

НАО «Медицинский Университет Караганды»

УДК611.69-006:615.28-06

На правах рукописи

**ЖУМАКАЕВА САБИНА САКЕНКЫЗЫ**

**Влияние адъювантной химиотерапии на биохимические показатели  
крови больных раком молочной железы**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научные руководители  
доктор медицинских наук,  
профессор  
В.Б.Сирота  
доктор биологических наук,  
профессор

**Л.Е. Муравлёва**

Научный консультант  
MD, PhD,  
профессор  
А.Д.Циалковская-Рыж  
(Польша)

Республика Казахстан  
Караганда, 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....</b>	<b>4</b>
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....</b>	<b>5</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>7</b>
<b>1 АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ КРОВИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....</b>	<b>11</b>
1.1 Адьювантная химиотерапия при раке молочной железы .....	11
1.2 Таргетная терапия. Токсичность химиотерапии. Сесквитерпеновые лактоны в онкологии .....	13
1.3 Роль окислительного стресса в генезе злокачественных опухолей и раке молочной железы .....	15
1.4 Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система крови при раке молочной железы. Изменения в перекисном окислении липидов на фоне онкологического процесса .....	19
1.5 Роль окисленных белков при онкогенезе .....	21
1.6 Состояние пуринового обмена при РМЖ и на фоне АХТ.....	24
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>26</b>
2.1 Характеристика клинического материала.....	26
2.2 Клинические методы исследования больных раком молочной железы.....	28
.....	
2.3 Методы лечения больных раком молочной железы.....	29
2.4 Определение биохимических показателей крови больных раком молочной железы.....	29
2.5 Оценка токсичности адьювантной полихимиотерапии при раке молочной железы.....	30
2.6 Методы статистического анализа.....	31
<b>3 ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....</b>	<b>33</b>
3.1 Гематологическая токсичность адьювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы.....	33
3.2 Негематологическая токсичность адьювантной полихимиотерапии больных раком молочной железы.....	40
<b>4 ВЛИЯНИЕ АДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА КРОВИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....</b>	<b>42</b>
4.1 Сравнительное изучение окислительного метаболизма в крови больных раком молочной железы в зависимости от степени распространенности опухоли.....	42
4.2 Изменение показателей окислительного метаболизма в крови больных раком молочной железы при адьювантной полихимиотерапии.....	44

<b>5 ВЛИЯНИЕ АДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА КАТАБОЛИТЫ ПУРИНОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ.....</b>	<b>50</b>
5.1 Показатели пуринового обмена крови больных раком молочной железы до адьювантной полихимиотерапии.....	50
5.2 Показатели пуринового обмена крови больных раком молочной железы после адьювантной полихимиотерапии.....	52
<b>6 ОБЩАЯ И БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....</b>	<b>62</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>66</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>	<b>71</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А – Авторское свидетельство.....</b>	<b>86</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Акты внедрения.....</b>	<b>88</b>

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Клинический протокол диагностики и лечения «Злокачественное новообразование молочной железы (С50)»: утв. протоколом заседания Экспертного совета «Республиканского центра развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 1 марта 2019 года, №56.

ГОСТ 7.32-2001 (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

8-оксо-дГ	–	8-оксо-дигидрогуанин
АС	–	Схема химиотерапии: доксорубицин + циклофосфан
ADGP	–	Advanced glycation end-products
АОС	–	Антиоксидантная система
АОРР	–	Advanced oxidative protein products
АС+Арглабин	–	доксорубицин + циклофосфан + арглабин
АТФ	–	Аденозинтрифосфат
АФК	–	Активные формы кислорода
АХТ	–	Адьювантная химиотерапия
СМФ	–	Схема химиотерапии: – циклофосфамид+метотрексат+фторурацил
ДНК	–	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ГГФТ	–	Гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза
ГП	–	Глутатионпероксидаза
GST	–	глутатион-S-трансфераза
HER2	–	human epidermal growth factor receptor 2; – рецептор эпидермального фактора роста, тип 2
IgG1	–	Иммуноглобулин
ИМФ	–	Инозимонофосфат
КГП	–	Коммунальное Государственное Предприятие
КС	–	Карбонильный стресс
КОР	–	Ксантиноксиредуктаза
МБ	–	Многопрофильная больница
МДА	–	Малоновый диальдегид
МГ	–	Метиглиоксаль
МОН РК	–	Министерство образования и науки Республики Казахстан
МК	–	Мочевая кислота
МР РМЖ	–	Местно-распространенный рак молочной железы
МСГ	–	Мембраносвязанный гемоглобин
МУК	–	Медицинский университет Караганды
NOX	–	NADPH-оксидаза
НАО	–	Неакционерное общество
ООД	–	Областной онкологический диспансер
ОС	–	Окислительный стресс
RAS	–	это семейство генов и белков, кодирующих малые G-белки
РМЖ	–	Рак молочной железы
РНК	–	Рибонуклеиновая кислота
ПОЛ	–	Перекисное окисление липидов
ПХТ	–	Полихимиотерапия
Se	–	Селен
СД	–	Сахарный диабет
СОД	–	Супероксиддисмутаза

- ТС – Схема химиотерапии: доцетаксел и циклофосфамид
- TNM – Опухоль, регионарные лимфоузлы, отдаленные метастазы
- ХТ – Химиотерапия
- ХПН – Хроническая почечная недостаточность
- ИБС – Ишемическая болезнь сердца

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Заболееваемость раком молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день занимает лидирующее место в структуре злокачественных новообразований у женщин [1, 2].

Несмотря на то, что у большинства пациенток с локализованным РМЖ болевой синдром может отсутствовать, отдаленный рецидив является обычным явлением и является основной причиной смерти от этой болезни. Адьювантная системная терапия эффективна в снижении риска отдаленного и локального рецидива, включая эндокринную терапию, терапию против HER2 и химиотерапию даже у пациентов с низким риском рецидива. Широкое использование адьювантной системной терапии способствует снижению смертности от РМЖ [3].

Важнейшее место в лечении ранней формы РМЖ занимает адьювантная химиотерапия (АХТ), которая играет решающую роль в профилактике возникновения отдаленных метастазов. Использование цитостатиков или гормональных препаратов после мастэктомии способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости больных [4, 5].

В адьювантном лечении операбельных форм РМЖ общепризнанным стандартом является схема химиотерапии CMF. В целях достижения дополнительного лечебного эффекта производится периодическая замена в схеме лечения одних препаратов другими, которые потенциально более активные. После того, как была доказана высокая эффективность доксорубина при метастатическом РМЖ, он стал использоваться в качестве препарата замены [6, 7].

АХТ является наиболее значимым достижением в лечении больных РМЖ, оптимальное применение которой ежедневно спасает многие жизни. На сегодняшний день имеются стандартные схемы лечения химиотерапии, зарекомендовавшие себя высокой эффективностью, безрецидивностью и стабильными показателями выживаемости. Но, несмотря на это, медицина не стоит на месте, и многие ученые пытаются разработать новые химиотерапевтические препараты и их комбинации, обладающие меньшей токсичностью, которые в скором времени станут приоритетным направлением в адьювантном лечении.

Другой стороной проведения лечения полихимиотерапией считается высокая токсичность, проявляющаяся в целенаправленном разрушении опухолевых клеток, а также поражением здоровых, последствием чего и является нарастающие метаболические нарушения [8, 9].

Одним из основополагающих механизмов нормального развития организма является поддержание баланса состояния антиоксидантной защиты организма и процессов свободнорадикального и перекисного окисления различных биомолекул [10]. При РМЖ достаточно хорошо изучены реакции перекисного окисления липидов, но не определен спектр продуктов окисления белков, которые обладают различной биологической активностью.

Одним из эндогенных источников активных форм кислорода является усиленное образование интермедиатов катаболизма пуринов [11], которые были достаточно подробно изучены в неoadъювантном режиме химиотерапии при РМЖ, в комбинированном лечении с противоопухолевым препаратом арглабином и в монорежиме последнего [12]. К тому же избыточное образование оксипуринов индуцируют повреждение эндотелия.

Таким образом, в настоящее время клиническая онкология проявляет особый интерес к изучению метаболитов окислительного стресса и пуринового обмена, так как эти показатели можно использовать в качестве прогностических и предсказывающих факторов в планировании, как общей стратегии лечения, так и выборе отдельных компонентов терапии.

Многие ученые пытаются решить вопрос токсичности химиопрепаратов во время лечения путем включения различных клеточных протекторов и агентов, обладающих восстанавливающим действием на метаболизм [13].

Арглабин экспериментально был исследован в Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии [14, 15].

Механизм действия изучен совместно с лабораториями клиники MD Anderson и компании Nu Oncology Labs (Хьюстон, США). Выявлено, что Арглабин является конкурентным ингибитором фарнезилирования RAS-онкобелков, снижает экспрессию RAS-генов и содержание АТФ, вызывает апоптоз опухолевых клеток [16-18].

В настоящее время арглабин зарегистрирован и применяется в качестве противоопухолевого средства при лечении первичного рака печени, яичников, легких и молочной железы, как в монотерапии, так и при полихимиотерапии.

#### **Рабочая гипотеза**

Арглабин в адъювантном режиме повышает показатели безрецидивной и кумулятивной выживаемости у больных РМЖ и оказывает позитивное влияние на биохимические процессы в организме больных раком молочной железы.

**Цель исследования** – оценить влияние адъювантной химиотерапии на биохимические показатели крови больных раком молочной железы.

#### **Задачи исследования:**

1. Определить токсичность адъювантной полихимиотерапии при раке молочной железы.

2. Изучить состояние окислительного метаболизма в крови больных раком молочной железы на фоне адъювантной полихимиотерапии (малоновый диальдегид, метиглиоксаль, АОПР, карбонильные производные, мембраносвязанный гемоглобин).

3. Изучить состояние пуринового обмена в крови больных раком молочной железы на фоне адъювантной полихимиотерапии.

4. Исследовать влияние адъювантной химиотерапии с арглабином на показатели общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы.

### **Научная новизна:**

1. Впервые проведено исследование применения арглабина в адьювантном режиме в комбинации с химиотерапией по схеме АС у больных раком молочной железы: проведено исследование гематологической токсичности адьювантной полихимиотерапии и показано снижение показателей токсичности при комбинации схемы ПХТ АС с Арглабином.

2. Впервые в крови больных раком молочной железы исследовано влияние адьювантной химиотерапии с арглабином и без на уровень малонового диальдегида, реактивных карбонильных производных белков, метилглиоксаля и мембраносвязанного гемоглобина и показано, что АПХТ АС+Арглабин приводит к снижению окислительного стресса.

3. Впервые в крови больных раком молочной железы исследовано влияние адьювантной химиотерапии с арглабином и без него на уровень свободных пуриновых оснований и доказано, что после проведения АПХТ АС+Арглабин, в сравнении с АПХТ АС, в эритроцитах крови наблюдается статистически значимое снижение показателей гуанина (с 720 до 512), гипоксантина (с 783 до 585) и аденина (с 691 до 517).

4. Впервые доказано, что добавление арглабина к стандартной схеме лечения АС в адьювантном режиме у больных раком молочной железы увеличивает безрецидивную выживаемость на 9,5%.

### **Теоретическая значимость исследования.**

Полученные результаты позволили выявить преимущества применения адьювантной полихимиотерапии по схеме АС с Арглабином при раке молочной железы.

### **Практическая ценность.**

Сочетание адьювантной полихимиотерапии по схеме АС с Арглабином при раке молочной железы нивелирует гематологические токсические проявления химиотерапии, снижает уровень окислительного стресса и нормализует показатели пуринового обмена, повышает показатели 3-летней безрецидивной выживаемости на 9,5%. Данная схема адьювантной полихимиотерапии может быть рекомендована в клиническую практику онкологического диспансера.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Проявления гематологической токсичности адьювантной полихимиотерапии по схеме АС более выражены по сравнению с полихимиотерапией по схеме АС+Арглабин.

2. В плазме крови больных раком молочной железы происходит усиление окислительного метаболизма за счет повышения показателей малонового диальдегида, реактивных карбонильных производных белков, метилглиоксаля и мембраносвязанного гемоглобина.

3. Схема АПХТ АС+Арглабин приводит к снижению уровня метилглиоксаля и мембраносвязанного гемоглобина в плазме крови больных раком молочной железы при сравнении со схемой АПХТ АС.

4. Схема АПХТ АС+Арглабин в сравнении с АПХТ АС нормализует

показатели пуринового обмена в крови больных раком молочной железы.

5. Схема АПХТ АС+Арглабин повышает показатели безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы.

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на международной научной конференции «Cancer Research & Oncology and World Congress on Primary Health Care and Medicare Summit» May 20-21 2019 (Rome, Italy); «Мембраносвязанный гемоглобин в эритроцитах крови больных раком молочной железы» сборник тезисов VII съезд радиологов и онкологов Казахстана с международным участием 17-18 октября 2019 года, г. Нур-Султан.

Работа была представлена на расширенном заседании кафедры онкологии и лучевой диагностики НАО МУК 21.04.2022г. (протокол №8).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ: в научных изданиях, рекомендуемых Комитетом – 4 (журнал «Медицина и экология» - 3, Современные проблемы науки и образования -1), в международном научном издании, входящем в базу данных компании Scopus (журнал «Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences») – 1, в материалах конференций, с международным участием – 4, в том числе с постерным докладом. Получено свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №12094 от «22» сентября 2020 года Министерство юстиции РК (Влияние адьювантной полихимиотерапии с арглабином на показатели окислительного метаболизма в крови при раке молочной железы), №12097 от «22» сентября 2020 года (Влияние адьювантной полихимиотерапии с арглабином на показатели пуринового обмена в крови при раке молочной железы) (Приложение А).

### **Реализация работы**

Результаты исследования внедрены в работу отделений Многопрофильной больницы №3 г. Караганды, в учебный процесс кафедры онкологии с лучевой диагностикой и биохимии НАО «Медицинский Университет Караганды» (Приложение Б). Диссертационная работа написана в рамках рандомизированного многоцентрового клинического исследования оригинального лекарственного препарата «Арглабин» в комплексной терапии рака молочной железы в повышенной дозе, идентификационный код AR 01/1.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 90 страницах, состоит из перечня обозначений и сокращений, введения, обзора литературы, 4 разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. Библиографический указатель содержит 209 источников, из них на русском языке - 22, на иностранных языках - 187. Диссертационная работа иллюстрирована 32 таблицами, 19 рисунками.

# **1 АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ КРОВИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

## **1.1 Адьювантная химиотерапия при раке молочной железы**

Несмотря на раннее выявление РМЖ у женщин, на протяжении многих десятилетий данная патология занимает одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний, что во всем мире составляет 25% от общего числа случаев рака (1,68 млн.) и 15% случаев смерти от рака (520 000). В 2020 году зарегистрировано более 2 млн. новых случаев, более того, предполагается, что будет отмечаться лишь рост заболеваемости РМЖ в ближайшие годы [19].

В Великобритании на него приходится 15% всех случаев рака у обоих полов и 31% случаев рака молочной железы у женщин [20].

Тем временем в нашей стране РМЖ с 2004г стабильно занимает первое место в структуре частоты заболеваемости злокачественных новообразований обоих полов населения, удельный вес в 2019г составил 15,2% (2018 год – 14,4%) [21], а в 2020г – 443 больных женщин с впервые в жизни установленным диагнозом по Карагандинской области, из них: I стадия - 204 женщины, II стадия – 176, III стадия – 39 и IV стадия -24 больных. Число умерших от РМЖ в Карагандинской области достигло 94 [22].

С ростом осведомленности о РМЖ все больше у женщин диагностируется заболевание I стадии, которое в настоящее время составляет почти половину от стадии I до стадии III [23].

В то же время наше понимание патофизиологии РМЖ резко изменилось. Если лет 30-40 назад главными проблемами являлись высокий уровень смертности и ограниченные возможности лечения, то на сегодняшний день для пациентов доступно адекватное и своевременное лечение, что обусловлено применением мультидисциплинарной помощи и системным лечением: хирургией, химиотерапией, таргетной и эндокринной терапиями [24, 25].

Достижения в исследовании экспрессии генов показали, что РМЖ состоит из разных групп, для которых свойственны свои особенности, факторы риска, клиническая картина и соответствующий ответ на проводимую адьювантную терапию.

Значимым в онкологии является то, что терапия РМЖ имеет существенное продвижение, связанное с уменьшением интенсивности адьювантной терапии, как местно-региональной, так и системной терапии [26], которая снижает риск развития рецидива, увеличивая общую и безрецидивную выживаемость, более того, различные методы моделирования рассматривая АХТ повышают показатели выживаемости при РМЖ приблизительно на 6-10%, по данным эпидемиологического надзора выживаемость при раке на сегодняшний день имеет тенденцию к улучшению во всем мире.

Изначально, было принято считать, что опухоль метастазирует посредством местного распространения, вследствие чего на протяжении многих десятилетий хирургическое лечение оставалось единственным методом. В последующем в проведенных рандомизированных испытаниях не было

существенного различия в эффективности в зависимости от особенностей хирургического лечения.

Три режима химиотерапии, доказавшие улучшение лечения РМЖ: 1) режим циклофосфида, метотрексата и 5-фторурацила (CMF), 2) схемы на основе антрациклина и 3) схемы на основе таксана [27].

