательной среды 199 на 100 г массы животного. Прогрессирование данного типа опухоли проходит в 3 фазы: логарифмическая (с 4-х сут после перевивки), стационарная (с 8-х сут после перевивки), терминальная стадия (с 13-х сут после перевивки). Все животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и корму. Были соблюдены правила гуманного обращения с животными, которые регламентированы Правилами проведения работ и использования экспериментальных животных, утвержденными При-

казом МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г., положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг., а также требованиями этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета. Животных умерщвляли путем декапитации под эфирным наркозом. В исследованиях использованы доксорубин (ДОК) («Эбеве», Австрия), циклофосфан (ЦФ) («Конпо», «Евросервис», Россия) и цисплатин (ЦП) («ЛЭНС-ФАРМ», Россия). В качестве антикоагулянта применяли гепарин.

Доза для введения цитостатиков рассчитывалась по номограмме на квадратный метр поверхности тела животного [7] и составила для доксорубина 40 мг/м², для циклофосфана 600 мг/м², для цисплатина 75 мг/м². При совместном введении цитостатиков по схеме САР использовали концентрации, вдвое меньшие указанных. Введение цитостатиков животным с РЯ проводили на 5-й день после перевивки (логарифмическая стадия развития опухоли). Проведение АГХТ осуществляли путем реинфузии крови (1,0 мл), проинкубированной в термостате в течение 45 мин при 37 °С с гемоконсервантом и химиопрепаратом, в яремную вену животным. ПХТ осуществляли путем введения в яремную вену химиопрепаратов, растворенных в физиологическом растворе. Кровь для исследования редокс-статуса периферических эритроцитов забирала через 3 и 8 дней после ПХТ и АГХТ.

Интенсивность ПОЛ в эритроцитах оценивали по уровню диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД), шиффовых оснований (ШО), учитывая интенсивность поглощения при длинах волн соответственно 232, 278 и 400 нм в гептановом экстракте по методу И.А. Волчегорского (1989). Уровень малонового диальдегида (МДА) определяли в тесте с тиобарбитуровой кислотой по методу Л.И. Андреевой и др. (1988). Содержание продуктов окислительной модификации белков оценивали при 346, 370, 430, 530 нм по методу R.L. Levina (1990) в модификации

Е.Е. Дубининой (2000). Активность каталазы оценивали по скорости утилизации H₂O₂ по методу А.И. Карпищенко (1999); активность ГТ – по скорости ферментативного образования GS-2,4-динитробензола в катализируемой ферментом реакции восстановления глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (Stata 6.0) и стандартных пакетов Microsoft Excel, 2007. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований установлено значимое возрастание уровня ОМБ и МДА (рис. 1) на фоне снижения активности ГТ ($0,048 \pm 0,004$ против $0,096 \pm 0,001$ мкмоль/мин/л в контроле) и возрастание активности каталазы ($0,117 \pm 0,071$ против $0,034 \pm 0,004$ ммоль/мин/л в контроле), что позволяет предполагать развитие в плазме крови крыс с АОЯ карбоксильного и оксидативного стресса.

Следующим этапом была оценка уровня продуктов ОМБ, ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов АОЗ в плазме крови крыс с АОЯ на фоне ПХТ при моноведении химиопрепаратов и введении по схеме САР. Результаты представлены в табл. 1.

Было установлено, что уровень МДА в плазме крови на фоне моноведения ДОК, ЦФ, ЦП и введения по схеме САР значимо не изменяется по сравнению с показателем до введения химиопрепаратов. Значимое снижение уровня ДК имело место на обоих сроках при использовании ЦП и введении химиопрепаратов по схеме САР. Активность ГТ значимо не изменялась, а активность каталазы снижалась при всех видах терапии на обоих сроках после введения.

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать в плазме крови сохранение уровня ПОЛ при истощении ферментативного звена антиоксидантной системы на фоне внутривенного моноведения химиопрепаратов и введения по схеме САР.

