

На правах рукописи

БОНДАРЕНКО

Дмитрий Анатольевич

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ
В КОРРЕКЦИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Владивосток – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор биологических наук, доцент Симонова Наталья Владимировна

Официальные оппоненты:

Оковитый Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, заведующий

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отдел нейрофармакологии имени С.В. Аничкова, заведующий

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» января 2021 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.007.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 690002, г. Владивосток, проспект Острякова, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Библиотечном информационном центре Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.tgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Просекова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Несмотря на достаточный диапазон проводимых научных исследований и совершенствование технологий в онкологической практике, показатель заболеваемости раком яичников за последние десять лет продолжает сохранять тенденцию к росту и занимает восьмое место в структуре онкологической патологии у женщин в Российской Федерации (Аксель Е.М., 2012; Солопова А.Е. с соавт., 2016; Давыдов М.И., 2018). Проведение полихимиотерапии (ПХТ) сопровождается развитием разнообразных осложнений, связанных с низкой селективностью противоопухолевых средств (ПОС), что ухудшает качество жизни пациентов, течение заболевания и его прогноз (Дрогомирецкая Е.И. с соавт., 2014; Переводчикова Н.И. с соавт., 2017). Поэтому совершенствование оказания помощи онкологическим пациентам является актуальным и предполагает поиск новых подходов к лечению, в том числе к сопроводительной терапии (Конопацкова О.М., 2018).

Проведенными в последние годы исследованиями показано, что патофизиологические механизмы развития осложнений при раке яичников (РЯ) тесно связаны с активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), потенцированной прогрессированием опухолевого процесса (Абакумова Т.В. с соавт., 2011; Айзикович Б.И. с соавт., 2011; Насырова Е.Ю. с соавт., 2015; Антонеева И.И. с соавт., 2018). В этих условиях применение цитостатических препаратов, несмотря на относительно высокую чувствительность опухоли яичников к лечебному действию последних, зачастую является ограниченным ввиду развития токсических осложнений и выраженных нарушений метаболических функций на фоне активации процессов ПОЛ, индуцированных введением ПОС (Черенков В.Г. с соавт., 2012; Ларионова В.Б. с соавт., 2014). В результате, проведение ПХТ диктует необходимость патогенетически обоснованного подхода к оптимизации лечения у больных РЯ (Туманян С.В., 2015; Ивашкин В.Т. с соавт., 2019).

Фармакологическая коррекция цитостатической нагрузки на организм ПОС, требующая в настоящее время активного поиска новых эффективных препаратов, должна предопределять назначение антигипоксантов, нормализующих активность энергосинтезирующих процессов, с одной стороны, и антиоксидантов,

стабилизирующих процессы липопероксидации на фоне повышения антиоксидантного статуса организма, с другой (Безбородова О.А. с соавт., 2011; Шах Б.Н. с соавт., 2014; Оковитый С.В., 2015; Литвицкий П.Ф., 2016; Мазина Н.К. с соавт., 2016; Доровских В.А. с соавт., 2018). Сочетание антигипоксантной и антиоксидантной активности у сукцинатсодержащих препаратов подчеркивает целесообразность их применения в онкологической практике, нивелируя риск развития осложнений ПХТ (Орлов Ю.П., 2016; Давыдов М.И., 2018), что предопределило концепцию и дизайн настоящего исследования.

Цель исследования – изучение эффективности сукцинатсодержащих препаратов в коррекции осложнений химиотерапии рака яичников.

Задачи исследования:

1. Проанализировать динамику параметров системы ПОЛ / антиоксидантной защиты (АОЗ) и их взаимосвязь с развитием осложнений, индуцированных ПХТ с использованием препаратов платины;
2. Исследовать влияние реамберина на клинико-биохимический и антиоксидантный статус пациентов с РЯ III стадии, получающих химиотерапию препаратами платины;
3. Изучить клинико-биохимический статус и состояние системы ПОЛ/АОЗ у больных РЯ III стадии на фоне ПХТ и включения в схему лечения сукцинатсодержащего препарата ремаксол;
4. Провести сравнительный анализ клинической эффективности ремаксола и реамберина в коррекции осложнений химиотерапии РЯ;

Научная новизна и теоретическая значимость

Впервые проведены комплексные исследования по изучению влияния сукцинатсодержащих препаратов на параметры клинико-биохимического и антиоксидантного статуса больных РЯ III стадии, получающих химиотерапию препаратами платины. Впервые выявлены корреляционные связи между параметрами окислительного стресса, формирующегося в процессе ПХТ, и отдельными показателями клинико-биохимического статуса в условиях включения в сопроводительную терапию препаратов, содержащих янтарную кислоту (ЯК), ремаксола и реамберина. Впервые показано положительное влияние сукцинатсодержащих препаратов на коррекцию осложнений, развивающихся в условиях формирования окислительного стресса при введении

препаратов платины, что сопровождалось уменьшением частоты развития побочных эффектов. Впервые изучена сравнительная эффективность ремаксола и реамберина, включенных в сопроводительное лечение РЯ, подтвердившая более высокую антиокислительную, противоанемическую, дезинтоксикационную активность у препарата реамберин. Впервые показана преобладающая в сравнении с реамберинотерапией гепатопротекторная активность ремаксола, базируемая на стабилизирующем влиянии сукцинатсодержащего препарата на уровень печеночных трансаминаз, у пациенток с РЯ в динамике ПХТ.

Практическая значимость работы и внедрение результатов

Данные об эффективности и механизмах действия сукцинатсодержащих препаратов в условиях формирования окислительного стресса, индуцированного химиотерапией, позволяют рекомендовать больным РЯ внутривенное капельное введение реамберина и ремаксола в составе сопроводительной терапии. Результаты диссертационного исследования предполагают дальнейшее изучение для увеличения диапазона доказательной базы эффективности реамберина и ремаксола в лечении онкологических больных. Полученные данные обосновывают состоятельность рекомендации к практическому применению реамберина и ремаксола для коррекции осложнений химиотерапии РЯ и профилактики побочных эффектов ПОС у онкологических больных. Полученные данные внедрены в практическую деятельность КГБУЗ «Онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Комсомольск-на-Амуре (акт внедрения от 09.01.2020 г.). Результаты исследования, отраженные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии с курсом фармакологии при подготовке специалистов в системе высшего образования ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (акт внедрения от 19.03.2020г.).