Первым по праву рандомизированным исследованием, в котором оценивалась АПХТ при РМЖ, был проект (NSABP) B-01, который начался в 1958 и к 1968 году, появились данные, что адъювант алкилирующее средство (тиотепа), назначаемое после радикальной мастэктомии, достоверно снижает частоту рецидивов у женщин в пременопаузе с наличием 4 и более подмышечных лимфатических узлов. Далее публиковались данные о пользе другого алкилирующего агента (L-фенилаллиновой горчице).

Из Института в Италии сообщалось, что комбинированная химиотерапевтическая схема называемая «CMF», включавшая циклофосфамид и метотрексат и 5-фторурацил, существенно снизили риск развития рецидива, что впоследствии явилось новым этапом развития в онкологии, частности химиотерапии, открыв новую область для дальнейшего изучения [28].

При выборе тактики лечения РМЖ необходимо брать во внимание молекулярные подтипы. В зависимости от клинического подтипа опухоли, терапевтические основы включают эндокринную терапию, анти-HER2, таргетную химиотерапию. Следует помнить и о метастатическом РМЖ, в случае которого целью терапии является продление и поддержание качества жизни.

Адъювантная (послеоперационная) полихимиотерапия (АПХТ) демонстрирует свою эффективность в качестве снижения безрецидивной и общей выживаемости на 5% по сравнению без химиотерапии. Добавление таксанов снижает общую смертность на 3% [29].

Большинство исследований рекомендуют АПХТ начинать не позднее нескольких недель после проведенной операции (радикальной мастэктомии или радикальной резекции), в виду того, что как каждая последующая дополнительная неделя может значительно ухудшить исход заболевания, несмотря на раннее выявление [30, 31], хотя имеются противоречивые данные. Несколько исследований продемонстрировали важность назначенной дозы графика антрациклинов в АХТ РМЖ, тем самым установив оптимальную дозу - 60 мг/м<sup>2</sup> для доксорубина и 100 мг/м<sup>2</sup> для эпирубина. Касательно более высоких доз были получены данные, не подтверждающие увеличение выживаемости, а низкие дозы дали худшую безрецидивную и общую выживаемость [32].

Существуют работы показавшие, что АХТ, содержащая в основе доксорубин снижает риск развития РМЖ от 39,4 до 47,4%. Кроме того, такая терапия достоверно улучшает показатели 10-летней выживаемости 39,6 до 34,6% [33].

Впервые доксорубин был впервые выделен из *Streptomyces peucetius*. В ходе множества проведенных исследований была доказана его клиническая

эффективность, но в то же время он был весьма токсичен. Впоследствии, уменьшив его дозу, была снижена кардиотоксичность доксорубицина, что позволило широко использовать его в АХТ [34].

Доксорубин, относящийся к классу сильнодействующих химиотерапевтических препаратов, обычно назначается в сочетании с другими средствами для лечения различных видов рака, к примеру, некоторые ученые комбинировали его с естественными хемосенсибилизирующими сесквитерпенами, оценивая цитотоксичность низких доз доксорубицина на клетках гепатомы [35].

Помимо окислительного повреждения внутриклеточных органелл и перекисного окисления липидов (ПОЛ), доксорубин приводит к увеличению активных форм кислорода (АФК), тем самым изменяя функцию белков сигнальных путей [36, 37].

В виду своего прямого цитотоксического действия на опухоль, цисплатин в высоких дозах успешно применяется при лечении различных видов рака, но в тоже время его применение сопровождается токсичностью в виде геморрагического цистита, сердечной токсичности [38].

Использование схемы доцетаксел и циклофосфамид (ТС) превосходит в четыре раза применение антрациклина и циклофосфамида (АС), что более четко видно на безрецидивной (81% для ТС против 75% для АС) и общей выживаемости (87% для ТС против 82% для АС) [39].

Другой мета-анализ показал, что АХТ снижает риск смерти от РМЖ на 30-40% по сравнению с пациентами, которым не проводилась химиотерапия [40, 41].

Действие доксорубицина объясняется двумя основными предлагаемыми механизмами: повреждение ДНК через ингибирование топоизомеразы II и образование АФК через взаимодействие с железом [42].

## **1.2 Таргетная терапия. Токсичность химиотерапии. Сесквитерпеновые лактоны в онкологии**

HER2-терапия направлена на блокировку активации HER2-димер, приводящее к конформационному изменению трансмембранного рецептора. Тем самым активируя фермент тирозинкиназу, вызывающий ряд внутриклеточных сигнальных путей, которые усиливают рост и пролиферацию клеток, противостоят апоптозу опухолевых клеток, а также повышает чувствительность клетки к другим противоопухолевым препаратам [43].

В последние годы трастузумаб широко используется в АХТ при HER2-положительном РМЖ гуманизированное моноклональное антитело IgG1 и закрепился как золотой стандарт [44, 45].

Имеются большие клинические испытания, показавшие, что добавление трастузумаба к АХТ у пациентов РМЖ с положительным HER2 значительно улучшило показатели безрецидивной общей выживаемости, так как HER2 регулирует пролиферацию клеток и сверхэкспрессируется в 20-25% у пациентов РМЖ, в том числе и при метастатическом РМЖ [46-48].

Являясь предиктором ответа на трастузумаб HER2-положительный статус в свою очередь говорит о плохом прогнозе заболевания и высокой вероятности рецидива [49].

В одном из систематических обзоров представлены результаты проведенных восьми рандомизированных контролируемых исследований показали, что смертность от РМЖ достоверно была снижена более чем в 2 раза на фоне добавления трастузумаба к стандартным схемам АХТ длительностью более шести месяцев в группе пациентов, с положительным HER2-статусом. Частота рецидивов РМЖ в данной группе была снижена на 40% [50].

Также широко используется двойная анти-HER2 блокада (лапатиниб, пертузумаб), изменившая стандарт лечения РМЖ. В адъювантном исследовании APHINITY29, эффективность двойной блокады пертузумабом и трастузумабом сравнивали с монотерапией трастузумабом в течение 1 года. Больные женщины в обеих группах получили стандартные схемы химиотерапии с антрациклинами или без них. Результаты демонстрируют значительное улучшение показателей через 3 года (частота сердечных сокращений 0,81, 95% доверительный интервал 0,66–1,00,  $P=0,045$ ), с переносимым профилем токсичности несмотря на негативное влияние на качество жизни от диареи во время лечения в группе пертузумаба. В то же время, сравнивая пациентов с поражением лимфатических узлов результаты от двойной блокады лучше [51].

Множество исследований говорят о том, что длительность применения трастузумаба влияет не только на показатели безрецидивной выживаемости, но и на частоту появления побочных эффектов в виде нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы [52].

Из побочных эффектов от таргетной терапии на первый план выходит кардиотоксичность, которую принято считать симптоматической сердечной недостаточностью и/или бессимптомным уменьшением фракции выброса левого желудочка, происходящее в результате блокады передачи сигналов рецептора HER2 в кардиомиоциты. В тоже время, кардиотоксичность легко отменить, прекратив введение трастузумаба [53].

Немало данных о том, что окислительный стресс (ОС) тесно связан с кардиотоксичностью, индуцированной противоопухолевыми препаратами [54-56].

При терапии трастузумабом, нормальная функция HER2 ингибируется, что приводит к накоплению АФК и снижению активности антиоксидантных ферментов, к нарушению функции митохондрий и увеличению апоптоза кардиомиоцитов [57, 58].

Если говорить о других химиопрепаратах, то имеются данные, что цисплатин вызывает ПОЛ через образование супероксидного радикала, что приводит к повышению уровня малонового диальдегида (МДА) и митохондриальной дисфункции [59, 60].

Некоторые ученые связывают схемы ХТ, содержащие антрациклины, с более выраженными нарушениями памяти у пациентов РМЖ, по сравнению с

другими режимами ХТ [61, 62], при этом механизмы остаются не выясненными. Также ученые выдвигают гипотезу о доксорубицин-опосредованной нейротоксичности у пациентов РМЖ, связанной с чрезмерным ПОЛ [63-67].

В последние годы в кругу ученых-онкологов широкий интерес проявляется в отношении сесквитерпеновых лактонов. Это связано с их высокой биоактивностью и наличием колоссальных противоопухолевых свойств [68, 69].

Арглабин является одним из представителей сесквитерпеновых лактонов, полученный путем выделения из полыни гладкой *Artemisiaglabella*. Эти виды в свою очередь являются важными лекарственными растениями. Препарат был разработан в нашей стране, дальнейшее изучение проводилось совместно с лабораториями клиники MD Anderson и компании Nu Oncology Labs (Хьюстон, США). В ходе исследования было выяснено, что препарат имеет весьма разнообразный состав, в том числе и аминокислоты и даже салициловую кислоту. Также полученные данные свидетельствуют о способности арглабина ингибировать фермент фарнезилтрансферазу, а также вызывать апоптоз опухолевых клеток [70-73].

Другие ученые связывают лечебные свойства *Artemisia* с ингибированием провоспалительных сигнальных путей [74].

Более того, на протяжении десятилетий были проведены объемные экспериментальные исследования данного препарата в отношении РМЖ, рака легких, печени, пищевода и других локализаций. При этом была доказана его противоопухолевая, противовоспалительная и иммуномодулирующая активность, а также он обладает противогрибковыми и антибактериальными свойствами, в связи с чем, проведено широкое внедрение применения арглабина как в качестве комбинированной терапии РМЖ, так и в монорежиме [75, 76].

Разработка лекарственных средств на основе сесквитерпеновых лактонов является перспективным направлением в фармакологии, особенно антипаразитарных и противоопухолевых препаратов [77].

### **1.3 Роль окислительного стресса в генезе злокачественных опухолей и раке молочной железы**

Давно известно, что опухолевые клетки находятся в условиях гипоксии. Отличительным признаком фенотипа опухолевых клеток является метаболическая трансформация, являющаяся следствием повышенного анаэробного гликолиза, дефицитом окислительного фосфорилирования и генерации АТФ [78].

Рак – это многоступенчатый процесс, который включает в себя мутационные изменения и неконтролируемую клеточную пролиферацию. Объяснение процессов канцерогенеза, безусловно, может способствовать профилактике и разработке новых методов лечения рака. Различные исследования установили причинно-следственную и вспомогательную роль ОС

и окислительного повреждения при раке, при этом впервые данный факт был установлен еще в 1980 годах [79], так как ОС может привести к повреждению генома и генетической нестабильности, вызывая мутации, последние в свою очередь и привносят вклад в развитие канцерогенеза.

Одним из механизмов развития канцерогенеза является ОС. Анализ данных литературы показал, что при РМЖ исследование ОС проводится по следующим направлениям. Одно направление связано с исследованием молекулярных механизмов генерации АФК и последствий ОС при РМЖ.

В то же время опухоль-ассоциированные макрофаги являются источниками ОС за счет непосредственной генерации АФК. Также опухоль-ассоциированные макрофаги являются источником фактора некроза опухоли- $\alpha$ , который способен индуцировать клеточный ОС. АФК повреждают азотистые основания в ДНК, особенно чувствительны к ним гуанин и тимин. Сублетальный ОС способствует образованию супероксида и пероксида водорода, которые стимулируют рост. Выраженный ОС ведет к апоптозу. С другой стороны, есть мнение, что сублетальный ОС, наоборот, повышает резистентность к апоптозу, однако этот вопрос раскрыт достаточно слабо. В то же время под действием АФК в опухолевых клетках увеличивается продукция ангиогенного фактора ИЛ-8 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). ОС вызывает ангиогенез с опухолью молочной железы [80].

Как уже указывалось ранее, было сформулировано предположение о сильном и сублетальном ОС при РМЖ. В последующем проведенные исследования показали, что к постоянно действующим измененным метаболическим путям при РМЖ относят нарушение регуляции НАДФН-оксидазы ГТФ-зой Ras1, гиперэкспрессию тимидинфосфорилазы, а также специфичный для РМЖ механизм избыточного образования АФК, связанный с лактопероксидазой [81].

Старая, эпителиальные клетки способствуют пролиферации клеток РМЖ (MCF-7), одновременно с этим они снижают выживаемость нормальных клеток [82].

Избыточное образование АФК не только приводит к прямому повреждению биополимеров, но и к активации внутриклеточных сигнальных путей.

ОС оценивают по обнаружению липидных, белковых или ДНК-маркеров окисления.

Эндогенные радикалы обычно происходят из АФК, таких, как гидроксильный радикал, пероксид водорода, супероксид анион и синглетный кислород, которые при гомеостазе уравниваются, например, меланином, глутатионом, глутатионпероксидазой, супероксиддисмутазой и каталазой [83].

АФК играют роль вторичных мессенджеров, участвующих в регуляции клеточной дифференцировки, роста, миграции и защите организма, высокое их содержание напрямую может привести к гибели клеток.

Оптимальный уровень АФК необходим для нормального функционирования клетки. Существенное их количество требуется для

регулирования клеточного цикла, а также для передачи сигналов [84].

В момент попадания инородных тел в клетку иммунная система также производит АФК, которые в свою очередь запускают фагоцитоз инородных тел макрофагами, нейтрофилами или дендритами. АФК являются кислородсодержащими продуктами и образуются в процессе клеточного окислительного обмена, более того синглетный молекулярный кислород с более высокой энергией действует избирательно на основания ДНК (гуанин) и аминокислоты (гистидин, тирозин, триптофан) в различных белках [85].

На фоне нарушения или отсутствия баланса этих систем АФК вызывают воспалительный статус, который в дальнейшем может вызвать возникновение патологических состояний, таких как гипоксия, рак, сердечно-сосудистые, атеросклероз, рассеянный склероз, инсульт, опухоли головного мозга, неврологические или легочные заболевания [86]. Помимо этого, они играют важную роль в механизме старения и возрастных заболеваний. Данный дисбаланс усиливается за счёт появления свободных радикалов.

Другое исследование показало, что чрезмерное содержание АФК в клетках миокарда, поврежденных гипоксией и ишемией, оказывает различные токсические эффекты на здоровые клетки [87, 88].

Некоторые ученые предполагают, что повышенный уровень АФК встречается практически во всех онкологических заболеваниях, тем самым способствуя различным способам развития и прогрессирования опухоли, являются одними из самых важных причин развития ОС. Увеличение свободных радикалов может вызывать развитие опухоли, увеличивая мутацию и скорость онкогенной трансформации и повреждая ДНК [89].

Более того, имеются данные, что клетки РМЖ подвержены окислительному повреждению и характеризуются высоким уровнем ОС, также повреждением белков, ДНК и ПОЛ [90, 91].

Проведено исследование биомаркеров ОС и РМЖ. При этом ключевым модифицирующим фактором выступал менопаузальный фактор. В трех вложенных исследованиях типа «случай-контроль» с биомаркерами, измеренными до постановки диагноза, выявлен повышенный риск развития рака молочной железы в постменопаузе в связи с 8-oxodG (биомаркером повреждения ДНК), а в двух исследованиях (один из F2-изопростанов и один из продуктов флуоресцентного окисления) сообщалось об обратной ассоциации только для пременопаузального РМЖ. Результаты других исследований были нулевыми. На основании этих исследований был сделан вывод о том, что повреждение ДНК может повышать риск развития РМЖ у женщин в постменопаузе, в то время как ПОЛ может быть связан с пременопаузальным РМЖ. ПОЛ может быть связано с выживанием после диагностики РМЖ; однако результаты требуют оценки в крупных проспективных когортных исследованиях [92-94].

Анализ полученных данных показал следующее. Роль ОС при РМЖ не вызывает сомнения. Описаны основные эндогенные пути генерации АФК при РМЖ. Вместе с тем имеющиеся фактические данные достаточно

противоречивы и неоднозначны. В настоящее время методический арсенал для изучения ОС достаточно разнообразен. Тем не менее, отсутствуют систематические исследования разных окисленно-модифицированных белков (исключая реактивные карбонильные производные) у больных РМЖ [95, 96].

В то же время, опухолевые клетки также экспрессируют повышение уровня антиоксидантов для детоксикации АФК, создавая внутриклеточный баланс, который возможно необходим для функционирования самой опухоли [97-99].

АФК первоначально продуцируются в митохондриях и вызывают снижение их мембранного потенциала. Было выяснено, что митохондрии являются основным источником АФК, поскольку они генерируют почти 90% от общего количества клеточных АФК, избыток которых приводит к ОС и связанным с ним осложнениям. Уровень АФК должен быть постоянно сбалансирован, во избежание повреждения белков, мтДНК, липидов и их последствий [100-102].

Действительно, митохондрии имеют две основные антиоксидантные системы, включающие митохондриальную супероксиддисмутазу и тиоредоксиновую систему, состоящую из тиоредоксина-1, тиоредоксина-2, тиоредоксина редуктаза-2 и пероксидаза 3. В свою очередь, многие опухоли усиливают свои защитные антиоксидантные пути в ответ на увеличение содержания АФК [103-105].

Более того, на фоне имеющегося ОС производство антиоксидантов продолжает увеличиваться для поддержания жизнедеятельности опухолевых клеток. Некоторые из антиоксидантов, вызывая инвазию опухоли и дальнейшее ее метастазирование, могут выступать как онкопротеины [106].