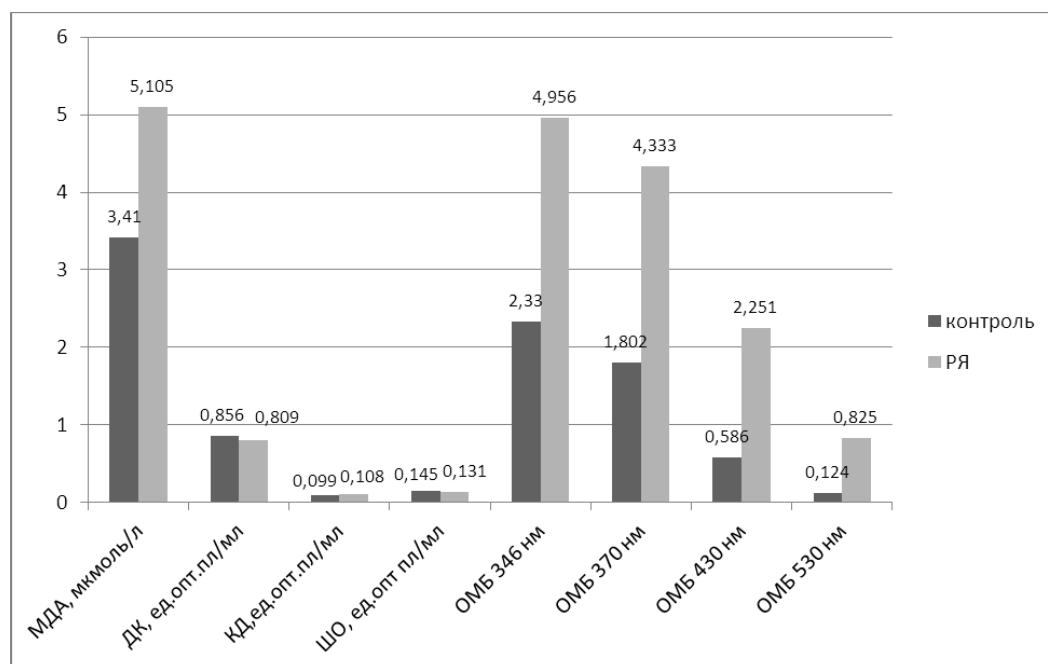


Рис. 1. Параметры компонентов системы ПОЛ и продуктов ОМБ в плазме крови крыс с АОЯ

Таблица 1

Параметры компонентов системы ПОЛ-АОЗ и продуктов ОМБ в плазме крови крыс с АОЯ при ПХТ на фоне моноведения химиопрепаратов и введения по схеме САР

Группа		МДА, мкмоль/л	ДК, ед. опт. пЛ./мл	КД, ед. опт. пЛ./мл	ШО, ед. опт. пЛ./мл	ГТ, мкмоль/мин/л	Капаза, моль/мин/л	ОМБ			
								346 нм	370 нм	430 нм	530 нм
ДЮК	3-й день, n=12	4,698± 1,670	0,790± 0,060	0,110± 0,015	0,008± 0,001	0,036± 0,004	0,055± 0,002`	3,442± 0,376`	3,083± 0,355`	1,750± 0,211`	0,770± 0,110
	8-й день, n=12	4,648± 0,349	0,750± 0,045	0,102± 0,019	0,009± 0,001	0,127± 0,029`	0,056± 0,006`	3,640± 0,215`	3,214± 0,273`	1,935± 0,212`	0,899± 0,110
ЦФ	3-й день, n=12	4,571± 1,284	0,801± 0,115	0,143± 0,022	0,006± 0,001	0,050± 0,012	0,082± 0,016`	3,789± 0,354`	3,246± 0,325`	1,834± 0,237`	0,605± 0,190
	8-й день, n=12	4,668± 1,390	0,600± 0,243	0,127± 0,012	0,027± 0,006`	0,051± 0,001	0,063± 0,003`	3,347± 0,176`	3,424± 0,498`	2,118± 0,329	0,721± 0,189
ЦП	3-й день, n=12	5,485± 1,174	0,425± 0,030`	0,108± 0,009	0,024± 0,003`	0,034± 0,004	0,074± 0,005`	4,218± 0,836	4,063± 0,539	2,409± 0,371	1,210± 0,320
	8-й день, n=12	5,183± 1,558	0,406± 0,038`	0,108± 0,019	0,025± 0,002`	0,030± 0,008	0,092± 0,004	3,277± 0,204`	3,904± 0,762	1,887± 0,146	1,108± 0,268
САР	3-й день, n=12	5,883± 0,975	0,503± 0,159`	0,161± 0,037	0,052± 0,003`	0,033± 0,009	0,209± 0,007`	0,622± 0,093`	0,704± 0,097`	0,403± 0,052`	0,187± 0,021`
	8-й день, n=12	8,003± 1,219	0,651± 0,018`	0,118± 0,003	0,010± 0,002	0,060± 0,009	0,085± 0,007`	0,874± 0,176`	0,742± 0,235`	0,420± 0,114`	0,207± 0,075`

Примечание. ` – значимые различия с показателями до введения ($p \leq 0,05$).