Методология и методы исследования

Проведенное исследование проспективное контролируемое открытое рандомизированное, соответствует основным методологическим принципам. Предметом исследования явились показатели клинико-биохимического статуса, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных РЯ III стадии на фоне коррекции препаратами, содержащими ЯК. Работа основывается на принципах доказательной медицины с применением клинических, лабораторных, инструментальных, статистических методов

и выполнена в соответствии с современными представлениями о патогенезе формирования осложнений химиотерапии РЯ и возможности антиоксидантной коррекции сукцинатсодержащими препаратами побочных эффектов ПОС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование препаратов платины у больных РЯ III стадии сопровождается формированием оксидативного стресса в условиях накопления продуктов ПОЛ и снижения активности параметров АОС в плазме крови, что способствует развитию осложнений ПХТ.

2. Включение реамберина в сопроводительную терапию РЯ вызывает изменения параметров клинического и биохимического статуса на фоне снижения содержания продуктов ПОЛ и повышения активности компонентов АОС в сравнении с аналогичными показателями у пациенток контрольной группы.

3. Внутривенное капельное введение ремаксолола способствует достоверному снижению уровня печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ), нормализации клеточного состава крови, стабилизации процессов липопероксидации по отношению к контролю.

4. Дополнение ПХТ РЯ сукцинатсодержащими препаратами оказывает положительное влияние на параметры клинико-биохимического и антиоксидантного статуса пациенток, предупреждая развитие побочных эффектов ПОС.

Степень достоверности и апробация результатов

Соответствие дизайна исследования критериям доказательной медицины, достаточный объем наблюдений и комплексное обследование пациенток с использованием современных методов, включая статистическую обработку полученных данных, определяет степень достоверности результатов. При их оценке непрерывные величины были представлены $M \pm m$ при соответствии нормальному закону распределения. Различия количественных показателей между исследуемыми независимыми группами анализировали с помощью t-критерия Стьюдента. Исследование связи между количественными признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Пирсона (r), где $r = 0,7 - 1,0$ – сильная зависимость; $r = 0,69 - 0,3$ – умеренная зависимость; $r < 0,29$ – слабая зависимость. При статистическом анализе учитывался критический уровень значимости, равный 0,05.

Сформулированные задачи исследования в полном объеме соответствуют поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы базируются на фактическом материале, полученном в результате обоснованной статистической обработки. Основные результаты проведенного исследования были представлены на XV, XVI российско-китайских биомедицинских форумах «Инновационные методы лечения в традиционной российской и китайской медицине» (Харбин, 2018; Благовещенск, 2019), XX региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2019); расширенном заседании кафедр госпитальной терапии с курсом фармакологии, лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, акушерства и гинекологии, педиатрии, химии, гистологии и биологии, физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО Амурская ГМА (Благовещенск, 2020).

Публикации результатов исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, 2 из них индексируются в международных базах данных. Получен 1 патент на изобретение и 1 приоритетная справка.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в разработке концепции исследования на основе научно-информационного поиска, обосновании цели и постановке задач. Планирование, организация исследования и проведение клинического наблюдения на всех этапах, статистическая обработка полученных результатов, а также написание и оформление рукописи диссертации, включая литературный обзор, проведены автором лично. Определяющим является вклад автора в подготовку научных публикаций, подготовленных на основании результатов проведенного исследования.

Объем и структура диссертации

Результаты диссертационного исследования представлены на 121 странице печатного текста. Диссертация состоит из введения, аналитического обзора научной литературы, описания методов исследования, изложения собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических предложений и рекомендаций, списка литературы. Текст иллюстрирован 10 таблицами, 35 рисунками. Список литературы включает 221 отечественный и зарубежный источник.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На базе КГБУЗ «Онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Хабаровского края (главный врач – Д.В. Смирнов) и ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование, включающее 211 пациенток с РЯ III стадии. Критерии включения в исследование: женщины старше 18 лет; верифицированный процесс (доказанный морфологически); рак яичников III стадии; отсутствие серьезных нарушений функции почек, печени и системы кроветворения; адекватные показатели деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем; отсутствие первично-множественных, синхронных и метакронных злокачественных опухолей; добровольное информированное согласие. Критерии исключения из исследования: острые инфекции, в том числе гепатит В и С, ВИЧ; прогрессирование заболевания на фоне специального лечения, выявление по данным контрольного клинического обследования отдаленных метастазов; наличие неконтролируемого судорожного расстройства в анамнезе; предшествующая нейропатия любой этиологии; клинически значимые неконтролируемые нарушения: инфаркт миокарда, инсульт, или транзиторная ишемическая атака, психиатрическое заболевание/социальные обстоятельства, ограничивающие возможность пациентки выполнять требования исследования.

I этап исследования включал изучение параметров биохимического и антиоксидантного статуса у больных РЯ в сравнении со здоровыми донорами. 30 пациенток (контрольная группа) получали ПХТ с использованием препаратов платины – цисплатин, карбоплатин по схеме: карбоплатин АUC6-7 в/в в 1-ый день 21-дневного курса, или САР (цисплатин 50 мг/м² в/в, доксорубин 50 мг/м² в/в, циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-ый день 21-дневного курса). Группой сравнения являлись 20 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту.

В ходе проведения II этапа исследования путем независимой последовательной рандомизации с помощью таблицы случайных чисел пациентки с РЯ были рандомизированы на 3 группы: пациентки 1-й (контрольной) группы (66 человек) получали ПХТ с использованием препаратов платины по схеме, представленной выше; во 2-й группе (76 человек) ПХТ дополнена внутривенным капельным введением препарата реамберин 1,5% раствор для инфузий ежедневно

в течение 5 дней по 400 мл в сутки со скоростью 40 – 80 капель (2 – 4 мл) в минуту; в 3-й группе (69 человек) ПХТ дополнена внутривенным капельным введением препарата ремаксол ежедневно в течение 5 дней по 400 мл в сутки со скоростью 40 – 60 капель (2 – 3 мл) в минуту.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Забор венозной крови во всех группах пациенток осуществлялся до лечения и на 5-е сутки лечения (в процессе ПХТ). Проводили оценку концентрации общего белка и альбумина, общего билирубина, аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) с использованием биохимического анализатора CLIMA MC-15 (Китай). Лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лейкоцитарные, эритроцитарные и тромбоцитарные индексы определяли на автоматическом анализаторе HORIBA ABX MICROS ES60 (Франция). Для оценки

антиоксидантного статуса венозную кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут, полученную плазму крови хранили при температуре -18°C до момента исследования. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов (ГЛ), диеновых конъюгатов (ДК) (по методикам, разработанным И.Д. Стальной), малонового диальдегида (МДА) (по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой) и основных компонентов антиоксидантной системы (АОС) – церулоплазмина (ЦП) по методике В.Г. Колба, витамина Е по методике Р.Ж. Киселевич, каталазы по методике в модификации Е.А. Бородина. В работе использовали приборы: спектрофотометр КФК-2МП (Загорский оптико-механический завод, производственное объединение «ЗОМЗ», Россия), спектрофотометр UNICO (UNITED PRODUCTS & INSTRUMENTS, США), фотоэлектроколориметр Solar PV 1251 С (ЗАО «СОЛАР», Беларусь).