В нескольких исследованиях доказано, что опухолевые клетки имеют более высокий уровень содержания АФК по сравнению со здоровыми. Предполагается, что высокое содержание АФК способно усилить про-онкогенные мутации. В то же время, имеет место корреляции высокого содержания АФК с более выраженным ОС, а также для опухолевых клеток характерен ускоренный метаболизм для компенсации возрастающих энергозатрат, связанных с повышенным ростом и пролиферацией [107].

Высокое содержание АФК способствуют апоптозу клеток, в то время как низкое - действует как преобразователь сигнала для стимулирования клеток на выживание.

Ученые предполагают, что АФК могут усиливать, ингибировать, либо регулировать онкогенез посредством активации путей МАРК по-разному, в зависимости от локализации онкопатологии [108, 109].

Имеются данные, подтверждающие, двойную роль АФК в развитии рака: с одной стороны, они могут способствовать молекулярно-генетическим изменениям, которые необходимы для возникновения опухоли, роста и ее прогрессирования, а также увеличивают устойчивость к химиотерапии. С другой со стороны, регулярное повышение уровни АФК оказывают цитотоксическое действие, индукция активации апоптотических путей или

ингибирование устойчивости к противоопухолевой терапии [110].

#### **1.4 Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система крови при раке молочной железы. Изменения в перекисном окислении липидов на фоне онкологического процесса**

В нормальных условиях клетки способны справиться с умеренным ОС, но при различных патологических состояниях сильный ОС может привести к повреждению липидов, белков и ДНК, более того к гибели самих клеток. Однако АОС система работает правильно, если существует баланс между его компонентами [111].

Ферментативные антиоксиданты, такие как глутатионпероксидазы, каталаза, супероксиддисмутаза; и неферментативные антиоксиданты, такие как восстановленный глутатион, тиоредоксины, пероксиредоксины и глутаредоксины обеспечивают поддержание окислительно-восстановительного баланса клетки [112].

Супероксиддисмутаза (СОД) имеет разные изоформы в митохондриях и в цитоплазме, работая совместно, они нейтрализуют АФК [113].

Установлено, что глутатионпероксидаза (ГП) катализирует восстановление  $H_2O_2$  и гидроперекиси липидов до их соответствующих спиртов с использованием глутатиона в качестве восстановителя. Семейство ГП включает восемь членов у млекопитающих, пять из которых являются селенопротеинами у человека, то есть их экспрессия зависит от содержания селена (Se). По поводу количества Se-зависимых ГП имеются двойственные данные: их содержание снижено в опухолевых клетках, в то же время отмечается их увеличение во многих в солидных опухолях [114].

Кроме того, глутатион-S-трансфераза (GST), набор изозимов, катализирует внутриклеточную детоксикацию, а также реакции конъюгирования глутатиона с АФК, что приводит к образованию менее токсичных продуктов [115].

Каталаза играет важную роль в удалении  $H_2O_2$  внутри эритроцитов [116].

Другие ученые также говорят об имеющейся корреляции между повышенным содержанием глутатиона и устойчивостью к химиотерапии при многих раковых заболеваниях [117].

Т.к. НАДФН-оксидаза (NOX) ответственна за регуляцию АФК, при ее дисбалансе происходит повышенная продукция АФК, которая может способствовать клеточному повреждению, онкогенезу, трансформации клеток, росту опухоли, ангиогенезу и метастазированию. Некоторые ученые указывают на связь между экспрессией NOX2 (продуцирующими избыток АФК) с такими заболеваниями: РМЖ, колоректальный рак, лейкозом, рак желудка, рак мочевого пузыря, почек, легких, простаты, острый миелоидный лейкоз и неходжкинская лимфома [118].

АОС в свою очередь, при высоких и низких концентрациях АФК, обнаруживает, реагирует и передает сигналы для поддержания клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза [119].

В виду избыточного содержания АФК в организме на фоне опухолевого процесса, наблюдается следующее: опухолевые клетки, обладающие антиоксидантной способностью, избавляются от чрезмерного накопления АФК, при этом продолжают поддерживать про-опухолевые уровни АФК, тем самым обеспечивая прогрессирование заболевания и развитие устойчивости к апоптозу [120].

ПОЛ связано с образованием реактивных альдегидов и других продуктов [121].

Проводится изучение метаболитов ОС у женщин с РМЖ. Активные формы кислорода запускают процессы ПОЛ с образованием реакционноспособных вторичных продуктов, которые могут индуцировать окислительное повреждение ДНК и мутации в гене – супрессоре опухоли p53. Определение одного из токсичных продуктов ПОЛ – МДА и 8-iso- Prostaglandin F2 $\alpha$  в плазме крови пациенток с первичным операбельным РМЖ. Установлено, что по сравнению с контролем, у пациенток уровень общего и свободного МДА достоверно превышали контроль, причем обнаружена корреляция между этим показателем и степенью опухоли. Эти данные предполагают, что ОС может быть вовлечен в прогрессирование опухоли до более агрессивного фенотипа. В другом исследовании повышение уровня МДА было обнаружено даже на ранних стадиях рака; причем было высказано предположение, что МДА выступает в качестве промотора опухоли и кокарциногенного агента.

Недавние исследования показали, что увеличение свободных радикалов кислорода и ПОЛ играют роль в патогенезе многих заболеваний [122].

В другом исследовании ученые выявили повышение среднего значения МДА (около 25%) у пациентов раком мочевого пузыря по сравнению с контрольной группой [123].

Многие исследования подтвердили, что системные концентрации МДА увеличиваются у пациентов с раком легких, как и у больных РМЖ по сравнению с группой здоровых лиц концентрация МДА была достоверно выше, что доказывает прямое участие МДА в онкогенезе [124, 125].

Окислительное повреждение липидов инициирует ПОЛ, что приводит к образованию ряда мутагенных продуктов, которые могут изменять клеточные функции и усиливать инициацию или прогрессирования рака [126].

В другом исследовании было выяснено, что ОС вызывал запуск каскада радикалов, который в конечном итоге приводит к выраженному ПОЛ, в пользу чего свидетельствовал измеренный уровень МДА, являющегося биомаркером процесса перекисного окисления. Ученые предполагают, что этот механизм может привести к повреждению клеток толстой кишки и дальнейшим процессам канцерогенеза, более того, ученые предполагают, что концентрация МДА в сыворотке крови значительно выше у пациентов с прогрессирующим неоперабельным колоректальным раком, чем с первичным локализованным [127], более того приводятся данные, указывающие на увеличение ОС и гистопатологического размера опухоли.

Аккумуляция токсичных катаболитов ПОЛ при РМЖ сопровождается

изменением уровня эндогенных антиоксидантов в тканях и крови. Анализ опубликованных результатов показал противоречивые данные по этому вопросу.

### **1.5 Роль окисленных белков при онкогенезе**

Белки являются основными компонентами большинства биологических систем, составляя при этом 70% массы клеток и тканей. Белки также подвергается воздействию ОС. Модификации белка могут коррелировать с частотой различных заболеваний, в том числе рака. Стресс приводит к нарушению механизма деградации белка, вызывает повреждение белка, модификацию, которые в конечном итоге накапливаются в виде внутриклеточных тел включения в клетках. Неисправные белки приводят к раку, неврологическим расстройствам, вирусной инфекции и т.д. [128].

Помимо этого, окислительные поражения в белках также приводят к расщеплению основной цепи или изменению боковых цепей с образованием карбонильных производных [129].

Advanced Oxidation protein products (AOPP) – семейство окисленных белковых продуктов, образующихся при гиперпродукции окислителей, в том числе из альбуминов полипептидов [130], богатых тирозином или метионином. Впервые они были выявлены в плазме уремических больных [131].

Более того, приводятся данные, что AOPP являются не только маркерами ОС, но и медиаторами воспаления, а также принимают участие в стимулировании синтеза АФК, наблюдается их повышенное содержание при различных патологических состояниях [132-134].

Появились первые публикации по поводу исследования модифицированных белков при РМЖ, причем показан рост реактивных карбонильных производных белков в крови и аспирационной жидкости женщин с РМЖ [135].

Помимо этого, отмечается повышенное содержание AOPP у пациентов РМЖ, плоскоклеточным раком полости рта, раком желудка, что свидетельствует о взаимосвязи с прогрессированием и метастазированием опухоли [136-138].

Имеется предположение о том, что AOPP являются провоспалительными медиаторами, в виду своей способности стимулировать образование воспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ ) и вызывать окислительные выбросы в нейтрофилы и моноциты [139].

В связи с высокой чувствительностью и стабильностью роль AOPP в прогнозировании тяжести ОС и прогноза различных заболеваний были проведены измерения AOPP в плазме крови или моче больных раком толстой кишки, желудка, щитовидной железы. Также это имело прогностическую ценность для ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и других заболеваниях [140, 141].

Другие исследования подтверждают высокий уровень AOPP у женщин с синдромом поликистозных яичников, у пациентов с лейомиомой матки, при

этом активность АОС уменьшается [142].

Окисление белка происходит в результате ковалентной модификации белков в АФК или продукты ОС.

Другие ученые используют АОРР в качестве биомаркеров ОС у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, уремией [143]. Нормальные белки могут не подвергаться деградации при нарушении регуляции данного процесса, что приводит к таким заболеваниям, как нейродегенеративные, множественный склероз, БАС, сердечно-сосудистые, а также онкологические [144].

Окислительная модификация может вызывать неспецифическое и необратимое повреждение функции белка, а также неспецифическую инактивацию репарации ДНК.

В других исследованиях приводятся данные о повышенном содержании АОРР в плазме больных с печеночной недостаточностью, циррозом печени, а также у пациентов, перенесших гемигепатэктомию [145].

МГ высокореактивный альфа-оксоальдегид, может быть образован различными способами, но основном образуется как побочный продукт гликолиза. Также формируется вследствие окисления ацетона, катаболизма треонина и деградации гликированных белков. Более того, МГ приводит к спонтанным химическим модификациям нуклеотидов, липидов и белков, участвуя в их различных модификациях [146, 147], также ученые приводят данные из другого исследования о том, что МГ нарушает жизнеспособность клеток, их инвазию и миграцию у больных РМЖ, печени и толстой кишки.

Практически нет исследований, посвященных МГ у больных РМЖ, тогда как этот вопрос представляется актуальным. Были опубликованы результаты экспериментальных исследований о том, что МГ в метронормальных дозах повышает чувствительность клеток РМЖ к доксорубину и цисплатину путем синергетической индукции апоптоза. В тоже время отсутствуют результаты исследования содержания в организме женщин с РМЖ уровня МГ – активного участника дикарбонильного стресса. С ОС при РМЖ связывают не только трансформацию клеток, но и дальнейшее метастазирование и ангиогенез. Также получены данные, которые показали, что под действием ОС может быть изменена чувствительность клеток РМЖ к химиотерапии [148, 149].

Внутриклеточное накопление МГ является высокотоксичным, так как является сильнодействующим гликилирующим агентом [150].

С помощью ферментативной системы глиоксалазы на клеточном уровне осуществляется процесс детоксикации, поддерживающий концентрацию МГ на низком уровне, тем самым делая его нетоксичным.

МГ реагирует главным образом с гуанидиновой группой остатков аргинина в белках образованием гидроимидазолом, тем самым модифицируя функцию, белка путем внутриклеточного гликирования [151, 152].

Кроме этого, повышенное содержание МГ отмечается при других патологических состояниях, таких как нефропатия, ретинопатия, невропатия, сахарный диабет (СД), ревматоидный артрит [153-155].

Нарушение баланса между продукцией МГ и его выведением приводит к накоплению его аддуктов в клетках и развитию карбонильного стресса (КС). Ученые выявили, что КС способствует миграции и инвазии клеток РМЖ, внося генетические изменения [156].

МГ является важным фактором в индукции ОС, генерируя АФК, в то же время в зависимости от концентрации в клетках МГ обладает двойным действием: при высокой концентрации запускает вредные эффекты, а при низких – запускает полезные функции [157-161].

В одном из исследований были получены данные, что МГ запускает апоптоз через ингибирование гликолиза и митохондриального дыхания, который в свою очередь является специфичным для опухолевых клеток. Помимо этого, он может изменять структуру клеточных белков, запускать проапоптотические цитокины, изменять сигнальные пути, которые способствуют гибели клеток [162, 163].

В другом исследовании ученые приводят данные о высоком содержании МГ в опухолевых клетках, для которых характерны усиленный рост и метастазирование [164].

Группа ученых получила следующие данные, что МГ способен усиливать химиочувствительность 5- фторурацила к клеткам РМЖ, при этом снижая токсические эффекты данного химиопрепарата [165]. Другим интересным фактом является то, что МГ совместно с 5-фторурацилом увеличивает чувствительность к клеткам MCF-7, что дает возможность рассматривать данное явление как терапевтический вариант комбинированной ХТ РМЖ [166].

Гемоглобин (Hb) – один из первых обнаруженных белков, выполняющий такие функции, как транспортную, каталитическую, сигнальную. Помимо известных функций Hb, интерес вызывает образование мембранного Hb и его роль в регуляции метаболизма эритроцитов. Здесь будет рассматриваться главным образом эритроцитарный гемоглобин или мембраносвязанный гемоглобин (МСГ), основными функциями которого являются транспорт кислорода и углекислого газа, образование и поддержание стабильности цитоскелета [167-169].

Одно из первых упоминаний о способности Hb связываться с мембраной эритроцита появилось еще во второй половине XX века. Другой важной составляющей МСГ, как и миоглобин является способность выводить токсины NO. Установлено, что изменения, происходящие в клеточных мембранах, являются показателями патологического процесса [170].

Высокое содержание МСГ отмечается у пациентов с ИБС, ГБ, язвой желудка или 12-перстной кишки [171-173].

Индикатором окислительного процесса в эритроцитах является денатурированный белок [174].

Таким образом, МСГ характеризует структурно-функциональное состояние эритроцита.

## 1.6 Состояние пуринового обмена при РМЖ и на фоне АХТ

Пурины являются строительным материалом для ДНК, РНК. Из инозинмонофосфата (ИМФ), синтезируемого в биосинтетических путях, получают аденозиновые и гуанозиновые нуклеотиды. Метаболиты пуринового обмена отвечают за поддержание клеточного гомеостаза и роста, обеспечивая клетки необходимыми ресурсами для передачи энергии, генетической информации, сигнальных молекул для биохимических механизмов [175-177]. Путь *de novo* представляет собой десятиэтапный ферментативный процесс.

Недавние исследования показали, что некоторые ферменты, участвующие в синтезе пуринов *de novo* при последовательном соединении, образуют мультиферментные комплексы – пуриносомы, увеличивающие скорость синтеза пуринов [178, 179].

На образование пуриносомы влияют различные белки, такие как Hsp90, казинкиназа II, гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза (ГГФТ) и другие соединения. Дефицит или мутация ферментов в пуриносоме ухудшает их образование [180].

Имеется предположение, что разрушение образования пуриносом определяет клеточный цикл, а также повышает чувствительность к противоопухолевой терапии [181].

В процессе катаболизма пуринов происходит выработка гипоксантина, который с помощью фермента ксантиноксиредуктазы (КОР) превращается в ксантин, а он с участием ксантиноксидазы метаболизируется в мочевую кислоту (МК), результатом которого является образование АФК. МК в свою очередь играет немаловажную роль в гомеостазе клеток, имеются данные о повышении ее концентрации в ответ на ОС. Тем самым ученые предполагают, что МК может выступать в качестве антиоксиданта, а также участвовать как в регуляции тонуса сосудов и артериального давления, так и в индукции воспаления [182, 183].

Гуанин – одно из четырех нуклеотидных оснований ДНК, который наиболее подвержен окислению, что приводит к образованию 8-оксо-дигидрогуанина (8-оксо-дГ). Это самая важная окисленная основа ДНК, используемая в качестве показателя того, насколько окисление вовлечено в такие состояния, как старение, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные заболевания и рак [184].

Гуанин обладает низким окислительным потенциалом, делает его особенно восприимчивым к синглетному кислороду [185].

На сегодняшний день имеется немало противоопухолевых препаратов, содержащих пуриновые и пиримидиновые основания, успешно применяемые в онкологической практике [186].

Ранее метаболиты пуринового обмена были изучены при колоректальном раке, при раке шейки матки, в неoadьювантном режиме при раке молочной железы.

Избыток пуринов свидетельствует о продолжающемся росте опухоли на фоне проводимой химиотерапии.

Изучение метаболитов пуринового обмена как раз-таки позволит провести прогностическую оценку проводимого лечения химиотерапии при РМЖ после оперативного лечения.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика клинического материала

В данное исследование вошли 80 больных с впервые диагностируемой узловой формой рака молочной железы St IIa (T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), IIб (T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), IIIa (T<sub>1</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>, T<sub>2</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>,) в возрасте от 40 до 65 лет (прогнозируемая продолжительность жизни не менее 3 лет) и давших согласие на участие в протоколе. Все пациентки пролечены на базе КГП «Областной онкологический диспансер» г. Караганды в период с 2019 по 2021 гг.

Все больные были бы разделены на 2 группы – 1 исследуемая (40 пациенток), 1 – группа сравнения (40 пациенток) путем рандомизации слепым методом.

Все пациенты подписывали информированное согласие. Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике клинических исследований Карагандинского государственного медицинского университета (протокол №16 от 29/04/2019).