Установлено, что усиление окислительной модификации белков имеет место при различных патологических состояниях, в т.ч. при развитии неоплазмы [19, 20]. Считается, что повышение уровня карбонильных групп белков является перспективным маркером интенсивности свободнорадикальных процессов [1]. При этом повышение уровня ОМБ может быть результатом не только посттрансляционной окислительной модификации, но и повышения уровня их протеолитической деструкции. В результате проведенных нами исследований установлено снижение уровня альдегидных ($\lambda=346$ нм) и кетонных ($\lambda=370$ нм) групп нейтрального характе-

ра на обоих сроках при моноведении химиопрепаратов. При введении по схеме САР (табл. 1) значимо снижаются все четыре показателя ОМБ по сравнению с параметрами до введения. Снижение происходит до уровня и даже ниже уровня ОМБ у интактных животных. Полученные результаты позволяют предполагать нивелирование карбонильного стресса на фоне химиотерапии по схеме САР.

Параметры редокс-зависимых процессов в плазме крови при экспериментальном РЯ на фоне АГХТ при моноведении и введении препаратов по схеме САР представлены в табл. 2.

Таблица 2

Параметры компонентов системы ПОЛ-АОЗ и продуктов ОМБ в плазме крови крыс с АОЯ при АГХТ на фоне моноведения химиопрепаратов и введения по схеме САР

Группа		МДА, мкмоль/л	ДК, ед. опт. пл./мл	КД, ед. опт. пл./мл	ШО, ед. опт. пл./мл	ГТ, мкмоль/мл/л	Каталаза, моль/мл/л	ОМБ			
								346 нм	370 нм	430 нм	530 нм
ДОК	3-й день, n=12	12,56± 4,31 ^{x*}	1,011± 0,015 ^{x*}	0,119± 0,002	0,003± 0,001 ^x	0,021± 0,009 [*]	0,303± 0,146 ^{x*}	3,325± 0,549	2,929± 0,497	1,835± 0,306	0,898± 0,222
	8-й день, n=12	10,670± 3,715 ^{x*}	1,049± 0,030 ^{x*}	0,165± 0,017 ^{x*}	0,049± 0,011 ^{x*}	0,008± 0,001 ^{x*}	0,300± 0,081 ^x	3,608± 0,684	3,313± 0,463	1,860± 0,267	0,892± 0,157
ЦП	3-й день, n=12	11,660± 2,498	1,016± 0,026 ^{x*}	0,091± 0,009	0,025± 0,001 ^{x*}	0,013± 0,003 [*]	0,274± 0,028	3,000± 0,974 [*]	1,660± 0,348 ^{x*}	1,593± 0,321 [*]	0,664± 0,028 [*]
	8-й день, n=12	11,790± 3,559	0,972± 0,014 ^{x*}	0,091± 0,033	0,029± 0,001	0,012± 0,001 ^{x*}	0,384± 0,059 ^{x*}	3,971± 0,439 [*]	2,760± 0,137 [*]	1,370± 0,304 ^x	0,796± 0,250 [*]
ЦФ	3-й день, n=12	9,686± 2,332 ^{x*}	1,036± 0,029 ^{x*}	0,110± 0,019	0,003± 0,001 ^{x*}	0,029± 0,009	0,131± 0,056	2,539± 0,200 ^{x*}	2,113± 0,334 ^x	1,343± 0,088	0,851± 0,115
	8-й день, n=12	7,38± 4,37	0,993± 0,073 ^x	0,056± 0,004	0,028± 0,001	0,014± 0,004 ^x	0,318± 0,022	3,672± 0,466	3,850± 0,654 ^x	12,652± 0,320	0,783± 0,191
САР	3-й день, n=12	13,304± 4,267 ^{x*}	1,048± 0,026 ^{x*}	0,043± 0,005 [*]	0,028± 0,007 ^{x*}	0,009± 0,001 ^{x*}	0,371± 0,088	3,254± 0,460	2,774± 0,433	1,826± 0,260	1,031± 0,165
	8-й день, n=12	13,910± 10,231	1,008± 0,035 ^{x*}	0,024± 0,004 ^{x*}	0,034± 0,005 ^{x*}	0,015± 0,007 [*]	0,491± 0,093	4,160± 0,093	3,180± 0,568	1,881± 0,460	0,904± 0,247

Примечание. ^x – значимо по сравнению с показателями без введения цитостатиков ($p \leq 0,05$); * – значимо по сравнению с обычным введением ($p \leq 0,05$).