Осложнения и нежелательные явления ПХТ оценивали по критериям CTCAE Version 4.0 [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute], регистрировали сроки развития осложнений во всех группах.

В работе использовали сукцинатсодержащие препараты:

1 Реамберин раствор для инфузий 1,5% (группировочное наименование: Меглюмина натрия сукцинат) производства НТФФ «Полисан» г. Санкт-Петербург (Регистрационный номер: Р N001048/01 от 06.09.2007), активным компонентом которого является меглюмина натрия сукцинат 15,00 г, полученный по прописи: N-метилглюкамин (меглюмин) 8,725 г; янтарная кислота 5,280 г; вспомогательные вещества: натрия хлорид 6,00 г, калия хлорид 0,30 г, магния хлорид 0,12 г, натрия гидроксид 1,788 г, вода для инъекций до 1,0 л.

2 Ремаксол раствор для инфузий (метаболическое средство) производства НТФФ «Полисан» г. Санкт-Петербург (Регистрационный номер: ЛСР-009341/09 от 09.04.2010), активными компонентами которого являются: янтарная кислота – 5,280 г; N-метилглюкамин (меглюмин) – 8,725 г; рибоксин (инозин) – 2,0 г; метионин – 0,75 г; никотинамид – 0,25 г.

Обработку результатов проводили с помощью программы Statistica v.6.0 (Statsoft Inc., США).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Исследованиями последних лет показано повышение интенсивности процессов ПОЛ при опухолевом процессе, потенцированное введением химиотерапевтических средств, что было подтверждено результатами наблюдения на I этапе: в плазме крови пациенток с РЯ при поступлении в онкодиспансер регистрировалось увеличение содержания ГЛ (на 26,6%, $p<0,05$), ДК (на 35,0%, $p<0,05$), МДА (на 18,8%) по отношению к параметрам у здоровых доноров (Рисунок 2). В процессе ПХТ наблюдалось прогрессирование процесса накопления продуктов ПОЛ: уровень ГЛ по отношению к показателю до лечения достоверно вырос на 19,2% ($p<0,05$), МДА – на 22,8% ($p<0,05$), ДК – на 12,1%, что свидетельствует об усугублении картины оксидативного стресса, так как оценивая содержание продуктов липопероксидации в сравнении со здоровыми донорами, было констатировано достоверное превышение значений всех параметров в диапазоне от 45,8% (МДА) до 51,4% (ДК).

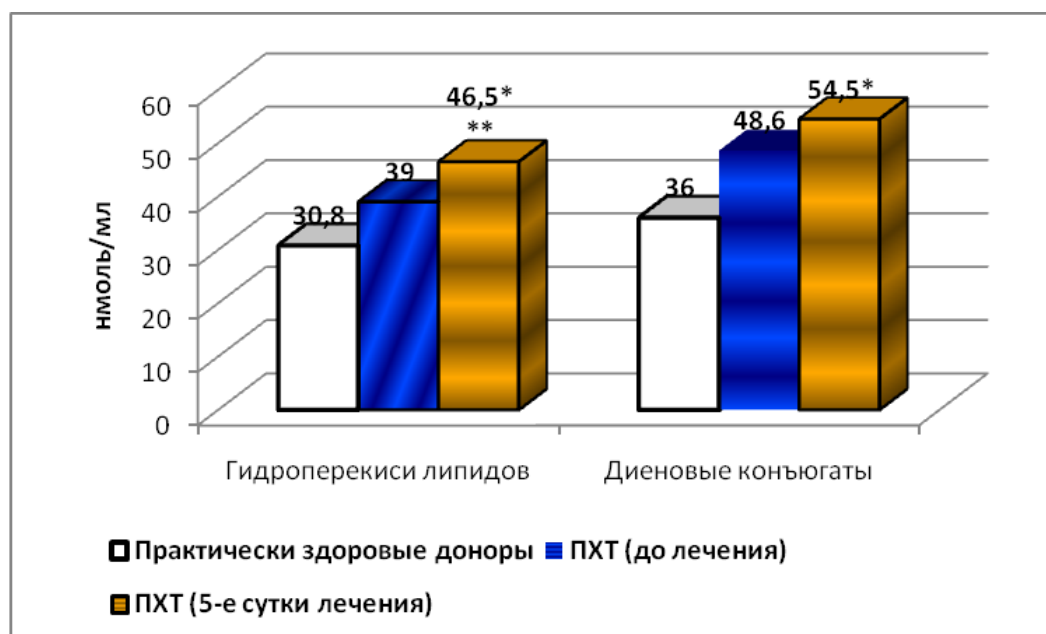


Рисунок 2 – Содержание первичных продуктов ПОЛ в плазме крови здоровых женщин и больных РЯ

Примечание. Здесь и на рисунках 3, 4: * – достоверность различия показателей по сравнению со здоровыми женщинами ($p<0,05$); ** - достоверность различия показателей по сравнению с пациентками, получающими ПХТ, до лечения ($p<0,05$).

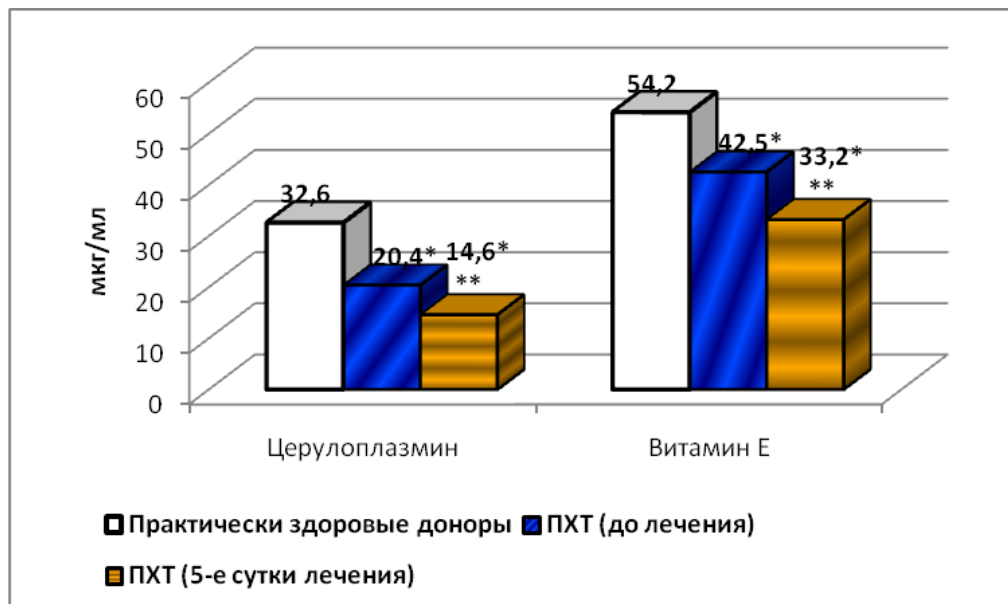


Рисунок 3 – Уровень основных параметров АОС в плазме крови здоровых женщин и больных РЯ