В группу контроля для биохимических исследований взяты 15 практически здоровых женщин среднего возраста, нормативные значения для биохимических показателей едины для взрослых от 19 лет до 65 лет. Средний возраст всех больных составил 54,0±1,9 лет. В группе пациенток, получавших АПХТ по схеме АС+Арглабин, средний возраст составил - 50,5,0±1,9; в группе пациенток, получавших АПХТ по схеме АС, средний возраст составил 57,5±1,3 лет.

Для распределения общего контингента больных РМЖ по возрасту использовали частотный анализ (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение по возрасту больных раком молочной железы, %

Группы больных по методу лечения	Количество Больных /%	Возрастные группы		
		40-49 лет	50-59 лет	60 -65 лет
Исследуемая группа (АС+А)	40	19 47,5±7,9	8 20,0±6,3	13 32,5±7,4
Контрольная группа (АС)	40	14 35,0±7,5	11 27,5±7,1	15 37,5±7,7

По возрастному составу группы примерно однородны, нет статистически значимого количественного различия в возрастных группах пациенток, получавших адъювантную полихимиотерапию по разным схемам.

На рисунке 1 представлены критерии включения и невключения в исследование.

Критерии включения	Критерии невключения
1. Больные с узловой формой рака молочной железы (РМЖ) St IIa (T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ), IIb (T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> ), IIIa (T <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> ) с гистологической и иммуногистохимической верификацией Люминального А и В типа	1. Инкурабельные формы рака молочной железы
2. Пациенты женского пола в возрасте 30 - 70 лет	2. Стадия заболевания St IIIa (T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> ), IIIb (T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> ), IIIc (T <sub>0-4</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub> ).
3. Согласие больного на участие в исследовании	3. Гиперэкспрессия онкомаркера Her-2/neu
4. Отсутствие выраженной патологии со стороны сердечно-сосудистой, легочной и мочевыделительной систем	4. Аллергия на растение полынь гладкая
5. Больные, не получавшие специфической противоопухолевой терапии до включения в исследование	5. Отказ испытуемых от участия в исследовании
6. Отсутствие в анамнезе онкологической патологии других локализаций	6. Тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации: некомпенсированные сердечные заболевания, некорректируемый сахарный диабет, острые воспалительные процессы и другие заболевания, препятствующие проведению химиотерапии, лучевой терапии и радикальной мастэктомии

Рисунок 1 – Критерии включения и невключения больных в исследование

Распределение пациентов по стадии опухолевого процесса представлены на рисунке 2. При определении стадии использовали международную классификацией по системе TNM (2017). Основная часть пациенток имели 2 стадию рака (77,5 и 80%, соответственно группы, получавшие АПХТ АС и АС+Арглабин). Группы практически однородны.

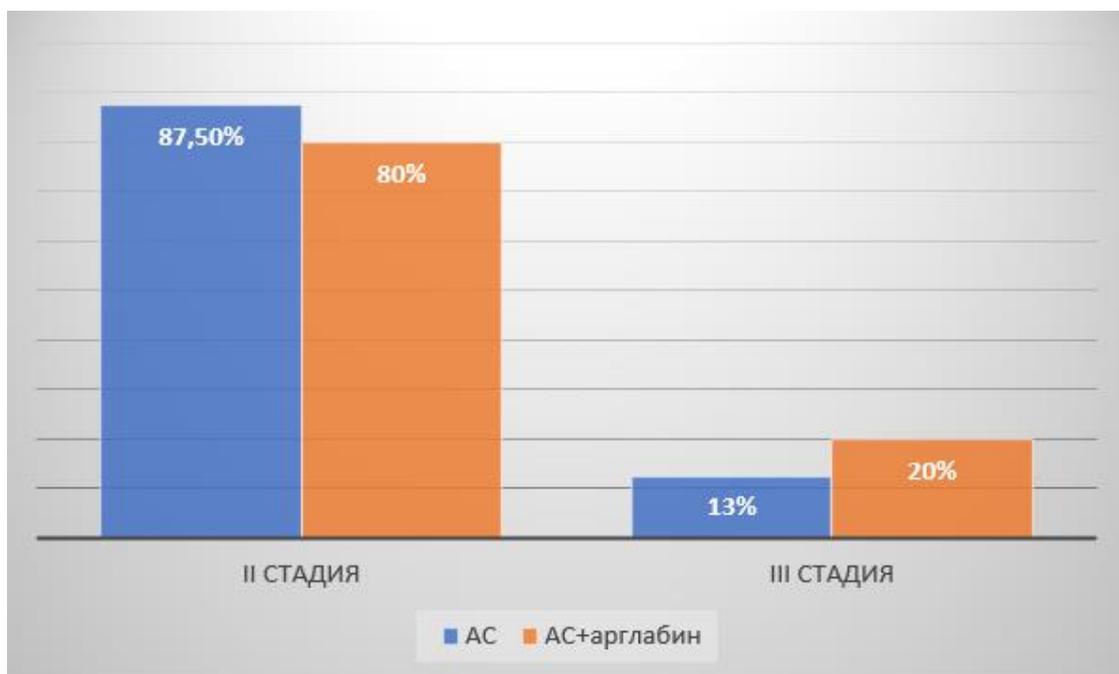


Рисунок 2 - Распределение пациентов по стадии опухолевого процесса

На рисунке 3 представлена сопутствующая патология у больных РМЖ, перенесших оперативное вмешательство. Патология сердечно-сосудистой системы имеет место у (97,5%±3,3)% больных, эндокринной системы - у (27,5±2,9)%, пищеварительной - у (32,5±2,6)% и мочеполовой - у (22,5±2,8)%.

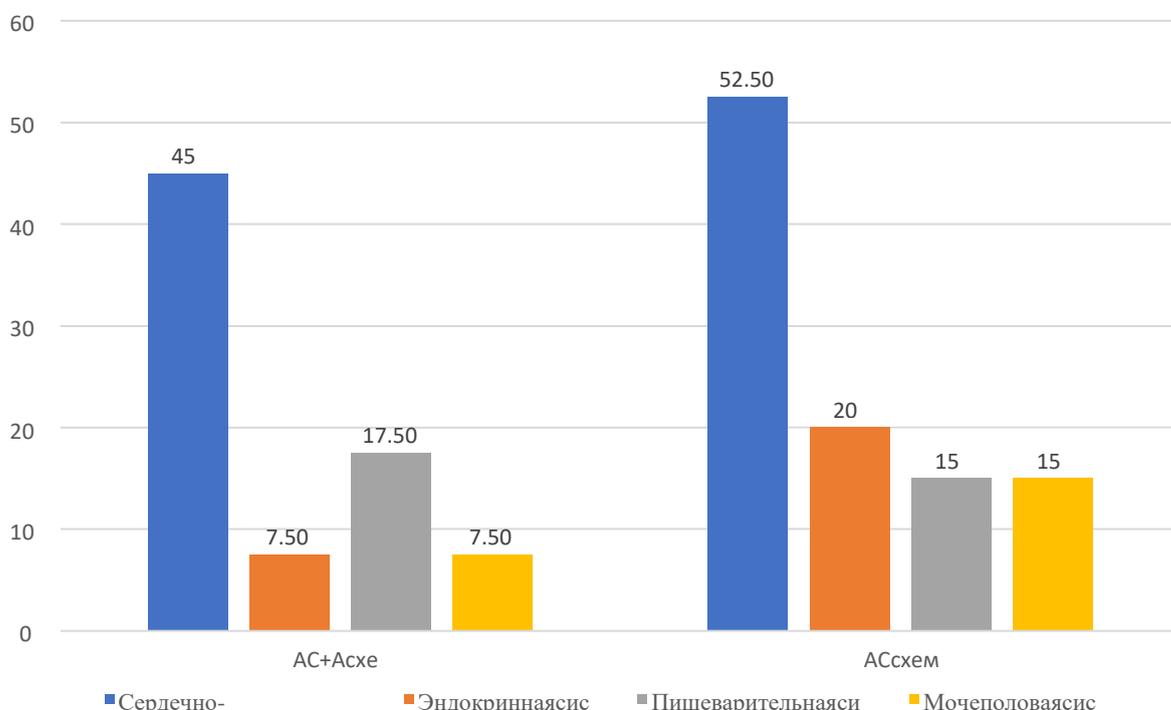


Рисунок 3 – Наличие сопутствующей патологии по системам органов у больных раком молочной железы

## 2.2 Клинические методы исследования больных раком молочной железы

Всем обследуемым проведено полное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза и осмотр, клинический и биохимический (белок, глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочеви́на) анализы крови за 1-2 дня до начала и после лечения; маммографию молочных желез до начала лечения, УЗИ молочных желез, региональных лимфоузлов, органов брюшной полости; рентгенографию легких до начала лечения; ЭКГ до начала лечения и в процесселечения; цитогистологическую верификацию и иммуногистохимическое исследование опухоли до начала лечения.

Определение состояния больных согласно шкале Карновского не проводилось, так как все больные до начала лечения имели относительно удовлетворительное состояние.

Морфологическая верификация опухолей проводилась в цитологической и морфологической лабораториях МБ №3 г. Караганды. Гистологическая верификация и иммуногистохимическое исследование опухоли проведены всем пациенткам. В исследование включены пациентки с люминальным А и В типами.

### **2.3 Методы лечения больных раком молочной железы**

Всем пациентам проводилось лечение, согласно утвержденному Протоколу диагностики и лечения РМЖ РК.

В контрольной группе лечение проводилось по следующей схеме:

1 этап – оперативное лечение в объеме радикальной резекции или радикальной мастэктомии.

2 этап – адъювантная химиотерапия по схеме АС: доксорубин – 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан - 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 21 день, всего 6 курсов. При наличии побочных эффектов периоды между курсами можно удлинить до 4 недель, дозу химиопрепаратов редуцировать на 25%.

3 этап – курс послеоперационной дистанционной лучевой терапии.

4 этап – адъювантная гормонотерапия в течение 3-х лет наблюдения.

*Исследуемая группа* получала лечение по схеме:

1 этап – оперативное лечение в объеме радикальной резекции или радикальной мастэктомии.

2 этап – адъювантная химиотерапия по схеме АС+ Арглабин: доксорубин

– 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан - 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 21 день + Арглабин 450 мг/м<sup>2</sup> №7 дней, каждые 21 день, всего 6 циклов. При наличии побочных эффектов периоды между курсами можно удлинить до 4 недель, дозу химиопрепаратов и арглабина редуцировать на 25%.

3 этап – курс послеоперационной дистанционной лучевой терапии.

4 этап – адъювантная гормонотерапия в течение 3-х лет наблюдения.

### **2.4 Определение биохимических показателей крови больных раком молочной железы**

Биохимические исследования проводили на базе научно-биохимической лаборатории кафедры биологической химии НАО «Медицинский Университет Караганды».

Забор крови проводили в утренние часы венопункцией, кровь стабилизировали гепарином. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, эритроциты отделяли от плазмы и трижды промывали охлажденным физиологическим раствором с последующим центрифугированием. Биохимические методы исследования проводили не позже, чем через час после забора крови.

В плазме крови определяли содержание реактивных карбонильных производных белков (РКПБ), МГ, АОРР, МДА, катаболитов пуринового обмена. В эритроцитах крови оценивали уровень карбонильных производных белков, МГ, МДА, а также уровень МСГ и содержание катаболитов пуринового обмена. Все спектрофотометрические измерения проводили на спектрофотометре Arel 303UV (Япония).

Карбонилирование белков может происходить по разным механизмам, в том числе может возникать при прямом окислении аминокислотных остатков лизина, аргинина, пролина и треонина, под действием АФК. Фрагментация

белков,  $\alpha$ -амидирование и окисление боковых цепей глутамина также рассматриваются как варианты карбонилирования [187]. Концентрацию РКПБ в плазме крови и эритроцитах определяли, используя апробированный метод Levine R.L. et al. [188]. Расчет концентрации проводили с учетом коэффициента молярной экстинкции, равном  $22,000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , единицы измерения – нмоль/мл.

АОРР – это смесь дитиозинон, пентозидинов и других соединений с перекрестными связями. АОРР образуются в реакциях хлораминов с белками плазмы крови. АОРР в плазме крови определяли по общепринятому методу Witko-Sarsat V et al. [189]. Результаты выражали в нмоль/мл.

Дикарбонил метилглиоксаль образуется главным образом в процессе гликолиза из глицероальдегид-3-фосфата и диоксиацетонфосфата. МГ утилизируется с образованием Д-лактата при участии глиоксилазной системы и восстановленного глутатиона [190]. МГ способен образовывать комплексы с белками и нуклеиновыми кислотами, что влияет на их структуру и приводит к утрате биологических функций.

Уровень МГ в плазме крови и в эритроцитах определяли в реакции с динитрофенилгидразином по модифицированному методу Racker [191]. Результаты выражали в %.

МДА образуется из арахидоновой и других полиненасыщенных жирных кислот. Он легко образует комплексы с нуклеиновыми кислотами и белками, что приводит к утрате их биологической активности; кроме того, он способен регулировать экспрессию ряда генов [192].

Уровень МДА в эритроцитах определяли по методу Гончаренко и Латыповой [193], при расчете использовали коэффициент молярной экстинкции, равный  $1,56 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , единицы измерения - мкмоль/мл. МДА в плазме крови определяли по методу Коробейниковой З.Н. [194]; единицы измерения - нмоль/мл.

МСГ в настоящее время рассматривается как модифицированный белок. Модификация осуществляется за счет обратимого (физиологического) и необратимого (патологического) связывания с мембраной эритроцита. Необратимое связывание рассматривается как следствие ОС [195]. Определение МСГ проводили по методу З.С. Токтамысовой и Р.Х. Биржановой [196]. Единицы измерения - %.

В плазме крови и эритроцитах определяли содержание свободных пуриновых оснований (аденина и гуанина) и интермедиатов их катаболизма – гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты. Определение проводили путем прямой спектрофотометрии по методике Орешникова Е.В. и соавт. [197]. Концентрацию пуриновых оснований выражали в единицах экстинкции (ед. экст.), мочевой кислоты (МК) - в мкмоль/л.

## **2.5 Оценка токсичности адьювантной полихимиотерапии при раке молочной железы**

Оценка переносимости адьювантной полихимиотерапии при РМЖ проводилась после каждого курса химиотерапии.

Токсичность химиотерапии оценивали по стандартным критериям ВОЗ. Проводилась оценка как гематологической, так и негематологической токсичности адъювантной полихимиотерапии.

Оценка гематологической токсичности проводилась согласно рекомендациям ВОЗ (Geneva, 1979, 1985), представленной в таблице 2.

Таблица 2 – Оценка гематологической токсичности по ВОЗ при проведении химиотерапии при злокачественных новообразованиях

Гематологическая токсичность	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Гемоглобин г/100 млмоль/л	$\geq 11,0$ $\geq 6,8$	9,5-10,0 5,6-6,7	8,0-9,4 4,95-5,5	$< 6,5-7,9$ $< 4,0-4,9$	$< 6,5$ $< 4,0$
Лейкоциты (1000/мм <sup>3</sup> )	$\geq 4,0$	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	$< 1,0$
Гранулоциты (1000/мм <sup>3</sup> )	$\geq 2,0$	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	$< 0,5$
Тромбоциты	$\geq 120$	75-119	50-74	$< 25-49$	$< 25$

Выживаемость пациентов РМЖ определяли по безинтервальному методу Е. Карпан - Р. Меьер «с учетом факторов дожития». Количество больных на начало наблюдения принимается за 100%. Каждая «ступень» на кривой выживаемости отражает смерть пациента, и после каждой смерти процентвыживших больных на графике уменьшается. Величина интервала составляла 1 месяц.

Изучали зависимости показателей выживаемости от вида адъювантной терапии. Достоверность различий в группах определяли с помощью коэффициентов Cox's Mentel-Test, Gehan's Wilcoxon, Лог-Рангов (при сравнении пар) [198, 199].

## 2.6 Методы статистического анализа

Для статистической обработки полученных результатов были использованы процедуры математической статистики, реализованные в прикладных программах «STATISTICA 10.0» и EXCEL.

Статистическая обработка включала:

1. Расчет и оценку среднеарифметических значений и стандартной ошибки, 95% доверительного интервала, медианного значения и 25-75% квартилей, асимметрии и эксцесса для характеристики нормальности распределения. При значении асимметрии и эксцесса переменной менее 2, считали, что распределение приближается к нормальному.

Проведен частотный анализ с расчётом средних и их ошибок, с использованием поправки Йетса (которую считали  $100/2*N$ ), для сравнения показателей вместо 0% - сама поправка Йетса, а при 100%, ее скорректированная величина равна 100 - поправка Йетса.

2. Для выявления различий между сравниваемыми группами (АС и АС+Арглабин) использовали критерий Стьюдента для несвязанных групп или непараметрический критерий Манна-Уитни. При анализе динамических

изменений показателей внутри группы использовали критерий Стьюдента для связанных групп (для переменных с нормальным распределением) или непараметрический критерий Вилкоксона для переменных с ненормальным распределением. Статистически значимым считали результат при  $p < 0,05$ .

3. Для доказательства статистических различий выживаемости при сравнении пар использованы методы Cox's F-Test, Gehan's Wilcoxon Test.