Согласно данным литературы [18], сравнение противоопухолевой эффективности различных методов экспериментальной тера-

пии показало, что в отличие от внутривенной химиотерапии введение циклофосфана методом АГХТ приводит к более выраженному

угнетению роста опухолей. Авторы полагают, что при экстракорпоральной инкубации химиопрепарата происходит иммобилизация его на молекулах альбумина и образование несущих цитостатик фрагментов белка с прооксидантными свойствами. В то же время фрагментация альбумина после инкубации его с доксорубицином приводила к образованию средномолекулярных продуктов, несущих химиопрепараты и обладающих, напротив, прооксидантными свойствами. Известна способность доксорубицина активировать липоперокисление. Возможно, поэтому фрагменты альбумина, связанные с цитостатиком, также активируют свободнорадикальные реакции [18].

В результате проведенных исследований нами установлено значимое и выраженное увеличение на фоне АГХТ таких параметров ПОЛ, как МДА, ДК и ШО, как по сравнению с показателями до введения химиопрепаратов, так и по сравнению с параметрами при внутривенном введении. При этом уровень КД был снижен при АГХТ по схеме САР (табл. 2). Активность компонентов ферментативного звена АОЗ изменялась разнонаправленно: активность ГТ была снижена по сравнению с показателями до АГХТ; активность каталазы повышалась на фоне моноведения ДОК и ЦП и значимо не изменялась при моноведении ЦФ и АГХТ по схеме САР.

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать по меньшей мере сохранение состояния оксидативного стресса в

плазме крови организма-опухоленосителя при АОЯ на фоне АГХТ по схеме САР. Анализ полученных данных по ОМБ показал отсутствие достоверных различий с показателями до введения химиопрепаратов и на фоне АГХТ ДОК, и по схеме САР. Использование АГХТ при моноведении ЦП приводило к значимому снижению всех показателей ОМБ по сравнению с внутривенным введением. АГХТ с использованием ЦФ приводила к снижению уровня альдегидных ($\lambda=346$ нм) и кетонных ($\lambda=370$ нм) групп нейтрального характера по сравнению с показателями до введения.

Заключение. Сравнительный анализ позволяет предполагать активацию ПОЛ при истощении ферментативного звена АОЗ и сохранении карбонильного стресса в плазме крови животных с экспериментальным РЯ как при внутривенном введении, так и при использовании метода АГХТ. При этом на фоне АГХТ явления оксидативного стресса более выражены. ОМБ при ПХТ по схеме САР нивелируется до уровня интактных животных; на фоне АГХТ снижается по сравнению с уровнем до введения химиопрепаратов, не достигая, однако, величин интактных животных.

Подобная динамика процессов свободнорадикального окисления в плазме крови организма-опухоленосителя характеризует биологический портрет опухоли и определяет возможность использования антиоксидантов как при внутривенной ПХТ, так и при АГХТ по схеме САР.

Литература

1. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические процессы. СПб.: Мед. Пресса; 2006. 397.
2. Chiarugi P., Cirri P. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases during receptor tyrosine kinase signal transduction. Trends Biochem. Sci. 2003; 8 (9): 509–514.
3. Kinnula V.L., Crapo J.D. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors. Free Radic. Biol. Med. 2004; 36 (6): 718–744.
4. Zhang Y., Chen F. Reactive oxygen species (ROS), troublemakers between nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) and c-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK). Cancer Res. 2004; 64 (6): 1902–1905.
5. Шалашина Е.В., Горошинская И.А., Неродо Г.А. Исследование влияния химиопрепаратов на уровень эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикального окисления и мембранный аппарат клеток крови больных с рецидивами рака шейки матки в опытах *in vitro*. Сибирский онкологический журнал. 2008; 2 (26): 50–54.