В свою очередь, анализ результатов изучения активности компонентов АОС свидетельствовал о достоверном снижении уровня каталазы при проведении ПХТ на 11,5% ($p < 0,05$) в сравнении со значением параметра, полученного до лечения, и на 14,3% относительно здоровых добровольцев; уровень ЦП уменьшился на 5-е сутки лечения на 28,5% и витамина Е на 21,9% по отношению к аналогичным до лечения ($p < 0,05$), и на 55,3% и 38,8% соответственно в сравнении с результатами у здоровых женщин (Рисунок 3).

Повышенная интенсивность процессов липопероксидации в процессе ПХТ на фоне тканевой гипоксии способствует формированию осложнений со стороны органов и систем, что подтвердили результаты оценки клинико-биохимического статуса у больных РЯ: значения показателей печеночных трансаминаз достоверно увеличились на 5-е сутки наблюдения в 3 раза (АлАТ) относительно верхней границы нормы и в 3,1 раза – в сравнении с уровнем фермента до применения ПОС ($p < 0,05$), АсАТ – в 1,5 и 1,6 раза соответственно ($p < 0,05$) (Рисунок 4), что свидетельствует о развитии лекарственного поражения печени (ЛПП) на фоне ПХТ. На 5-е сутки определение соотношения АсАТ/АлАТ свидетельствовало о ЛПП с воспалительным типом ответа, поскольку полученное значение было меньше 1 (коэффициента де Ритиса = 0,64). Кроме этого, проведение ПХТ РЯ обозначило тенденцию к увеличению уровня ЩФ на 68,4%, что превысило аналогичный параметр у здоровых доноров в 3 раза ($p < 0,05$).

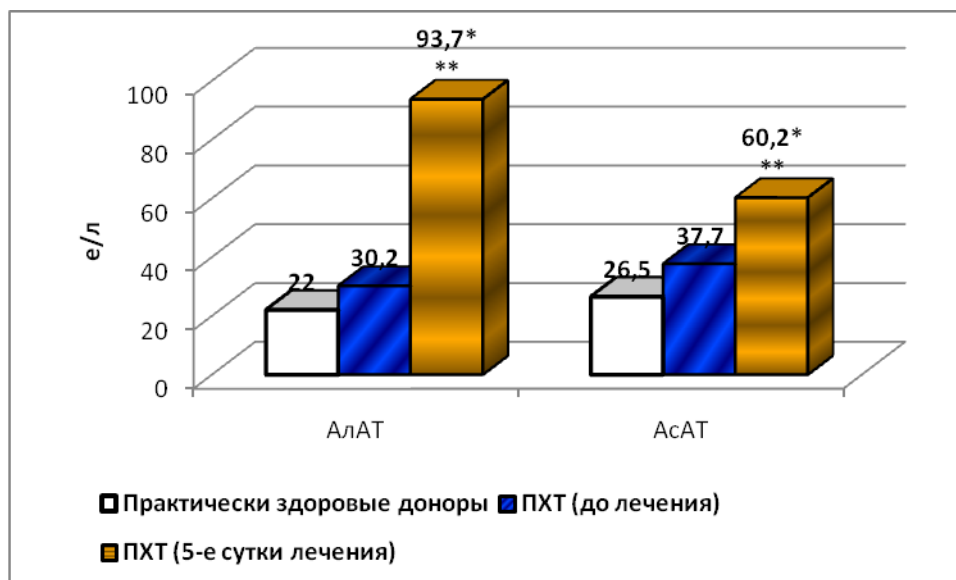


Рисунок 4 – Уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в крови здоровых доноров и больных РЯ

Клиническими исследованиями установлено, что РЯ чаще всего сопровождается анемией, прогрессирующей в процессе ПХТ препаратами платины (Черенков В.Г. с соавт., 2012), подтверждением чему стали результаты проведенного исследования (Таблица 1): на этапе поступления в онкодиспансер (до лечения) количество эритроцитов в крови пациенток было ниже аналогичного показателя у практически здоровых доноров на 12,0%, гемоглобин – на 14,5%, гематокрит – на 14,3% ($p < 0,05$). Проведение ПХТ способствовало достоверному снижению на 5-е сутки относительно практически здоровых женщин содержания эритроцитов на 19,1%, гемоглобина – на 19,8%, гематокрит – на 23,2%. Определение эритроцитарных индексов у пациенток с РЯ при поступлении в стационар позволило констатировать диапазон физиологической нормы, однако в процессе ПХТ препаратами платины наблюдалось достоверное увеличение относительно здоровых доноров таких показателей как средний объем эритроцита (MCV) и средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе (MCHC) на 9,6% и 3,8% соответственно ($p < 0,05$). Анализ содержания лейкоцитов и тромбоцитов выявил аналогичную тенденцию к снижению на 12,1% и 31,5% соответственно в крови пациенток с РЯ на этапе поступления в стационар относительно аналогичных параметров у практически здоровых женщин, что усугублялось в процессе ПХТ (содержание лейкоцитов снизилось на 36,3%, тромбоцитов – на 47,9%, $p < 0,05$), причем оценивая данные параметры в динамике от 1-го к 5-му дню наблюдения необходимо отметить достоверное снижение в процессе химиотерапии на 27,5% и 23,9% соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1 – Гематологические показатели у практически здоровых доноров и больных РЯ ($M \pm m$)