### 3 ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ АДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

#### 3.1 Гематологическая токсичность адьювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы

Оценка гематологической токсичности проведена согласно рекомендациям ВОЗ, использовался частотный анализ. В исследовании брали показатели крови до начала химиотерапии и перед каждым новым курсом, всем пациенткам проведено по 6 курсов. В 3 и 4 таблицах показаны показатели гемоглобина на фоне АПХТ у пациенток, получавших схему, АС и АС+Арглабин.

Таблица 3 – Степень токсичности в отношении гемоглобина у пациенток раком молочной железы на фоне проводимой адьювантной полихимиотерапии по схеме АС (M±m/ДИ)

Степень токсичности	До 1 курса ПХТ	2 курс	3 курс	4 курс	5 курс	6 курс
0 степень	86,84±5,5 85,0:88,6	98,7±1,8 98,0:99,2	77,14±7,1 74,6:79,56	91,43±4,7 89,8:92,96	90,9±5,0 89,1:92,58	84,4±6,42 82:86,58
1 степень	13,16±5,5 11,4:14,99	1,3±1,8* 0,78:1,95	20,0±6,8* 17,7:22,4	8,57±4,7* 7,04:10,24	9,09±5,0* 7,42:10,9	15,6±6,42* 13,4:17,96
2 степень			2,86±2,8 1,96:3,92			
* – достоверность отличий с исходными показателями по Стьюденту или , $p < 0,05$						

У основной части пациенток, получавших АПХТ по схеме АС, не отмечено токсического проявления химиотерапии, в динамике на фоне 6 курсов показатели гемоглобина стабильные. Анемию 1 степени наблюдали у пациенток перед 1 курсом АПХТ в (13,16±5,5)% случаев, этот показатель гемоглобина перед 3 курсом поднялся до (20,0±6,8)% случаев ( $p \leq 0,05$ ). Перед 4 курсом процент пациенток с анемией 1 степени снизился до (8,57±4,7)% ( $p \leq 0,05$ ), перед 5 курсом оставался стабильным, перед 6 курсом поднялся до (15,6±6,4)% ( $p \leq 0,05$  по отношению к 4 и 5 курсам), но статистически незначим по отношению к 1 курсу АПХТ. В общем, анемия 1 степени у пациенток, получавших химиотерапию по схеме АС, варьировала от (8,57±4,7)% до (20,0±6,8)% и не было статистически значимого нарастания этого показателя к 6 курсу. Анемию 2 степени наблюдали только перед 3 курсом в (2,86±2,8)% случаев (таблица 3).

Аналогичная картина наблюдается и у пациенток раком молочной железы, получавших АПХТ по схеме АС+Арглабин. У основной части пациенток не отмечено токсического проявления химиотерапии. В динамике на фоне 6 курсов нормальные показатели гемоглобина варьировали от (76,47±7,3)% до (93,1±4,7)% случаев. Анемию 1 степени наблюдали у пациенток перед 1 курсом АПХТ в (13,89±5,8)% случаев, этот показатель

гемоглобина перед 3 курсом также поднялся до (20,59±6,9)% случаев ( $p \leq 0,05$ ). Перед 4 курсом процент пациенток с анемией 1 степени снизился до (15,6±6,4)% случаев ( $p \leq 0,05$ ), перед 5 курсом снизился еще больше до (10,0±5,48)% ( $p \leq 0,05$ ) по отношению к предыдущему курсу. Перед 6 курсом анемия 1 степени наблюдалась еще в меньшем проценте случаев, (6,9±4,7)%, ( $p \leq 0,05$ ) по отношению ко всем курсам, кроме 5 курса. В общем, анемия 1 степени у пациенток, получавших химиотерапию по схеме АС+Арглабин, снизилась в 2 раза от исходного показателя: от (13,89±5,8)% до (6,9±4,7)% случаев. Анемию 2 степени наблюдали перед 3 курсом в (2,94±2,9)% случаев и 4 курсом в (3,13±3,1)% случаев (таблица 4).

Таблица 4 – Степень токсичности в отношении гемоглобина у пациенток РМЖ на фоне проводимой адьювантной полихимиотерапии по схеме АС+Арглабин (M±m/ДИ)

Степень токсичности	До 1 курса ПХТ	2 курс	3 курс	4 курс	5 курс	6 курс
0 степень	86,1±5,8 84,1:87,98	85,7±5,9 83,7:87,7	76,47±7,3 73,9:78,9	81,25±6,9 78,8:83,63	90,0±5,48* 87,9:91,9	93,1±4,7* 91,3:94,75
1 степень	13,89±5,8 12,0:15,86	14,3±5,9 12,3:16,34	20,59±6,9* 18,3:23,0	15,6±6,4 13,4:17,96	10,0±5,48* 8,09:12,09	6,9±4,7* 5,25:8,75
2 степень			2,94±2,9 2,03:4,02	3,13±3,1 2,13:4,3		
* – достоверность отличий с исходными показателями по Стьюденту, $p < 0,05$						

Таким образом, добавление арглабина к схеме АС способствует снижению показателя анемии 1 степени к 6 курсу в два раза; от (15,6±6,4)% случаев у пациенток, получавших АПХТ по схеме АС, до (6,9±4,7)% случаев у пациенток, получавших АС+Арглабин.

Проведено исследование показателей лейкоцитов, гранулоцитов и тромбоцитов крови пациенток, получавших АПХТ по схемам АС и АС+Арглабин.

В таблице 5 показаны показатели лейкоцитов крови больных РМЖ на фоне АПХТ у пациенток, получавших схему АС.

Показатель отсутствия токсичности в отношении лейкоцитов крови у больных РМЖ на фоне АПХТ по схеме АС снижался с каждым проведенным курсом химиотерапии, к 6 курсу отсутствие лейкопении наблюдали только в (43,75±8,8)% случаев. Лейкопения 1 степени нарастала от 2 курса (21,05±6,6%) до (28,13±7,95)% случаев ( $p \leq 0,05$ ) к 6 курсу химиотерапии. Лейкопения 2 степени также нарастала от (15,79±5,9)% после первого курса химиотерапии по схеме АС до (28,13±7,95)% к 6 курсу ( $p \leq 0,05$ ). Лейкопения 3 степени после 1 курса АС наблюдалась в (10,52±5,0)% случаев и снизилась к 5 курсу до (6,06±4,2)%, ( $p \leq 0,05$ ) (таблица 5).

Таблица 5 – Степень токсичности в отношении лейкоцитов у пациенток РМЖ на фоне проводимой адъювантной полихимиотерапии по схеме АС (M±m/ДИ)

Степень токсичности	До 1 курса ПХТ	2 курс	3 курс	4 курс	5 курс	6 курс
0 степень	98,7±1,8 98:99,23	52,63±8,1* 36,4:68,8	40,0±8,5* 22,9:57,1	42,86±8,4* 26,1:59,59	60,6±8,5* 43,6:77,62	43,75±8,8* 26,2:61,29
1 степень	1,3±1,8 0,78:1,95	21,05±6,6* 7,8:34,3	28,57±7,6* 13,3:43,8	25,71±7,4* 10,94:40,5	9,09±5,0* 7,42:10,9	28,1±7,95* 12,2:44,02
2 степень		15,79±5,9 13,9:17,76	28,57±7,6 13,3:43,8	22,86±7,1 20,5:25,3	24,2±7,5 21,7:26,89	28,13±7,95 12,2:44,02
3 степень		10,52±5,0 8,97:12,2	2,86±2,8 1,98:3,89	8,57±4,7 7,04:10,24	6,06±4,2 4,7:7,59	
* – достоверность отличий с исходными показателями по Стьюденту, p<0,05						

Показатель отсутствия токсичности в отношении лейкоцитов крови у больных РМЖ на фоне АПХТ по схеме АС+Арглабин снижался более медленным темпом с каждым проведенным курсом химиотерапии (таблица 6). К 6 курсу отсутствие лейкопении наблюдали в (68,97±8,6)% случаев, что на 25,2% выше, чем в группе, получавших АПХТ по схеме АС (43,75±8,8%).

Таблица 6 – Степень токсичности в отношении лейкоцитов у пациенток РМЖ на фоне проводимой адъювантной полихимиотерапии по схеме АС+Арглабин (M±m/ДИ)

Степень токсичности	До 1 курса ПХТ	2 курс	3 курс	4 курс	5 курс	6 курс
0 степень	97,2±2,7 91,7:102,7	65,71±8,0* 49,67:81,76	52,9±8,6* 35,8:70,1	68,75±8,2* 52,4:85,14	98,3±2,4 97,3:99,05	68,97±8,6* 51,8:86,15
1 степень	2,78±2,7 1,94:3,76	20,0±6,76* 17,8:22,3	29,4±7,8* 13,8:45,0	18,75±6,9* 16,4:21,25	1,7±2,4 0,95:2,7	10,34±5,7* 8,34:12,54
2 степень		8,57±4,7 7,04:10,24	14,71±6,1 12,7:16,9	12,5±5,85 10,5:14,64		13,79±6,4 11,5:16,26
3 степень		5,71±3,92 4,46:7,11	2,94±2,9 2,03:4,02			6,9±4,7 5,25:8,75
* – достоверность отличий с исходными показателями по Стьюденту, p<0,05						

Лейкопения 1 степени в группе пациенток, получавших АС+Арглабин, нарастала от 2 курса (20,0±6,6%) до (29,4±7,8) % случаев к 3 курсу (p≥0,05), но снизилась к 6 курсу до (10,34±5,7%)% случаев, (p≤0,05). То есть, к концу химиотерапии в группе пациенток, получавших АПХТ по схеме АС+Арглабин, лейкопению 1 степени наблюдали в 2,7 раз реже (10,34±5,7%), чем в группе пациенток РМЖ, получавших АПХТ по схеме АС (28,13±7,95%) (p≤0,05). Лейкопения 2 степени в группе больных, получавших АС+Арглабин, также нарастала от (8,57±4,7)% после первого курса химиотерапии до (13,79±6,4)% к 6 курсу (p≤0,05). Но этот показатель в два раза ниже, чем у пациенток, получавших АПХТ по схеме АС (28,13±7,95%).

Лейкопения 3 степени после 1 курса в группе пациенток, принимавших АПХТ по схеме АС+Арглабин, наблюдалась в (5,71±3,9)% случаев, снизилась после 2 курса до (2,94±2,9)% случаев, после 3 и 4 курсов ее не было. После 5 курса лейкопения 3 степени опять появилась (6,9±4,7%), ( $p \geq 0,05$ ).

Таким образом, добавление арглабина к схеме АС в АПХТ больных РМЖ способствует снижению показателя лейкопении крови на 25,5% (68,97±8,6%) по сравнению с группой пациентов, получавших АПХТ по схеме АС (43,75±8,8%); снижению лейкопении 1 степени в 2,7 раз (с 28,13±7,95% до 10,34±5,7%,  $p \leq 0,05$ ); снижению лейкопении 2 степени в 2 раза (с 28,13±7,95% до 13,79±6,4%).

Показатель отсутствия токсичности в отношении гранулоцитов крови у больных РМЖ на фоне АПХТ по схеме АС снижался с каждым проведенным курсом химиотерапии, к 6 курсу отсутствие гранулоцитопении наблюдали в (53,13±8,8)% случаев. Гранулоцитопения 1 степени имела скачкообразный характер, резко поднялась от 2 курса (7,89±4,4%) до (20,0±6,76)% случаев ( $p \leq 0,05$ ) к 3 курсу химиотерапии, далее постепенно снижалась, к 6 курсу упала до (9,37±5,2)%, то есть возвратилась к исходному состоянию 2 курса.

Гранулоцитопения 2 степени скачкообразно нарастала от (21,05±6,6) % после первого курса химиотерапии по схеме АС до (28,13±7,95)% к 6 курсу ( $p \leq 0,05$ ). Гранулоцитопения 3 степени после 1 курса ПХТ АС наблюдалась в (10,52±5,0)% случаев, резко подскочила после 2 курса до (25,71±7,4)% ( $p \leq 0,05$ ) и снизилась к 6 курсу до (9,37±5,2)%, ( $p \geq 0,05$ ), то есть вернулась к исходному состоянию 2 курса (таблица 7).

Таблица 7 – Степень токсичности в отношении гранулоцитов крови у пациенток РМЖ на фоне проводимой адъювантной полихимиотерапии по схеме АС (M±m/ДИ)

Степень токсичности	До 1 курса ПХТ	2 курс	3 курс	4 курс	5 курс	6 курс
0 степень	98,7±1,8 98:99,23	50,0±8,1* 33,8:66,2	42,86±8,4* 26,1:59,59	48,57±8,4* 31,7:65,47	51,52±8,7* 34,1:68,91	53,13±8,8* 35,5:70,77
1 степень	1,3±1,8 0,77:1,96	7,89±4,4* 6,5:9,37	20,0±6,76* 17,8:22,3	17,14±6,4* 15,0:19,35	12,12±5,7* 10,2:14,17	9,37±5,2* 7,63:11,27
2 степень		21,05±6,6 18,9:23,24	5,71±3,9 4,46:7,11	17,14±6,4 15,0:19,35	18,18±6,7 15,9:20,58	28,13±7,95 25,4:30,98
3 степень		10,52±5,0 8,97:12,2	25,71±7,4 10,9:40,49	11,43±5,4 9,67:13,31	12,12±5,7 10,2:14,17	9,37±5,2 7,63:11,27
4 степень		10,52±5,0 12,2;8,97	5,71±3,9 7,11;4,46	5,71±3,9 7,11;4,46	6,06±4,2 7,59;4,7	
* – достоверность отличий с исходными показателями по Стьюденту, $p < 0,05$						

Показатель отсутствия токсичности в отношении гранулоцитов крови у больных РМЖ на фоне АПХТ по схеме АС+Арглабин снижался с каждым проведенным курсом химиотерапии более медленно, к 6 курсу отсутствие гранулоцитопении наблюдали в (67,86±8,8)% случаев, что на 14,7% выше, чем

в группе, получавших АПХТ по схеме АС (53,13±8,8%). Гранулоцитопения 1 степени имела также скачкообразный характер, резко поднялась от 2 курса (5,71±3,9%) до (35,29±8,2)% случаев ( $p \leq 0,05$ ) к 3 курсу химиотерапии, далее снизилась к 6 курсу до (14,28±6,6)%, но была статистически значимо выше показателя от 2 курса. То есть, к концу химиотерапии в группе пациенток, получавших АПХТ по схеме АС+Арглабин, лейкопению 1 степени наблюдали в 1,5 раза чаще (14,28±6,6%), чем в группе пациенток РМЖ, получавших АПХТ по схеме АС (9,37±5,2%) ( $p \leq 0,05$ ).

Гранулоцитопения 2 степени нарастала от (8,57±4,7)% после первого курса химиотерапии по схеме АС+Арглабин максимально до (12,5±5,85)% к 4 курсу ( $p \leq 0,05$ ), затем снизилась до (7,14±4,9)% к 6 курсу, то есть стала ниже исходного показателя от 2 курса ( $p \leq 0,05$ ). Но этот показатель в 3,9 раза ниже, чем у пациенток, получавших АПХТ по схеме АС (28,13±7,95%).

Гранулоцитопения 3 степени после 1 курса ПХТ АС+Арглабин наблюдалась в (11,43±5,4)% случаев, снизилась к 6 курсу до (7,14±4,9)%, ( $p \leq 0,05$ ) (таблица 8). Показатели гранулоцитопении 3 степени в обеих группах практически одинаковы.

Таблица 8 – Степень токсичности в отношении гранулоцитов крови у пациенток раком молочной железы на фоне проводимой адьювантной полихимиотерапии по схеме АС+Арглабин ( $M \pm m / \text{ДИ}$ )

Степень токсичности	До 1 курса ПХТ	2 курс	3 курс	4 курс	5 курс	6 курс
0 степень	98,6±1,96 97,9:99,2	71,43±7,6* 56,2:86,7	47,1±8,6* 29,9:64,18	68,75±8,2* 52,4:85,14	63,3±8,8* 45,7:80,93	67,86±8,8* 50,2:85,51
1 степень	1,4±1,9 0,82:2,13	5,71±3,9* 4,46:7,11	35,29±8,2* 18,9:51,69	9,37±5,2* 7,63:11,27	13,3±6,2* 11,2:15,68	14,28±6,6* 11,9:16,87
2 степень		8,57±4,7 9,67:10,24	11,77±5,5 9,94:13,72	12,5±5,85 10,5:14,64	10,0±5,5 8,09:12,09	7,14±4,9 5,41:9,09
3 степень		11,43±5,4 9,67:13,31	5,88±4,0 4,58:7,34	9,37±5,2 7,63:11,27	6,67±4,6 5,1:8,43	7,14±4,9 5,41:9,09
4 степень		2,86±2,8 3,89:1,98			6,67±4,6 5,1:8,43	3,57±3,5 2,37:5,01
* – достоверность отличий с исходными показателями по Стьюденту, $p < 0,05$						

Таким образом, добавление арглабина к схеме АС в АПХТ больных РМЖ способствует снижению показателя гранулоцитопении крови на 14,7% (67,86±8,8%) по сравнению с группой пациентов, получавших АПХТ по схеме АС (53,13±8,8%); снижению гранулоцитопении 2 степени в 3,9 раз (с 28,13±7,95% до 7,14±4,9%,  $p \leq 0,05$ ).