6. *De Angelis R., Sant M., Coleman M.P.* Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-S-a population-based study. *J. Oncol.* 2013; 2045 (13): 1–12.
7. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.*, ред. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). М.: 2014. 290.
8. *Покатаев И.А., Стенина М.Б., Чутия Л.В., Жордания К.И., Тюлядин С.А.* Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платинорезистентном и платинорефрактерном раке яичников. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2009; 20 (2): 34–39.
9. *Mehta D.A., Hay J.W.* Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014; 132 (3): 677–683.
10. *Markman M., Bookman M.A.* Second-line treatment of ovarian cancer. *Oncologist.* 2000; 5 (1): 26–35.
11. *Ozols R.F., Khayat D., Hortobagye G.N.*, eds. Ovarian cancer: Current Status and Future Directions. In: *Progress in Anti-Cancer Chemotherapy.* France: Springer-Verlage France; 2000. 135–144.
12. *Adam H., Hug S., Bosshard G.* Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts. *BMC Palliat. Care.* 2014; 13: 26.
13. *Черенков В.Г., Петров А.Б., Шпенкова А.А., Васильева Т.М.* Применение реамберина для снижения опухолевой интоксикации при циторедуктивной полихимиотерапии рака яичников III–IV стадии. *Вопросы онкологии.* 2012; 58 (1): 110–114.
14. *Engelholm S., Hovarth G.* Reverse schedule oral to potecan, paclitaxel and carboplatin in primary advanced ovarian cancer: A phase I dose randing study. *Ann. Oncol.* 2000; 2 (4): 81.
15. *Bolis G., Scarfone G., Sciatta C.* Phase II study of topotecan, carboplatin and paclitaxel as front line treatment in suboptimal advanced epithelial ovarian cancer (АЕОС). *Proc. ASCO.* 2000: 1543.
16. *Корман Д.Б.* Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина; 2006. 503.
17. *Сидоренко Ю.С.* Экстракорпоральное инкубирование цитостатиков в естественных средах организма: новые методы эффективной и щадящей химиотерапии рака. *Сибирский онкологический журнал.* 2004; 2–3: 35–39.
18. *Сидоренко Ю.С., Максимов Г.К., Шихлярова А.И.* Опыт фундаментальных и прикладных исследований влияния биологических сред организма и физических факторов на рост злокачественных опухолей. *Вестник южного научного центра.* 2013; 9: 90–106.
19. *Antoneeva I.I., Dolgova D.R., Gening T.P.* Effects of CAP-regimen Chemotherapy on Blood Redox Status in Patients with Ovarian Cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2015; 15 (9): 1141–1147.
20. *Kondo S., Toyokuni S., Iwasa Y.* Persistent oxidative stress in human colorectal carcinoma, but not in adenoma. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 27 (3–4): 401–410.

**EFFECTS OF POLYCHEMOTHERAPY AND AUTOHEMOCHEMOTHERAPY
(COMBINED CYTOSTATIC DRUG THERAPY
ACCORDING TO CAP REGIMEN)
ON FREE RADICAL OXIDATION IN BLOOD PLASMA
OF RATS WITH EXPERIMENTAL OVARIAN CANCER**

**I.I. Antoneeva¹, E.Yu. Nasyrova¹, P.D. Shabanov², T.P. Gening¹,
D.R. Dolgova¹, T.V. Abakumova¹, S.O. Gening¹**

¹*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;*

²*S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia*

e-mail: Naum-53@yandex.ru

Treatment of ovarian cancer with cytostatic drugs is usually discontinued due to profound side effects. Autochemotherapy reduces the toxic heart, lungs and liver damage, as well as invasive and proliferative neoplasm potential. The effect of autochemotherapy on free radicals in the blood plasma of the tumor-bearing organism is controversial.

The main objective is to evaluate the effect of polychemotherapy and autochemotherapy (cytostatic drug therapy according to the CAP regimen) on free radical oxidation processes in blood plasma of rats with experimental ovarian cancer.

Materials and Methods. White rats with ascites ovarian tumor (the logarithmic stage of tumor development) were treated intravenously or underwent autochemotherapy with cytostatic drugs according to the CAP regimen. Lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in blood plasma were evaluated on the 3rd and 8th day after drug administration.

Results. It has been established that the activation of lipid peroxidation during enzymatic depletion of the antioxidant system and carbonyl stress can be observed in the blood plasma of rats with ascites ovarian tumor both under intravenous administration and autochemotherapy with cytostatic drugs according to the CAP regimen.

Thus, such dynamics of free radical oxidation processes in the blood plasma of the tumor-bearing organism characterizes the tumor biological portrait and determines the possibility of using antioxidants in both intravenous chemotherapy and autochemotherapy according to the CAP regimen.

Keywords: ascites ovarian tumor, chemotherapy, redox-dependent processes, autochemotherapy.