Показатель	Нормальный диапазон	Группы		
		Практически здоровые доноры	Пациенты, получающие ПХТ (до лечения)	Пациенты, получающие ПХТ (5-е сутки лечения)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	4,1 – 11,1	$5,8 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,2^* **$
LYM%, %	16,0 – 46,0	$24,5 \pm 2,0$	$37,1 \pm 5,5$	$40,3 \pm 5,8$
MON%, %	2,3 – 8,5	$6,2 \pm 0,25$	$8,7 \pm 1,51$	$3,5 \pm 0,34^* **$
GRA%, %	48,7 – 81,2	$58,2 \pm 2,10$	$48,4 \pm 3,8$	$56,6 \pm 4,0$
LYM#, $10^9/\text{л}$	1,20 – 3,70	$1,96 \pm 0,15$	$1,84 \pm 0,19$	$1,28 \pm 0,16^* **$
MON#, $10^9/\text{л}$	0,10 – 0,60	$0,42 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,05$	$0,06 \pm 0,02^* **$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	3,9 – 5,2	$4,2 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,1^*$
Гемоглобин, г/л	120 – 151	$136,5 \pm 5,1$	$116,8 \pm 8,2$	$109,6 \pm 7,6^*$
Гематокрит, л/л	0,364–0,460	$0,415 \pm 0,008$	$0,356 \pm 0,017^*$	$0,319 \pm 0,012^*$
MCV, фл	83 – 96	$86,2 \pm 1,26$	$94,5 \pm 2,15^*$	$97,0 \pm 2,05^*$
MCH, пг	26,4 – 32,3	$28,50 \pm 0,84$	$30,88 \pm 1,05$	$32,10 \pm 1,18$
MCHC, г/л	318 – 342	$330,8 \pm 2,25$	$343,2 \pm 2,38^*$	$347,6 \pm 2,24^*$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	168 – 418	$345,4 \pm 6,32$	$236,6 \pm 9,33^*$	$180,2 \pm 8,68^* **$
MPV, фл	7,0 – 10,5	$8,5 \pm 0,08$	$7,6 \pm 0,07^*$	$8,06 \pm 0,13^* **$

Примечание: * – достоверность различия показателей по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,05$); ** - достоверность различия показателей по сравнению с пациентками, получающими ПХТ, до лечения ($p < 0,05$).

Использование препаратов платины оказало влияние на изменение лейкоцитарных и тромбоцитарных индексов: в сравнении с аналогичными показателями до лечения, у пациенток на 5-е сутки стационарного периода отмечалось достоверное снижение относительного (MON%) и абсолютного (MON#) содержания моноцитов на 59,8% и 84,7% соответственно, абсолютного содержания лимфоцитов (LYM#) – на 30,5% на фоне достоверного увеличения среднего объема тромбоцитов (MPV) на 6,1% ($p < 0,05$). Таким образом, изучение параметров клинико-биохимического статуса у больных РЯ III стадии выявило наличие изменений со стороны системы крови, увеличение активности печеночных ферментов в условиях формирования ЛПП и оксидативного стресса в процессе ПХТ, базируемых на взаимодополняющих друг друга процессах ПОЛ и гипоксии, что предопределяет необходимость сопроводительной терапии.

Вторым этапом нашей работы стало изучение влияния сукцинатсодержащих лекарственных препаратов реамберина и ремаксол на возможность осуществления коррекции побочных эффектов препаратов платины в сравнительном аспекте.

Таблица 2 – Гематологические показатели у больных РЯ в процессе ПХТ на фоне введения сукцинатсодержащих препаратов (5-е сутки лечения) ($M \pm m$)

Показатель	Группы пациентов		
	Пациенты, получающие ПХТ	Пациенты, получающие ПХТ + реамберин	Пациенты, получающие ПХТ + ремаксол
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$3,7 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,4^*$	$4,6 \pm 0,3$
LYM%, %	$40,3 \pm 5,8$	$39,9 \pm 6,8$	$39,0 \pm 6,2$
MON%, %	$3,52 \pm 0,34$	$7,96 \pm 1,05^*$	$6,85 \pm 0,94^*$
GRA%, %	$56,6 \pm 4,0$	$52,6 \pm 3,1$	$50,2 \pm 3,5$
LYM#, $10^9/\text{л}$	$1,28 \pm 0,16$	$1,39 \pm 0,17$	$1,34 \pm 0,10$
MON#, $10^9/\text{л}$	$0,06 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,05^*$	$0,24 \pm 0,04^*$
GRA#, $10^9/\text{л}$	$2,14 \pm 0,51$	$3,72 \pm 0,65$	$3,45 \pm 0,74$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$3,4 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1^*$	$3,7 \pm 0,2$
Гемоглобин, г/л	$109,6 \pm 7,6$	$118,0 \pm 8,5$	$112,8 \pm 7,0$
Гематокрит, л/л	$0,319 \pm 0,012$	$0,375 \pm 0,015^*$	$0,354 \pm 0,020$
MCV, фл	$97,0 \pm 2,05$	$90,6 \pm 1,20^*$	$91,1 \pm 0,94^*$
MCH, пг	$32,10 \pm 1,18$	$29,12 \pm 1,08$	$30,56 \pm 1,25$
MCHC, г/л	$347,6 \pm 2,24$	$340,5 \pm 1,36^*$	$341,0 \pm 1,12^*$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$180,2 \pm 8,68$	$230,6 \pm 8,85^*$	$224,0 \pm 7,54^*$
PDW, %	$13,83 \pm 0,33$	$14,13 \pm 0,41$	$14,08 \pm 0,34$

Примечание. Здесь и на рисунках 5 – 7: * – достоверность различия показателей по сравнению с пациентками, получающими ПХТ ($p < 0,05$).

Оценка влияния препаратов, содержащих ЯК, как средств сопроводительной терапии при ПХТ РЯ, на клинико-биохимический статус пациенток показала, что инфузии реамберина способствовали достоверному увеличению относительно пациенток, получающих ПХТ, количества тромбоцитов на 27,9% ($p < 0,05$), лейкоцитов на 32,4%, MON% и MON# (в 2,3 и 5 раз соответственно, $p < 0,05$), эритроцитов на 11,8%, гематокрит – на 17,6% ($p < 0,05$) на фоне снижения MCHC и MCV на 6,6% (Таблица 2). В свою очередь, дополнение ПХТ ремаксолом сопровождалось достоверным увеличением относительно контрольной группы пациенток количества тромбоцитов на 24,3% ($p < 0,05$), MON% и MON# (в 2 и 4 раза соответственно, $p < 0,05$), снижением MCHC и MCV на 6,1% ($p < 0,05$).