При исследовании воздействия химиотерапии на показатели тромбоцитов крови использовали поправку Йетса (которую считали 100/2\*N), получали вместо 0% саму поправку, а 100%, как 100-поправка.

Показатель отсутствия токсичности в отношении тромбоцитов крови у больных РМЖ на фоне АПХТ по схеме АС снизился после 1 курса

химиотерапии до  $(98,7\pm 1,8)\%$ , оставаясь стабильным после 3,4,5 курсов, к 6 курсу отсутствие тромбоцитопении наблюдали в  $(96,87\pm 3,1)\%$  случаев ( $p\leq 0,05$ ). Тромбоцитопения 1 степени имела низкий процент на протяжении всей АПХТ: от  $(1,3\pm 1,8)\%$  до  $(1,5\pm 1,8)\%$  случаев ( $p\geq 0,05$ ). Наблюдали тромбоцитопению 2 степени в  $(2,13\pm 4,3)\%$  к 6 курсу ПХТ (таблица 9).

Таблица 9 – Степень токсичности в отношении тромбоцитов крови у пациенток РМЖ на фоне проводимой АПХТ по схеме АС ( $M\pm m/ДИ$ )

Степень токсичности	До 1 курса ПХТ	2 курс	3 курс	4 курс	5 курс	6 курс
0 степень	$98,7\pm 1,8$ 98,0:99,23	$98,7\pm 1,8$ 98,0:99,2	$98,7\pm 1,8$ 97,8:99,2	$98,7\pm 1,8$ 97,8:99,2	$98,7\pm 1,8$ 97,7:99,1	$96,87\pm 3,1^*$ 95,7:97,87
1 степень	$1,3\pm 1,8$ 0,77:1,96	$1,3\pm 1,8$ 0,8:1,9	$1,4\pm 1,9$ 0,8:2,1	$1,4\pm 1,9$ 0,8:2,1	$1,5\pm 1,8$ 0,8:2,3	-
2 степень	-	-	-	-	-	$3,13\pm 3,1$ 2,13:4,30
* – достоверность отличий с исходными показателями по Стьюденту, $p < 0,05$						

Показатель отсутствия токсичности в отношении тромбоцитов крови у больных РМЖ на фоне АПХТ по схеме АС+Арглабин снизился после 1 курса до  $(98,6\pm 1,9)\%$  и оставался стабильным на протяжении всей АПХТ. Этот показатель сопоставим с аналогичным в группе, получавших АПХТ по схеме АС ( $96,87\pm 3,1\%$ ). Также сопоставимы показатели тромбоцитопении 1 степени в обеих группах (таблица 10). Таким образом, добавление арглабина к АПХТ по схеме АС в адьювантном режиме не оказало влияния на показатели тромбоцитов крови больных РМЖ.

Таблица 10 – Степень токсичности в отношении тромбоцитов крови у пациенток РМЖ на фоне проводимой адьювантной полихимиотерапии по схеме АС+Арглабин ( $M\pm m/ДИ$ )

Степень токсичности	До 1 курса	2 курс	3 курс	4 курс	5 курс	6 курс
0 степень	$97,2\pm 2,7$ 96,2:98,1	$98,6\pm 1,9$ 97,8:99,2	$98,5\pm 2,0$ 97,7:99,1	$98,4\pm 2,1$ 97,5:99,0	$98,3\pm 2,1$ 97,3:99,0	$98,3\pm 2,4$ 97,3:99,08
1 степень	$2,78\pm 2,7$ 1,9:3,76	$1,4\pm 1,9$ 0,8:2,1	$1,5\pm 2,0$ 0,9:2,3	$1,6\pm 2,1$ 0,6:2,5	$1,7\pm 2,1$ 0,9:2,7	$1,7\pm 2,4$ 0,92:2,70
* – достоверность отличий с исходными показателями по Стьюденту, $p < 0,05$						

Гематологическая токсичность АПХТ у больных РМЖ в сравниваемых группах представлена в таблице 11, где взяты показатели крови до АПХТ и перед ее завершением. По данным таблицы 11 видно, что добавление арглабина в повышенной дозе не усиливало токсическое действие АПХТ по схеме АС, а больше нивелировало его.

Статистически значим показатель отсутствия токсичности на гемоглобин, который составил в группе больных, получавших АПХТ по схеме АС,

(84,4±6,42)% против (93,1±4,7)% в группе пациенток, получавших АС+Арглабин.

Таблица 11 – Гематологическая токсичность АПХТ у больных раком молочной железы в обеих группах (M±m/ДИ)

Показатели крови/степень токсичности	АПХТ по схеме АС		АПХТ по схеме АС+Арглабин	
	после 1 курса ПХТ	6 курс	после 1 курса ПХТ	6 курс
<b>Анемия</b>				
0 степень	98,7±1,8	84,4±6,42	85,7±5,9*	93,1±4,7*
	98,0:99,2	82:86,58	83,7:87,7	91,3:94,75
1 степень	13,16±5,5	15,6±6,42	14,3±5,9	6,9±4,7*
	11,4:14,99	13,4:17,96	12,3:16,34	5,25:8,75
<b>Лейкопения</b>				
0 степень	52,63±8,1	43,75±8,8	65,71±8,0	68,97±8,6
	36,4:68,8	26,2:61,29	49,67:81,76	51,8:86,15
1 степень	21,05±6,6	28,1±7,95	20,0±6,76	10,34±5,7
	7,8:34,3	12,2:44,02	17,8:22,3	8,34:12,54
2 степень	15,79±5,9	28,13±7,95	8,57±4,7*	13,79±6,4
	13,9:17,76	12,2:44,02	7,04:10,24	11,5:16,26
3 степень	10,52±5,0	-	5,71±3,92*	6,9±4,7
	8,97:12,2		4,46:7,11	5,25:8,75
<b>Гранулоцитопения</b>				
0 степень	50,0±8,1	53,13±8,8	71,43±7,6	67,86±8,8
	33,8:66,2	35,5:70,77	56,2:86,7	50,2:85,51
1 степень	7,89±4,4	9,37±5,2	5,71±3,9	14,28±6,6*
	6,5:9,37	7,63:11,27	4,46:7,11	11,9:16,87
2 степень	21,05±6,6	28,13±7,95	8,57±4,7	7,14±4,9*
	18,9:23,24	25,4:30,98	9,67:10,24	5,41:9,09
3 степень	10,52±5,0	9,37±5,2	11,43±5,4	7,14±4,9
	8,97:12,2	7,63:11,27	9,67:13,31	5,41:9,09
4 степень	10,52±5,0	-	2,86±2,8*	3,57±3,5
	8,97:12,2		1,98:3,89	2,37:5,01
<b>Тромбоцитопения</b>				
0 степень	98,7±1,8	96,87±3,1	98,6±1,9	98,3±2,4
	98,0:99,2	95,7:97,87	97,8:99,2	97,3:99,08
1 степень	1,3±1,8	-	1,4±1,9	1,7±2,4
	0,8:1,9		0,8:2,1	0,92:2,70
2 степень	-	3,13±3,1		
		2,13:4,30		
*–достоверность отличий показателей крови между группами по Стьюденту, p<0,05				

Также статистически значим показатель анемии 1 степени выше у больных группы контроля: (15,6±6,42)% у пациенток с ПХТ АС и (6,9±4,7)% у пациенток с ПХТ по схеме АС+Арглабин. Таким образом, арглабин нивелирует токсическое действие химиотерапии на эритроцитоз.

Выявлено положительное влияние на лейкоцитоз, добавление арглабина к схеме АС в АПХТ больных РМЖ способствует снижению показателя

лейкопении крови на 25,5% ( $68,97 \pm 8,6\%$ ) по сравнению с группой пациентов, получавших АПХТ по схеме АС ( $43,75 \pm 8,8\%$ ); снижению лейкопении 1 степени в 2,7 раз (с  $28,13 \pm 7,95\%$  до  $10,34 \pm 5,7\%$ ,  $p \leq 0,05$ ); снижению лейкопении 2 степеней в 2 раза (с  $28,13 \pm 7,95\%$  до  $13,79 \pm 6,4\%$ ).

Аналогичная картина складывается при исследовании показателей гранулоцитов. Добавление арглабина к схеме АС в АПХТ больных РМЖ способствует снижению показателя гранулоцитопении крови на 14,7% ( $67,86 \pm 8,8\%$ ) по сравнению с группой пациентов, получавших АПХТ по схеме АС ( $53,13 \pm 8,8\%$ ); снижению гранулоцитопении 2 степени в 3,9 раз (с  $28,13 \pm 7,95\%$  до  $7,14 \pm 4,9\%$ ,  $p \leq 0,05$ ).

Не выявлено влияния АПХТ на показатели тромбоцитов крови, добавление арглабина к АПХТ по схеме АС в адьювантном режиме также не оказало влияния на показатели тромбоцитов крови больных РМЖ.

Таким образом, добавление арглабина в адьювантном режиме к схеме АС не усиливает, а нивелирует токсическое действие АПХТ.

### 3.2 Негематологическая токсичность адьювантной полихимиотерапии больных раком молочной железы

Негематологическая токсичность представлена в таблице 12. Негематологическая токсичность включает тошноту, рвоту, мукозиты, гепатотоксичность, нефротоксичность и аллергическую реакцию. Тошнота и рвота одинаково часто встречалась у пациенток контрольной и исследуемой групп – в 20,0% случаев. Необходимо отметить, что рвота наблюдалась в единичных случаях. Тошнота хорошо купировалась антимиетиками в премедикации и не ухудшала качество жизни пациенток, обеспечивая удовлетворительную переносимость химиотерапии.

Таблица 12 – Негематологическая токсичность АПХТ у больных раком молочной железы в обеих группах ( $M \pm m / \text{ДИ}$ )

Негематологическая токсичность	Группы больных по методу лечения	
	АС (контрольная группа) (пациентов -40, курсов - 230)	АС+арглабин (пациентов -37, курсов - 210)
Тошнота, рвота всего I-II степени	46( $20,0 \pm 2,6\%$ )	42 ( $20,0 \pm 2,8\%$ )
III-IV степени	46( $20,0 \pm 2,6\%$ )	42 ( $20,0 \pm 2,8\%$ )
Мукозиты всего	-	-
I-II степени	15 ( $6,5 \pm 1,6\%$ )	13 ( $6,2 \pm 1,7\%$ )
III-IV степени	-	-
Гепатотоксичность всего	40 ( $17,4 \pm 2,5\%$ )	48 ( $22,9 \pm 2,9\%$ )
I-II степени	40 ( $17,4 \pm 2,5\%$ )	48 ( $22,9 \pm 2,9\%$ )
Нефротоксичность всего I-II степени	4 ( $1,7 \pm 0,9\%$ )	1 ( $0,5 \pm 0,5$ )
III-IV степени	4 ( $1,7 \pm 0,9\%$ )	1 ( $0,5 \pm 0,5$ )
Нейротоксичность всего	-	-
I-II степени	-	-

\* – достоверность отличий показателей крови между группами по Стьюденту,  $p < 0,05$

Мукозиты, аналогично, одинаково встречались в обеих группах, составляя  $(6,5 \pm 1,6)$  % и  $(6,2 \pm 1,7)$  %, соответственно.

Гепатотоксичность определяли по показателям трансаминаз крови пациенток. К концу проводимой АПХТ не выявлено статистически значимой разницы гепатотоксичности между исследуемыми группами, хотя имело место большей нагрузки на печень у пациенток исследуемой группы. Нефротоксичность чаще наблюдалась у пациенток контрольной группы ( $1,7 \pm 0,9\%$ ) по сравнению с исследуемой ( $0,5 \pm 0,5\%$ ), но показатели статистически не значимы.

Не наблюдали явления нейротоксичности в обеих группах.

Аллергические реакции при проведении химиотерапии с арглабином не наблюдали, что объясняется проведением пробы на переносимость арглабина до проведения курсов химиотерапии. А также не включали в исследование пациенток с поллинозом и с непереносимостью ряда лекарственных препаратов, то есть проводился в этом плане тщательный отбор больных РМЖ.

Можно сделать заключение, что арглабин в повышенной дозе при включении его в адьювантный режим полихимиотерапии не усиливает негематологическое токсическое действие стандартной химиотерапии.

Таким образом, наиболее выраженная гематологическая токсичность наблюдалась у больных РМЖ в группе сравнения, получавших полихимиотерапию по схеме АС, по сравнению с пациентками, получавшими ПХТ АС с арглабином.

Статистически значим показатель отсутствия токсичности на гемоглобин, который составил в группе больных, получавших АПХТ по схеме АС,  $(84,4 \pm 6,42)\%$  против  $(93,1 \pm 4,7)\%$  в группе пациенток, получавших АС+Арглабин. Показатель анемии I степени выше у больных группы контроля:  $(15,6 \pm 6,42)\%$  у пациенток с ПХТ АС и  $(6,9 \pm 4,7)\%$  у пациенток с ПХТ по схеме АС+Арглабин ( $p < 0,05$ ).

Добавление арглабина к схеме АС в АПХТ больных РМЖ способствует повышению показателя отсутствия токсичности на лейкоцитоз крови на  $25,5\%$  ( $68,97 \pm 8,6\%$ ) по сравнению с группой пациентов, получавших АПХТ по схеме АС ( $43,75 \pm 8,8\%$ ); снижению лейкопении I степени в 2,7 раз (с  $28,13 \pm 7,95\%$  до  $10,34 \pm 5,7\%$ ,  $p \leq 0,05$ ); снижению лейкопении 2 степени в 2 раза (с  $28,13 \pm 7,95\%$  до  $13,79 \pm 6,4\%$ ).

Добавление арглабина к схеме АС в АПХТ больных РМЖ способствует повышению показателя отсутствия токсичности на гранулоцитоз крови на  $14,7\%$  ( $67,86 \pm 8,8\%$ ) по сравнению с группой пациентов, получавших АПХТ по схеме АС ( $53,13 \pm 8,8\%$ ); снижению гранулоцитопении 2 степени в 3,9 раз (с  $28,13 \pm 7,95\%$  до  $7,14 \pm 4,9\%$ ,  $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, включение арглабина в схему АПХТ нивелирует токсическое действие химиотерапии на эритроцитоз, лейкоцитоз, гранулоцитоз. Не выявлено влияния арглабина на показатели тромбоцитов крови и показатели негематологической токсичности.

## 4 ВЛИЯНИЕ АДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА КРОВИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 4.1 Сравнительное изучение окислительного метаболизма в крови больных раком молочной железы в зависимости от степени распространенности опухоли

Было проведено изучение окислительных показателей окислительного метаболизма в крови женщин РМЖ II-III стадий. Результаты исследования приведены в таблицах 13-14.

Из данных таблицы 13 следует, что в плазме крови женщин РМЖ со II стадией наблюдался значимый рост МДА (на 86%), РКПБ (на 98%) и, особенно, МГ по сравнению с контролем. В эритроцитах крови больных этой группы наблюдался значимое снижение РКПБ при выраженном росте МГ по сравнению с контролем. Не выявлено различий по уровню МДА в эритроцитах крови женщин РМЖ со II стадией по сравнению с таковыми контроля.

Таблица 13– Показатели МДА, МГ и РКПБ в крови больных РМЖ II стадии

Показатели, единицы измерения	Контроль Медиана (Q25;Q75)	II стадия Медиана (Q25;Q75)	p-level
МДА, плазма, мкмоль/мл	1,058 (0,793; 1,138)	1,972* (1,760; 2,343)	0,000009
МДА, эр-ты, мкмоль/мл	9,103 (7,82; 10, 897)	9,36 (7,051; 11, 73)	0,885391
МГ, плазма, %	0,32 (0,297; 0.367)	34,95* (28,2; 43,3)	0
МГ, эр-ты, %	0,582 (0,544; 0.606)	18,1* (13,3; 24,6)	0
РКПБ, плазма, нмоль/мл	0,671 (0,494; 1,125)	1,33 * (0,866; 2,346)	0,000911
РКПБ, эр-ты, нмоль/мл	21,346 (12,71; 21,64)	6,02 * (2,836; 8,225)	0,000002

Из данных таблицы 14 следует, что в плазме крови женщин РМЖ с III стадией по сравнению с контролем выявлен значимый рост МДА (на 89%), РКПБ (в 3.54 раза) и, особенно, МГ по сравнению контролем. В эритроцитах крови больных этой группы зафиксировано значимое снижение РКПБ и увеличении концентрации МГ по сравнению с контролем. Не выявлено различий по уровню МДА в эритроцитах крови женщин РМЖ с III стадией по сравнению с таковыми контроля.