References

1. Dubinina E.E. *Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie). Fiziologicheskie i kliniko-biokhimicheskie protsessy* [Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological, clinical and biochemical processes]. St. Petersburg: Med. Pressa; 2006. 397 (in Russian).
2. Chiarugi P., Cirri P. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases during receptor tyrosine kinase signal transduction. *Trends Biochem. Sci.* 2003; 8 (9): 509–514.
3. Kinnula V.L., Crapo J.D. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 36 (6): 718–744.
4. Zhang Y., Chen F. Reactive oxygen species (ROS), troublemakers between nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) and c-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK). *Cancer Res.* 2004; 64 (6): 1902–1905.
5. Shalashnaya E.V., Goroshinskaya I.A., Nerodo G.A. Issledovanie vliyaniya khimioterapov na uroven' endogennoy intoksikatsii, intensivnost' svobodnoradikal'nogo okisleniya i membrannyi apparat kletok krovi bol'nykh s retsidivami raka sheyki matki v opytakh in vitro [Effects of chemotherapy on the level of endogenous intoxication, intensity of free radical oxidation and membrane apparatus of blood cells in patients with cervical cancer recurrence in vitro]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2008; 2 (26): 50–54 (in Russian).
6. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-S-a population-based study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (13): 1–12.
7. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality)]. Moscow; 2014. 290 (in Russian).
8. Pokataev I.A., Stenina M.B., Chitiya L.V., Zhordania K.I., Tyulyandin S.A. Retrospektivnyy analiz effektivnosti khimioterapii pri platinorezistentnom i platinorefrakternom raka yaichnikov [Retrospective analysis of chemotherapy efficacy for platinum-resistant and platinum-refractory ovarian cancer]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN.* 2009; 20 (2): 34–39 (in Russian).
9. Mehta D.A., Hay J.W. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014; 132 (3): 677–683.
10. Markman M., Bookman M.A. Second-line treatment of ovarian cancer. *Oncologist.* 2000; 5 (1): 26–35.
11. Ozols R.F., Khayat D., Hortobagye G.N., eds. *Ovarian cancer: Current Status and Future Directions.* In: *Progress in Anti-Cancer Chemotherapy.* France: Springer-Verlag France; 2000. 135–144.
12. Adam H., Hug S., Bosshard G. Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts. *BMC Palliat. Care.* 2014; 13: 26.
13. Cherenkov V.G., Petrov A.B., Shpenkova A.A., Vasil'eva T.M. Primenenie reamberina dlya snizheniya opukholevoy intoksikatsii pri tsitoreduktivnoy polikhimioterapii raka yaichnikov III–IV stadii [Reamberin treatment as means of tumor intoxication reduction in cytoreductive polychemotherapy of ovarian cancer (III–IV stage)]. *Voprosy onkologii.* 2012; 58 (1): 110–114 (in Russian).
14. Engelholm S., Hovarth G. Reverse schedule oral tootecan, paclitaxel and carboplatin in primary advanced ovarian cancer: A phase I dose rading study. *Ann. Oncol.* 2000; 2 (4): 81.
15. Bolis G., Scarfone G., Sciatta C. *Phase II study of topotecan, carboplatin and paclitaxel as front line treatment in suboptimal advanced epithelial ovarian cancer (AEOC).* *Proc. ASCO.* 2000: 1543.

16. Korman D.B. *Osnovy protivopukholevoy khimioterapii* [Basics of antitumor chemotherapy]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2006. 503 (in Russian).
17. Sidorenko Yu.S. Ekstrakorporal'noe inkubirovanie tsitostatikov v estestvennykh sredakh organizma: novye metody effektivnoy i shchadyashchey khimioterapii raka [Extracorporeal incubation of cytostatic drugs into microorganism's natural environment: new methods of effective and gentle cancer chemotherapy]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2004; 2–3: 35–39 (in Russian).
18. Sidorenko Yu.S., Maksimov G.K., Shikhlyarova A.I. Opyt fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy vliyaniya biologicheskikh sred organizma i fizicheskikh faktorov na rost zlokachestvennykh opukholey [Influence of the biological environment of the organism and physical factors on the growth of malignant tumors: fundamental and applied research]. *Vestnik yuzhnogo nauchnogo tsentra*. 2013; 9: 90–106 (in Russian).
19. Antoneeva I.I., Dolgova D.R., Gening T.P. Effects of CAP-regimen Chemotherapy on Blood Redox Status in Patients with Ovarian Cancer. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2015; 15 (9): 1141–1147.
20. Kondo S., Toyokuni S., Iwasa Y. Persistent oxidative stress in human colorectal carcinoma, but not in adenoma. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 27 (3–4): 401–410.