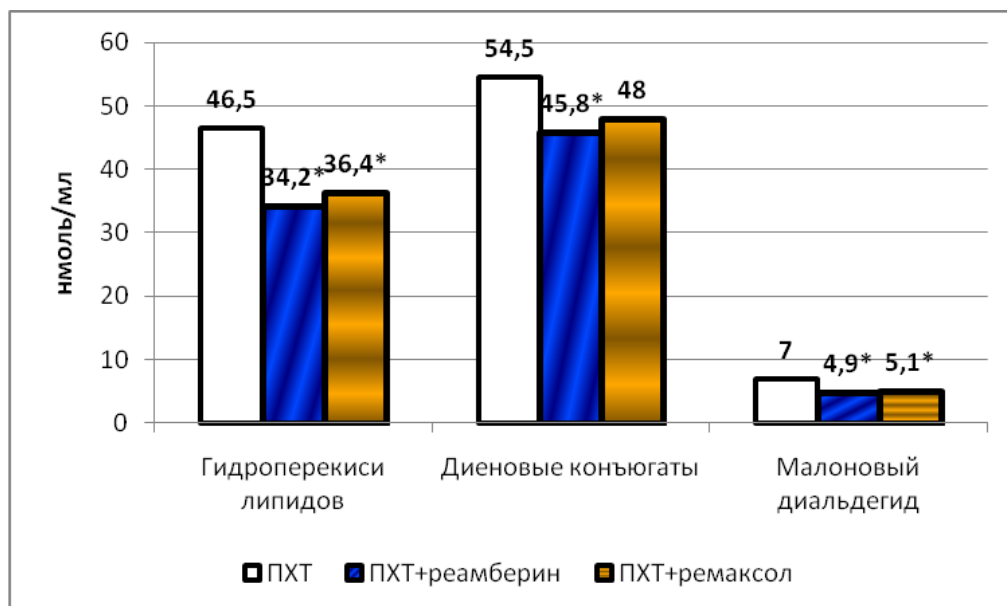


Рисунок 5 – Уровень продуктов ПОЛ в плазме крови больных РЯ, получающих ПХТ на фоне введения сукцинатсодержащих препаратов (5-е сутки лечения)

Результаты исследования антиоксидантного статуса пациенток с РЯ свидетельствовали (Рисунки 5, 6), что включение в сопроводительную терапию реамберина способствовало достоверному снижению содержания ГЛ на 26,5% ($p < 0,05$), ДК – на 16,0% ($p < 0,05$), МДА – на 30,0% ($p < 0,05$) в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе. Оценка состояния АОЗ в процессе ПХТ РЯ на фоне введения реамберина позволила установить достоверное увеличение уровня ЦП на 67,8%, витамина Е – на 32,5%, каталазы – на 11,1% по отношению к контролю. Второй сукцинатсодержащий препарат ремаксол практически не уступал реамберину в плане повышения активности неферментативного звена АОС (в процессе ПХТ уровень ЦП достоверно вырос на 56,8%, витамина Е – на 29,8%).

Важно отметить, что ремаксол оказал более выраженное положительное действие на функциональную активность печени, отразившее стабилизацию биохимических параметров у пациенток с РЯ на фоне ПХТ (Рисунок 7): достоверно снизился относительно контроля уровень АлАТ в 3,6 раза, АсАТ – в 1,7 раза, ЩФ – в 1,9 раза ($p < 0,05$), что превосходило аналогичную динамику в условиях применения реамберина (в 3,4, 1,5, 1,7 раза соответственно, $p < 0,05$).

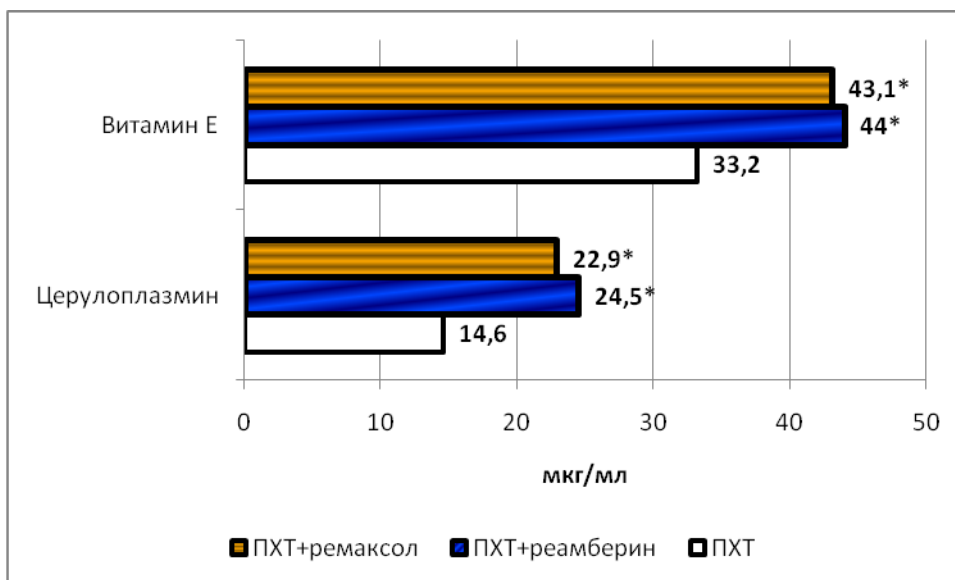


Рисунок 6 – Активность компонентов АОС в плазме крови больных РЯ, получающих ПХТ на фоне введения сукцинатсодержащих препаратов (5-е сутки лечения)

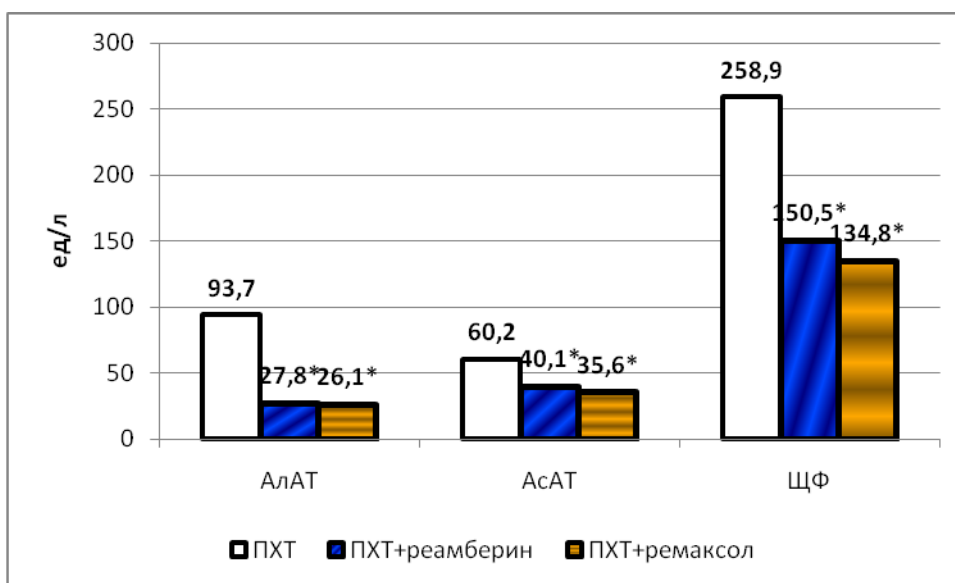


Рисунок 7 – Некоторые биохимические показатели у больных РЯ, получающих ПХТ на фоне введения сукцинатсодержащих препаратов (5-е сутки лечения)

Оценка клинического состояния больных РЯ, получавших ПХТ на фоне введения ремаксолола, включающая анализ частоты и сроков развития осложнений и побочных эффектов препаратов платины, свидетельствовала об уменьшении по сравнению с пациентками контрольной группы нежелательных явлений легкой и средней степени тяжести на 11% и 22% соответственно, тяжелых осложнений – в 3,5 раза (Таблица 3, Рисунок 8). В свою очередь, введение реамберина больным РЯ, получавшим ПХТ, сопровождалось в сравнении с пациентками контрольной

группы снижением на 24% нежелательных явлений легкой степени, второй и третьей степени – на 23,5% и 5,5% соответственно, и лишь у одной пациентки (1,3%) было зафиксировано тяжелое осложнение, обусловленное нефротоксичностью препаратов платины, повлекшее за собой развитие почечной недостаточности.