Таблица 14– Показатели МДА, МГ и РКПБ в крови больных РМЖ III стадии

Показатели, единицы измерения	III стадия Медиана (Q25;Q75)	Контроль Медиана (Q25;Q75)	p-level
МДА, плазма, мкмоль/мл	1,999* (1,615; 2,092)	1,058 (0,793; 1,138)	0,000138
МДА, эр-ты, мкмоль/мл	10,128 (8,974; 12, 179)	9,103 (7,82; 10, 897)	0,291687
МГ, плазма, %	29,4* (24,8; 43,5)	0,32 (0,297; 0.367)	0,000005
МГ, эр-ты, %	22,4* (13,4; 34,4)	0,582 (0,544; 0.606)	0,000005
РКПБ, плазма, нмоль/мл	2,38* (1,567; 3,619)	0,671 (0,494; 1,125)	0,000197
РКПБ, эр-ты, нмоль/мл	6,004 * (2,199; 6,675)	21,346 (12,71; 21,64)	0,000056

Межгрупповое сравнение полученных данных не выявило значимых различий изучаемых показателей в крови женщин с различными стадиями РМЖ. Следовательно, полученные нами данные показали, что в плазме крови женщин РМЖ независимо от стадии болезни происходит одновременное повышение МДА (токсичного продукта ПОЛ), РКПБ (что свидетельствует об усилении процессов окислительной модификации белков) и МГ (одного из метаболитов дикарбонилового стресса). В эритроцитах крови женщин РМЖ независимо от стадии болезни наблюдалось достоверное снижение РКПБ при значимом росте МГ. Не выявлено значимых различий по уровню МДА в эритроцитах крови женщин РМЖ различной степени распространенности опухолевого процесса.

Таким образом, полученные нами данные показали, что у женщин РМЖ независимо от стадии болезни в плазме крови аккумулируются метаболиты, образующиеся в процессах ПОЛ (МДА), окислительной модификации белков (РКПБ) и дикарбонилового стресса (МГ). Обращает на себя внимание преимущественный рост МГ в крови больных, тогда как в эритроцитах больных наблюдается снижение уровня РКПБ при отсутствии изменений со стороны МДА.

Помимо понимания механизмов патогенеза этого заболевания, исследования в этом направлении позволят дать ответ на вопрос о целесообразности модуляции ОС как стратегии антираковой терапии.

#### **4.2 Изменение показателей окислительного метаболизма в крови больных раком молочной железы при адъювантной полихимиотерапии**

Исходя из отсутствия значимых различий изучаемых показателей ОМ в крови больных с разной степенью распространенности РМЖ, дальнейшее исследование проводилось в сопоставлении этих показателей у пациенток, получающих разные схемы

АПХТ.

Показатели окислительного метаболизма крови больных РМЖ до лечения в сравнении с контролем представлены в таблицах 15 и 16.

Таблица 15– Показатели МДА, МГ, РКПБ и МСГ в крови больных РМЖ до ПХТ по схеме АС+Арглабин

Показатели, единицы измерения	Контроль Медиана (Q25; Q75)	У больных до АПХТ АС+Арглабин Медиана (Q25; Q75)	p-level
1	2	3	4
МДА, плазма, мкмоль/мл	1,058 (0,793; 1,138)	1,959 (1,773; 2,224)	0,00000
МДА, эр-ты, мкмоль/мл	9,103 (7,82; 10, 897)	10,449 (8,718; 13, 462)	0,037282
МГ, плазма, %	0,32 (0,297; 0,367)	9,62 (4,28; 28,9)	0,000657
МГ, эр-ты, %	0,582 (0,544; 0,606)	5,445 (2,95; 12,4)	0,000000
РКПБ, плазма, нмоль/мл	0,671 (0,494; 1,125)	1,147 (0,788; 1,775)	0,004012
РКПБ, эр-ты, нмоль/мл	21,346 (12,71; 21,64)	4,403 (1,645; 8,355)	0,000005
АОРР, нмоль/мл	0,228 (0,177; 0,328)	0,283 (0,225; 0,393)	0,151976
МСГ, %	1,471 (1,29; 1,536)	8,522 (6,943; 9,89)	0,001976

Таблица 16– Показатели МДА, МГ, РКПБ и МСГ в крови больных РМЖ до ПХТ по схеме АС

Показатели, единицы измерения	У больных до ПХТ по схеме АС Медиана (Q25; Q75)	Контроль Медиана (Q25; Q75)	p-level
МДА, плазма, мкмоль/мл	1,825 (1,58; 2,22)	1,058 (0,793; 1,138)	0,00000
МДА, эр-ты, мкмоль/мл	7,94 (5,80; 11,3)	9,103 (7,82; 10, 897)	0,558005
МГ, плазма, %	5,72 (3,66; 28,9)	0,32 (0,297; 0,367)	0,000877
МГ, эр-ты, %	16,34 (4,87; 20,9)	0,582 (0,544; 0,606)	0,000000
РКПБ, плазма, нмоль/мл	0,99 (0,74; 1,74)	0,671 (0,494; 1,125)	0,019118
РКПБ, эр-ты, нмоль/мл	5,01 (2,08; 7,55)	21,346 (12,71; 21,64)	0,000001

АОРР, нмоль/мл	0,303 (0,231; 0,431)	0,228 (0,177; 0,328)	0,037027
МСГ, %	8,48 (6,745; 10,699)	1,471 (1,29; 1,536)	0,001690

Анализ полученных данных показал, что в группе до ПХТ АС+Арглабин наблюдались достоверные отличия от контроля по следующим показателям: МДА в плазме крови, МГ в плазме и эритроцитах, РКПБ в плазме и эритроцитах, а также по уровню МСГ.

Анализ данных, представленных в таблице 16, также показал, что в группе до ПХТ по схеме АС наблюдаются аналогичные отличия от контроля, что и в предыдущей группе.

При сравнении показателей окислительного метаболизма крови больных РМЖ до лечения между собой, получавшие ПХТ по разным схемам, статистически значимой разницы не выявлено между ними, кроме МГ в эритроцитах. Группы идентичны, что позволило нам провести сравнение данных показателей после проведения химиотерапии (таблица 17).

Таблица 17– Показатели МДА, МГ, РКПБ и МСГ в крови больных РМЖ до ПХТ по схеме АС и АС+Арглабин

Показатели, единицы измерения	У больных до ПХТ по схеме АС Медиана (Q25; Q75)	У больных до ПХТ АС+Арглабин Медиана (Q25; Q75)	p-level
МДА, плазма, мкмоль/мл	1,825 (1,58; 2,22)	1,959 (1,773; 2,224)	0,556674
МДА, эр-ты, мкмоль/мл	7,94 (5,80; 11,3)	10,449 (8,718; 13,462)	0,061609
МГ, плазма, %	5,72 (3,66; 28,9)	9,62 (4,28; 28,9)	0,715257
МГ, эр-ты, %	16,34 (4,87; 20,9)	5,445 (2,95; 12,4)	0,005484
РКПБ, плазма, нмоль/мл	0,99 (0,74; 1,74)	1,147 (0,788; 1,775)	0,625062
РКПБ, эр-ты, нмоль/мл	5,01 (2,08; 7,55)	4,403 (1,645; 8,355)	0,471330
АОРР, нмоль/мл	0,303 (0,231; 0,431)	0,283 (0,225; 0,393)	0,752744
МСГ, %	8,48 (6,745; 10,699)	8,522 (6,943; 9,89)	0,717719

Показатели окислительного метаболизма больных РМЖ после проведения ПХТ по схеме АС+Арглабин представлены в таблице 18.

Таблица 18– Показатели МДА, МГ, РКПБ и МСГ в крови больных РМЖ после ПХТ по схеме АС+Арглабин

Показатели, единицы измерения	Убольных после ПХТ АС+ Арглабин Медиана (Q25; Q75)	Контроль Медиана (Q25; Q75)	p-level
МДА, плазма, мкмоль/мл	1,747 (1,667; 2,078)	1,058 (0,793; 1,138)	0,000002
МДА, эр-ты, мкмоль/мл	9,487 (7,885; 11,346)	9,103 (7,82; 10, 897)	0,236678
МГ, плазма, %	3,02 (1,93; 4,2)	0,32 (0,297; 0,367)	0,000001
МГ, эр-ты, %	2,26 (1,725; 2,695)	0,582 (0,544; 0,606)	0,000001
РКПБ, плазма, нмоль/мл	1,166 (0,896; 2,018)	0,671 (0,494; 1,125)	0,000634
РКПБ, эр-ты, нмоль/мл	4,872 (3,476; 6,844)	21,346 (12,71; 21,64)	0,000003
АОРР, нмоль/мл	0,254 (0,198; 0,333)	0,228 (0,177; 0,328)	0,907124
МСГ, %	5,071 (4,271; 5,996)	1,471 (1,29; 1,536)	0,000001

При исследовании показателей окислительного метаболизма в крови больных РМЖ после ПХТ по схеме АС+Арглабин выявлено, что включение арглабина оказывает позитивное влияние на изучаемые параметры. Так, сохраняется выраженные значимые отличия от контроля таких показателей как МДА в плазме крови, МГ, РКПБ и МСГ.

Аналогичная метаболическая картина наблюдается и у больных РМЖ после ПХТ по схеме АС (таблица 19).

Таблица 19– Показатели МДА, МГ, РКПБ и МСГ в крови больных РМЖ после ПХТ по схеме АС

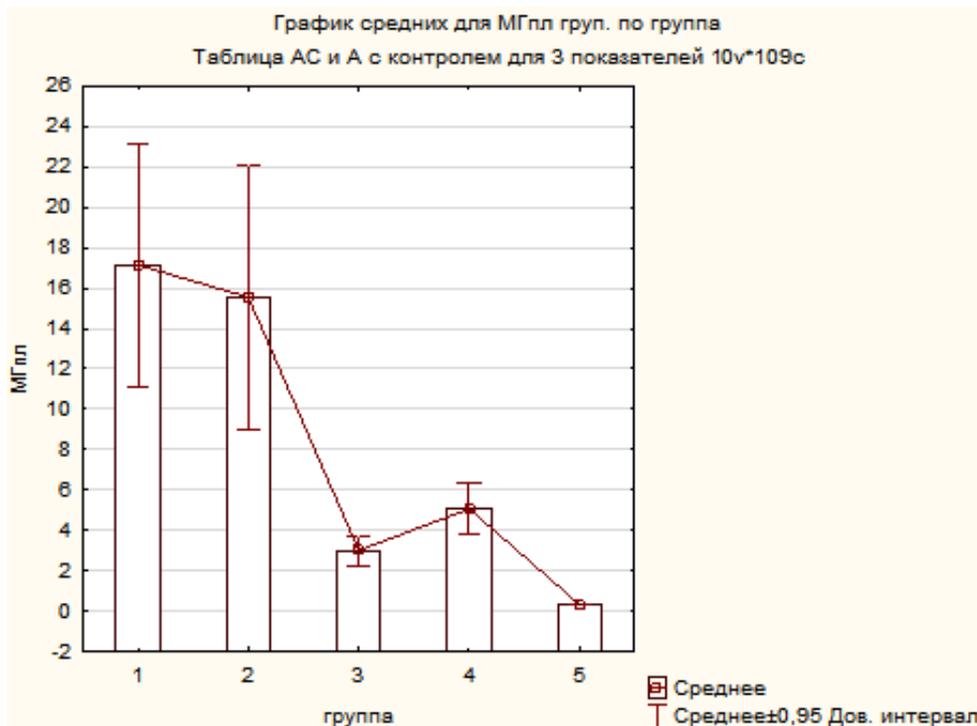
Показатели, единицы измерения	У больных после ПХТ по схеме АС Медиана (Q25; Q75)	Контроль Медиана (Q25; Q75)	p-level
МДА, плазма, мкмоль/мл	1,800 (1,668; 2,33)	1,058 (0,793; 1,138)	0,000008
МДА, эр-ты, мкмоль/мл	7,82 (7,564; 8,205)	9,103 (7,82; 10, 897)	0,747106
МГ, плазма, %	4,65 (4,31; 4,75)	0,32 (0,297; 0,367)	0,000008
МГ, эр-ты, %	2,67 (2,47; 3,6)	0,582 (0,544; 0,606)	0,000008
РКПБ, плазма, нмоль/мл	1,02 (0,74; 1,31)	0,671 (0,494; 1,125)	0,080036
РКПБ, эр-ты, нмоль/мл	3,26 (2,69; 5,31)	21,346 (12,71; 21,64)	0,000010

АОРР, нмоль/мл	0,231 (0,188; 0,256)	0,228 (0,177; 0,328)	0,580412
МСГ, %	6,716 (5,359; 7,165)	1,471 (1,29; 1,536)	0,002026

Наконец, было проведено сравнение влияния двух режимов лечения на изучаемые показатели у женщин РМЖ. Было выявлено, что включение арглабина приводило к достоверному снижению уровня МСГ и МГ в плазме крови (таблица 20, рисунки 4, 5). По нашему мнению, этот факт следует оценить как позитивный. В настоящее время существуют различные виды модифицированных белков, в том числе МСГ. МСГ имеет очень большое значение для регуляции важнейших процессов метаболизма в эритроците. К числу таких процессов относится регуляция метаболизма углеводов, высвобождение сигнальной АТФ, участие в регуляции тонуса сосудов, регуляции поддержания капиллярного кровотока, структурной целостности мембран и т.д.

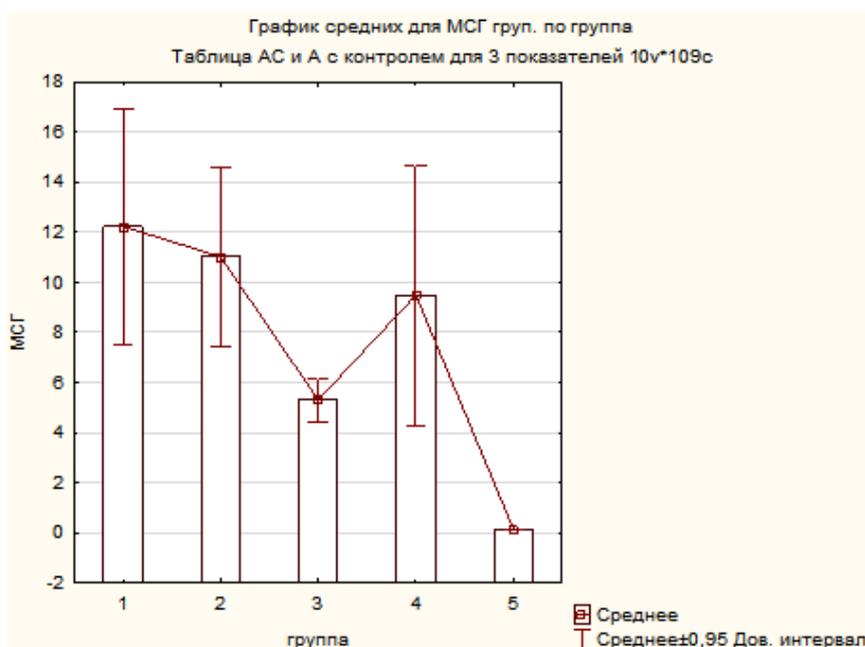
Таблица 20– Показатели МДА, МГ, РКПБ и МСГ в крови больных РМЖ после ПХТ по схеме АС и АС+Арглабин

Показатели, единицы измерения	У больных после ПХТ по схеме АС Медиана (Q25; Q75)	У больных после ПХТ АС+Арглабин Медиана (Q25; Q75)	p-level
МДА, плазма, мкмоль/мл	1,800 (1,668; 2,33)	1,747 (1,667; 2,078)	0,768185
МДА, эр-ты, мкмоль/мл	7,82 (7,564; 8,205)	9,487 (7,885; 11,346)	0,126261
МГ, плазма, %	4,65 (4,31; 4,75)	3,02 (1,93; 4,2)	<b>0,000700</b>
МГ, эр-ты, %	2,67 (2,47; 3,6)	2,26 (1,725; 2,695)	0,062800
РКПБ, плазма, нмоль/мл	1,02 (0,74; 1,31)	1,166 (0,896; 2,018)	0,203690
РКПБ, эр-ты, нмоль/мл	3,26 (2,69; 5,31)	4,872 (3,476; 6,844)	0,073951
АОРР, нмоль/мл	0,231 (0,188; 0,256)	0,254 (0,198; 0,333)	0,293697
МСГ, %	6,716 (5,359; 7,165)	5,071 (4,271; 5,996)	<b>0,019306</b>



1 – больные РМЖ до ПХТ АС+Арглабин; 2 – больные РМЖ до ПХТ АС; 3- больные РМЖ после ПХТ АС+Арглабин; 4 - больные РМЖ после ПХТ АС; 5 -контроль

Рисунок 4– Сравнение средних показателей МГ плазмы крови больных РМЖ, получавших разные схемы ПХТ



1 – больные РМЖ до ПХТ АС+Арглабин; 2– больные РМЖ до ПХТ АС; 3-больные РМЖ после ПХТ АС+А; 4 -больные РМЖ после ПХТ АС; 5 -контроль

Рисунок 5– Сравнение средних показателей МСГ крови больных РМЖ, получавших разные схемы ПХТ

Зарегистрированный нами рост МСГ у больных РМЖ следует расценивать, как отрицательный фактор, ранее которой не был описан у данной категории больных. При применении арглабина наблюдается более выраженное снижение МСГ, что, безусловно, можно рассматривать как позитивный эффект от лечения. Другим положительным фактором является снижение под действием арглабина содержания МГ плазмы. МГ связан с сигнальными путями, ассоциированными с апоптозом, способен вызывать окислительное повреждение ДНК, что усугубляет ОС у женщин РМЖ.

Снижение содержания МГ является, безусловно, позитивным эффектом включения арглабина в схему ПХТ.