Таблица 3 – Частота возникновения и тяжесть нежелательных явлений химиотерапии РЯ

Степень тяжести нежелательных явлений	Группы пациентов					
	Пациенты, получающие ПХТ (n = 66)		Пациенты, получающие ПХТ + реамберин (n = 76)		Пациенты, получающие ПХТ + ремаксол (n = 69)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Grade 1	61	92,4	52	68,4	56	81,2
Grade 2	45	68,2	34	44,7	32	46,4
Grade 3	21	31,8	20	26,3	24	34,8
Grade 4	7	10,6	1	1,3	2	2,9

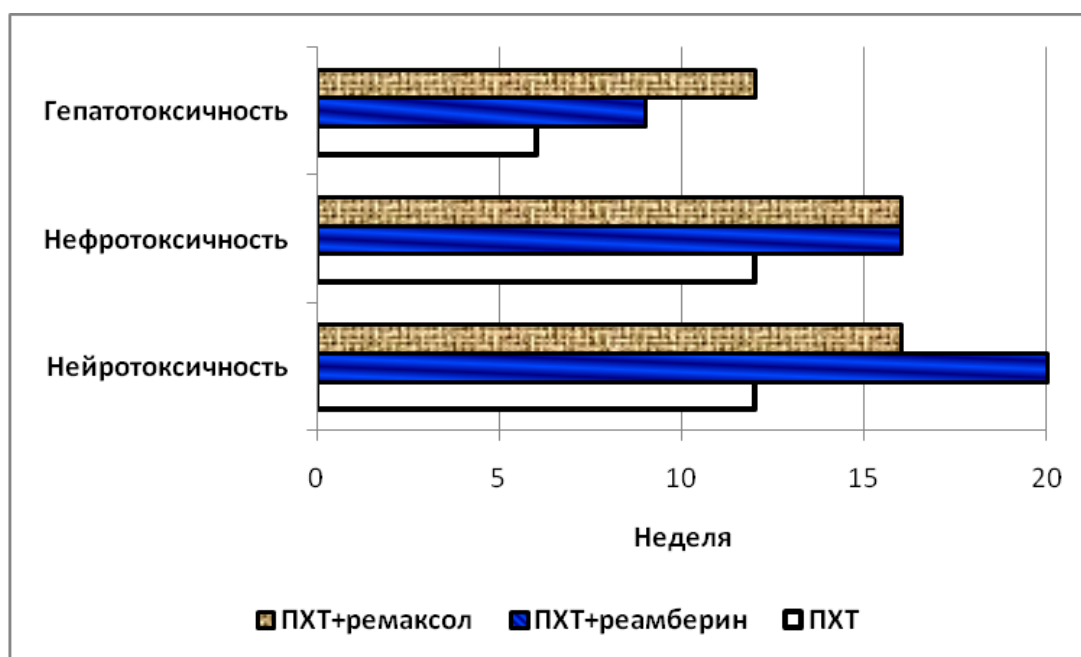


Рисунок 8 – Сроки развития токсичности при проведении химиотерапии у больных раком яичников в контрольной группе (ПХТ) и группах пациентов, получавших сукцинатсодержащие препараты (без учета степени тяжести)

Анализ корреляционных связей основных компонентов системы ПОЛ/АОС и параметров биохимического статуса свидетельствовал об увеличении числа и силы межсистемных взаимодействий по сравнению с контролем на фоне введения сукцинатсодержащих препаратов, что связано с компенсацией

окислительных процессов вводимыми фармакокорректорами, содержащими ЯК, действие которой направлено на повышение активности эндогенной АОС организма за счет устранения митохондриальной дисфункции в условиях токсической нагрузки препаратов платины (Таблица 4).

Таблица 4 – Корреляционная матрица параметров системы ПОЛ/АОС и биохимического статуса у больных РЯ на фоне ПХТ и введения сукцинатсодержащих препаратов в составе сопроводительной терапии

Группы	Показатели	Общий белок	Общий билирубин	АлАТ	АсАТ	ЩФ
ПХТ (контроль)	ГЛ	-0,06	0,32	0,67*	0,48	0,74*
	ДК	-0,01	0,24	0,49	0,36	0,62
	МДА	-0,35	0,56*	0,74*	0,67*	0,89*
	Вит Е	0,24	-0,16	-0,36	-0,12	-0,16
	ЦП	0,49	-0,34	-0,54	-0,21	-0,34
	Каталаза	0,38	-0,64*	-0,61*	-0,56*	-0,67*
ПХТ + реамберин	ГЛ	-0,18	0,48	0,56*	0,49	0,79*
	ДК	-0,06	0,36	0,44	0,41	0,65*
	МДА	-0,32	0,69*	0,81*	0,74*	0,74*
	Вит Е	0,24	-0,31	-0,41	-0,24	-0,22
	ЦП	0,50*	-0,44	-0,61	-0,29	-0,56*
	Каталаза	-0,69	-0,69*	-0,67*	-0,69*	-0,74*
ПХТ + ремаксол	ГЛ	-0,12	0,36	0,45	0,24	0,54
	ДК	-0,01	-0,29	0,28	0,41	0,59*
	МДА	-0,28	0,64*	0,56*	0,69*	0,61*
	Вит Е	0,15	-0,22	-0,24	-0,49	-0,35
	ЦП	0,54*	-0,31	-0,36	-0,35	-0,48
	Каталаза	-0,39	-0,56*	-0,59*	-0,54*	-0,65*

Примечание. Статистическая корреляционная связь при $p < 0,05$.

Успехи в совершенствовании технологий в онкологической практике невозможно представить без фундаментальных исследований патогенетических механизмов развития опухолевого процесса и осложнений химиотерапии РЯ, диктующих поиск адекватных способов коррекции функциональных изменений со стороны органов и систем. Эффективность препаратов, содержащих ЯК, в коррекции побочных эффектов ПОС, подтвержденная результатами настоящей работы, на наш взгляд, позволяет рекомендовать реамберин и ремаксол к включению в сопроводительную терапию РЯ. Хочется надеяться, что за сукцинатсодержащими препаратами – большое будущее, в котором количество осложнений химиотерапии рака яичников будет сведено к минимуму.

Выводы

1. В процессе ПХТ у больных РЯ III стадии наблюдается формирование окислительного стресса, базируемого на накоплении продуктов липопероксидации и достоверном уменьшении активности основных компонентов АОС, что способствует формированию побочных эффектов ПОС, подтвержденных анализом корреляционных взаимосвязей.

2. Включение в сопроводительную терапию реамберина пациенткам с РЯ, получающим препараты платины, сопровождается повышением активности параметров АОС, предупреждая отрицательную динамику клинико-биохимического статуса и развитие осложнений ПХТ.

3. Введение ремаксола больным РЯ, получающим ПХТ, способствует нормализации антиоксидантного статуса, клеточного состава крови и снижению уровня АлАТ, АсАТ, ЩФ, тем самым препятствуя развитию побочных эффектов препаратов платины.

4. Сравнительный анализ эффективности препаратов, содержащих ЯК, позволил констатировать снижение риска развития побочных эффектов препаратов платины у пациенток с РЯ III стадии, преимущественно гепатотоксичности, при включении ремаксола в состав сопроводительной терапии; введение реамберина нивелирует развитие осложнений ПХТ, прежде всего со стороны системы крови.

Практические предложения и рекомендации

1. Внутривенное капельное введение реамберина 400 мл 1,5% раствора для инфузий 1 раз в сутки в течение 5 дней рекомендуем больным РЯ III стадии, получающим препараты платины, с целью нормализации антиоксидантного и клинико-биохимического статуса и коррекции осложнений ПХТ, прежде всего со стороны системы крови, и профилактики нейротоксичности.

2. Внутривенное капельное введение ремаксола 400 мл 1 раз в сутки в течение 5 дней рекомендуем больным РЯ III стадии, получающим ПХТ, для предупреждения отрицательной динамики параметров клинико-биохимического и антиоксидантного статуса, индуцированной препаратами платины, и коррекции побочных эффектов ПОС, преимущественно гепатотоксичности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. **Бондаренко, Д.А.** Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных раком яичников / **Д.А. Бондаренко**, Д.В. Смирнов, Н.В. Симонова, В.А. Доровских [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – №6. – С. 40-44.

2. **Бондаренко, Д.А.** Опыт применения реамберина при полихимиотерапии рака яичников / **Д.А. Бондаренко**, Д.В. Смирнов, Н.В. Симонова, В.А. Доровских // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – Т. 9, №2. – С. 30-36.

Статьи, опубликованные в изданиях, индексируемых в международных БД

3. Симонова, Н.В. Сравнительная эффективность ремаксолола и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте / Н.В. Симонова, В.А. Доровских, **Д.А. Бондаренко**, Л.А. Носаль [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, №7. – С. 29–33.

4. **Бондаренко, Д.А.** Результаты исследования параметров биохимического и антиоксидантного статуса у больных раком яичников в процессе полихимиотерапии / **Д.А. Бондаренко**, Д.В. Смирнов, Н.В. Симонова, В.А. Доровских [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2020. – №1. – С. 38-42.

Публикации в других научных изданиях

5. **Bondarenko, D.A.** Redox-dependent processes in blood plasma of patients with ovary cancer after polychemotherapy by cap scheme and its correction / **D.A. Bondarenko**, D.V. Smirnov, N.V. Simonova, V.A. Dorovskikh [et al.] // The 15th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science, 2018, Harbin, China. – 2018. – P. 9-10.

6. **Бондаренко, Д.А.** Антиоксидантная активность реамберина в комплексном лечении больных раком яичников / Д.А. Бондаренко // Сборник материалов XX региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 23 мая 2019 г.). – С. 211-212.

7. **Бондаренко, Д.А.** Редокс-зависимые процессы в плазме крови пациентов с раком яичников в процессе полихимиотерапии и их коррекция / **Д.А. Бондаренко**, Д.В. Смирнов, Н.В. Симонова, В.А. Доровских [и др.] // Амурский медицинский журнал. – 2019. – № 2 (26). – С. 87-88.

8. **Bondarenko, D.A.** Influence of Reamberin on antioxidant status of patients with ovarian cancer / **D.A. Bondarenko**, D.V. Smirnov, N.V. Simonova, V.A. Dorovskikh [et al.] // Materials of the XVI Russian-Chinese Biomedical Forum «Innovative methods of treatments in traditional Russian and Chinese medicine» (Blagoveshchensk, December, 10-13, 2019). – 2019. – P. 33-34.

9. Симонова, Н.В. Пат. RU, 2678313 RU, МПК А 61 К 31/194, А 61 К 33/14, А 61 К 33/06, А 61 Р 1/16, А 61 Р 39/00. Способ снижения токсического повреждения печени крыс четыреххлористым углеродом / Н.В. Симонова, В.А. Доровских, М.А. Штарберг, Л.А. Носаль, **Д.А. Бондаренко**: заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Амурская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации – № 2018107381; заявл. 27.02.2018; опубл. 25.01.2019, БИ №3.

10. Симонова, Н.В. Заявка на изобретение 2018136466 RU, МПК А 61 К 31/194, А 61 Р 35/00. Способ снижения прооксидантного действия полихимиотерапии у больных раком яичников / Н.В. Симонова, **Д.А. Бондаренко**, Д.В. Смирнов, В.А. Доровских, М.А. Штарберг: заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Амурская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации – № 2018136466; заявл. 15.10.2018; опубл. 15.04.2020, БИ №11.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АОС	антиоксидантная система
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
ГЛ	гидроперекиси липидов
ДК	диеновые конъюгаты
МДА	малоновый диальдегид
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПОС	противоопухолевые средства
ПХТ	полихимиотерапия
РЯ	рак яичников
ЦП	церулоплазмин
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЯК	янтарная кислота
LYM%	относительное (%) содержание лимфоцитов
MON%	относительное (%) содержание моноцитов
GRA%	относительное (%) содержание гранулоцитов
LYM#	абсолютное ($10^9/л$) содержание лимфоцитов
MON#	абсолютное ($10^9/л$) содержание моноцитов
MCV	средний объем эритроцита в фемтолитрах
MCH	средний уровень гемоглобина в эритроците
MCHC	средний уровень гемоглобина в эритроцитарной массе
PDW	относительная ширина распределения тромбоцитов по объему

БОНДАРЕНКО Дмитрий Анатольевич

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ
В КОРРЕКЦИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 11.11.2020 г. Формат 60 × 84/16
Бумага писчая. Уч.- изд. л. 1,0. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ООО "Литера В",
690091, г. Владивосток, ул. Светланская, 31В
e-mail: litera_v@mail.ru