Следовательно, нам удалось установить два новых фактора, принимающих участие в механизмах развития РМЖ – повышение МСГ и МГ в крови больных. Безусловным положительным фактором является их чувствительность к действию арглабина.

## 5 ВЛИЯНИЕ АДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА КАТАБОЛИТЫ ПУРИНОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ

### 5.1 Показатели пуринового обмена крови больных раком молочной железы до адьювантной полихимиотерапии

Проведено исследование содержания свободных пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах и плазме крови больных РМЖ. Характеристика по средним и медиане показателей пуринов приведена в таблицах 21, 22. Нет различий показателей пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в крови пациентов до лечения в обеих группах, группы однородные по этим показателям, как в плазме крови, так и в эритроцитах.

Таблица 21– Содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов плазмы больных РМЖ до проведения АПХТ АС

Показатели	M±m	95% ДИ	Медиана	25-75%
Гуанин эр, мкмоль/л	630,4±51,6	524,9-735,9	591,0	448,0-790
Гипоксантин эр, мкмоль/л	749,2±55,9	635-863,3	710	496-913
Аденин эр, мкмоль/л	732,4±57,4	615,2-849,6	685	483-850
Ксантин эр, мкмоль/л	310,7±24,0	261,7-359,7	271	206-354
Мочевая к-а эр, мкмоль/л	115,2±10,3	94,1-136,3	91	71-137
Гуанин пл, мкмоль/л	319±33,3	251-387	296	235-330
Гипоксантин пл, мкмоль/л	350,5±27,9	293,5-407,5	325	265-401
Аденинпл, мкмоль/л	299,3±14,99	268,7-329,9	305	233-360
Ксантинпл, мкмоль/л	140,2±14,9	109,8-170,6	123	92-165
Мочевая кислота, Пл, мкмоль/л	135,5±19,2	96,3-174,6	110	90-154

Таблица 22– Содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов плазмы крови больных РМЖ до проведения АПХТ АС+Арглабин

Показатели	M±m	95% ДИ	Медиана	25-75%
Гуанин эр, мкмоль/л	609,8±59,2	488,8-730,9	521,5	399-771
Гипоксантин эр, мкмоль/л	672,1±49,4	571-773,2	572	449-846
Аденин эр, мкмоль/л	617,3±43,5	528,4-706,3	553,5	450-713
Ксантин эр, мкмоль/л	275,1±21,1	231,9-318,3	252	189-326
Мочевая к-а эр, мкмоль/л	111,3±7,9	95,2-127,6	101,5	75-142
Гуанин пл, мкмоль/л	314,2±33,7	245,2-383,1	290,5	236-320
Гипоксантин пл, мкмоль/л	354,8±37,5	278,1-431,6	307,5	267-348
Аденинпл, мкмоль/л	322,5±30,6	259,9-385	295,5	261-369
Ксантинпл, мкмоль/л	191,1±36,1	117,3-264,9	134,5	103-170
Мочевая кислота,Пл, мкмоль/л	152,2±22,2	106,8-197,7	118	94-142

Для сравнения показателей по окончании терапии с показателями до терапии или контрольной группой применялся критерий Манна-Уитни.

Различия считали достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,01$ .

Таблица 23 – Содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах крови больных РМЖ до проведения АПХТ в сравнении с контролем

Группы	Нижний- верхний квартиль	Пурины в эритроцитах				
		гуанин	гипоксантин	аденин	ксантин	мочевая кислота
Контроль n=15	медиана	420	450	451	213	80
	25%	353	395	414	180,5	68
	75%	470,5	529,5	585,5	254	93,5
Больные РМЖ до ПХТ АС n=33	медиана	591*	710*	685*	271*	91*
	25%	448,0	496	483	206	71
	75%	790	913	850	354	137
Больные РМЖ до ПХТ АС+А, n=33	медиана	521,5*	572*	553,5	252	101,5*
	25%	399	449**	450	189	75
	75%	771	846	713	326	142
* – достоверность отличий с контролем, $p < 0,01$						
** – достоверность отличий до ПХТ между группами АС и АС+Арглабин, по Стьюденту и критерию Манна-Уитни, $p < 0,01$						

Таблица 24 – Содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в плазме крови больных РМЖ до проведения АПХТ в сравнении с контролем

Группы	Нижний- верхний квартиль	Пурины в плазме				
		гуанин	ипоксантин	аденин	ксантин	мочевая кислота
Контроль n=15	медиана	153	135	124	123	130
	25%	119,5	96,5	78,5	112,5	113,5
	75%	182,5	170,5	148,5	138	143,5
Больные РМЖ до ПХТ АС n=33	медиана	296*	325*	305*	123	110
	25%	235	265	233	92	90
	75%	330	401	360	165	154
Больные РМЖ до ПХТ АС+А, n=33	медиана	290,5*	307,5*	295,5*	134,5	118
	25%	236**	267	261	103	94
	75%	320	348	369	170	142
* – достоверность отличий с контролем, $p < 0,01$						
** – достоверность отличий до ПХТ между группами АС и АС+Арглабин, по Стьюденту и критерию Манна-Уитни, $p < 0,01$						

Показатели пуринов в эритроцитах и плазме крови больных РМЖ до лечения статистически значимо отличаются от показателей практически здоровых людей, но идентичны между группами, получавшими АПХТ по разным схемам (таблица 23, 24).

## 5.2 Показатели пуринового обмена крови больных раком молочной железы после адъювантной полихимиотерапии

Характеристика по средним и медиане показателей пуринов в крови пациентов после проведения лечения приведена в таблицах 25, 26.

Таблица 25– Содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в крови больных РМЖ после проведения АПХТ АС

Показатели	M±m	95% ДИ	Медиана	25-75%
Гуанин эр, мкмоль/л	685,2±29,6	620,6-749,7	720	607-725
Гипоксантин эр, мкмоль/л	748,5±34,4	673,6-823,4	783	747-803
Аденин эр, мкмоль/л	707,8±27,5	647,9-767,8	691	671-764
Ксантин эр, мкмоль/л	299,4±20,8	254,1-344,7	271	259-301
Мочевая к-а эр, мкмоль/л	106,2±15,5	72,3-139,9	88	71-136
Гуанин пл, мкмоль/л	292,2±30,0	226,8-357,7	288	246-323
Гипоксантин пл, мкмоль/л	288,5±15,1	255,7-321,4	310	236-326
Аденинпл, мкмоль/л	283,9±15,1	251-316,8	287	273-334
Ксантинпл, мкмоль/л	120,7±11,9	94,7-146,7	119	85-145
Мочевая кислота, пл, мкмоль/л	123,3±15,2	90,1-156,5	118	83-169

Таблица 26– Содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в крови больных РМЖ после проведения АПХТ АС+Арглабин

Показатели	M±m	95% ДИ	Медиана	25-75%
Гуанин эр, мкмоль/л	546±40,9	460,2-631,8	512	377-650,5
Гипоксантин эр, мкмоль/л	625,5±38,9	544-706,9	585	549,5-698
Аденин эр, мкмоль/л	580,9±42,2	492,6-669,1	517	509,5-645,5
Ксантин эр, мкмоль/л	266,6±18,4	228,2-305,1	261	206,5-292
Мочевая к-а эр, мкмоль/л	115,2±9,98	94,3-136,1	102	89-126
Гуанин пл, мкмоль/л	261,9±18,3	223,7-300,2	254	224,5-287
Гипоксантин пл, мкмоль/л	283,9±18,0	246,2-321,6	272	243,5-306
Аденинпл, мкмоль/л	270,2±18,6	231,3-309,1	263	228,5-303,5
Ксантинпл, мкмоль/л	139,3±12,0	114,1-164,5	131	96-177,5
Мочевая кислота, пл, мкмоль/л	123,2±8,4	105,6-140,7	116	101,5-137,5

Далее проведено сравнение показателей пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах и плазме крови больных РМЖ до и после проведения химиотерапии по схеме АС и АС+Арглабин.

После проведения ПХТ АС в эритроцитах крови больных отмечена тенденция к увеличению таких катаболитов как гуанин и гипоксантин относительно таковых до ПХТ АС (таблица 27).

Таблица 27 – Содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах крови больных РМЖ после проведения АПХТ АС

Группы	Нижний- верхний квартиль	Пурины в эритроцитах				
		гуанин	гипоксантин	аденин	ксантин	мочевая кислота
Контроль n=15	медиана	420	450	451	213	80
	25%	353	395	414	180,5	68
	75%	470,5	529,5	585,5	254	93,5
Больные РМЖ до ПХТ АС n=33	медиана	591*	710*	685*	271*	91*
	25%	448,0	496	483	206	71
	75%	790	913	850	354	137
Больные РМЖ после ПХТ АС, N33	медиана	720**	783**	691**	271**	88
	25%	607	747	671	259	71
	75%	725	803	764	301	136

\* – достоверность отличий до ПХТ с контролем,  $p < 0,01$   
\*\* – достоверность отличий после ПХТ с контролем, по Стьюденту и критерию Манна-Уитни,  $p < 0,01$

В тоже время такой эффект не наблюдался в плазме крови женщин этой группы (таблица 28).

Таблица 28 – Содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в плазме крови больных РМЖ после проведения ПХТ АС

Группы	Нижний- верхний квартиль	Пурины в плазме				
		гуанин	гипоксантин	аденин	ксантин	мочевая кислота
Контроль n=15	медиана	153	135	124	123	130
	25%	119,5	96,5	78,5	112,5	113,5
	75%	182,5	170,5	148,5	138	143,5
Больные РМЖ до ПХТ АСn=33	медиана	296*	325*	305*	123	110
	25%	235	265	233	92	90
	75%	330	401	360	165	154
Больные РМЖ после ПХТ АС, n=33	медиана	288**	310**	287**	119	118
	25%	246	236	273	85	83
	75%	323	326	334	145	169

\* – достоверность отличий до ПХТ с контролем,  $p < 0,01$   
\*\* – достоверность отличий после ПХТ с контролем, по Стьюденту и критерию Манна-Уитни,  $p < 0,01$

Это позволяет сделать вывод о том, что лечение в режиме ПХТ по схеме АС вызывает селективный ответ со стороны катаболитов пуринов в плазме и эритроцитах. В тоже время уровень катаболитов пуринов не отличался по тенденции в плазме крови и эритроцитах РМЖ после проведения ПХТ АС+Арглабин (таблицы 29, 30).

Таблица 29 – Содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах крови больных РМЖ после проведения АПХТ АС+Арглабин

Группы	Нижний- верхний квартиль	Пурины в эритроцитах				
		гуанин	гипоксантин	аденин	ксантин	мочевая кислота
Контроль n=15	Медиана	420	450	451	213	80
	25%	353	395	414	180,5	68
	75%	470,5	529,5	585,5	254	93,5
Больные РМЖ доПХТ АС+А, n=33	медиана	521,5*	572*	553,5	252	101,5*
	25%	399	449	450	189	75
	75%	771	846	713	326	142
Больные РМЖ после ПХТ АС+А, n=33	медиана	512**	585**	517	261	102**
	25%	377	549,5	509,5	206,5	89
	75%	650,5	698	645,5	292	126
* – достоверность отличий до ПХТ с контролем, p <0,01						
** – достоверность отличий после ПХТ с контролем, по Стьюденту и критерию Манна-Уитни, p <0,01						

Таблица 30 – Содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в плазме крови больных РМЖ после проведения АПХТ АС+Арглабин

Группы	Нижний- верхний квартиль	Пурины в плазме				
		гуанин	ипоксантин	аденин	ксантин	мочевая кислота
Контроль n=15	медиана	153	135	124	123	130
	25%	119,5	96,5	78,5	112,5	113,5
	75%	182,5	170,5	148,5	138	143,5
Больные РМЖ до ПХТ АС+А, n=33	медиана	290,5*	307,5*	295,5*	134,5	118
	25%	236	267	261	103	94
	75%	320	348	369	170	142
Больные РМЖ после ПХТ АС+А, n=33	медиана	254**	272**	263**	131	116
	25%	224,5	243,5	228,5	96	101,5
	75%	287	306	303,5	177,5	137,5
* – достоверность отличий до ПХТ с контролем, p <0,01						
** – достоверность отличий после ПХТ с контролем, по Стьюденту и критерию Манна-Уитни, p <0,01						

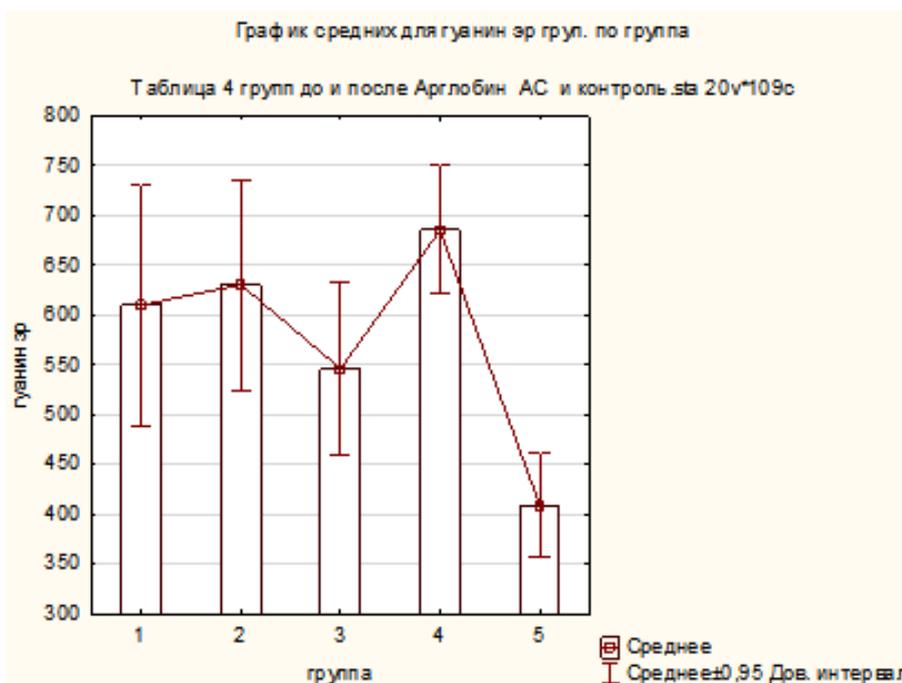
Положительную динамику следует отметить при использовании схемы АПХТ АС. В эритроцитах крови больных отмечено значимое снижение гуанина, гипоксантина и аденина. Но при использовании схемы АПХТ АС+А уровень гуанина, гипоксантина и аденина были статистически значимо ниже, чем при лечении ПХТ АС (таблица 31).

Таблица 31 – Содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах крови больных РМЖ после проведения АПХТ по схеме АС и АС+Арглабин

Группы	Нижний- верхний квартиль	Пурины в эритроцитах				
		гуанин	ипоксантин	аденин	ксантин	мочевая кислота
Контроль n=15	медиана	420	450	451	213	80
	25%	353	395	414	180,5	68
	75%	470,5	529,5	585,5	254	93,5
Больные	медиана	720*	783*	691*	271*	88
	25%	607	747	671	259	71
РМЖ после ПХТ АС, n=33	75%	725	803	764	301	136
Больные РМЖ после ПХТ АС+А, n=33	медиана	512*&	585*&	517&	261	102*
	25%	377	549,5	509,5	206,5	89
	75%	650,5	698	645,5	292	126

\* – достоверность отличий после ПХТ с контролем,  $p < 0,01$   
 & – достоверность отличий после ПХТ между группами АС и АС+Арглабин, по Стьюденту и критерию Манна-Уитни,  $p < 0,01$

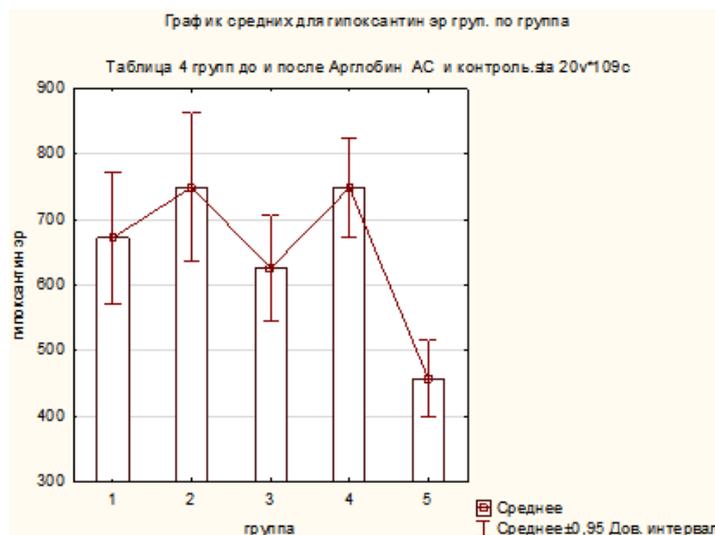
Показатель гуанина в эритроцитах крови статистически значимо ниже у больных РМЖ, получавших ПХТ по схеме АС+Арглабин, но он не достигает показателя контроля (рисунок 6).



1 – больные РМЖ до ПХТ АС+Арглабин; 2 – больные РМЖ до ПХТ АС; 3 -больные РМЖ после ПХТ АС+Арглабин; 4-больные РМЖ после ПХТ АС; 5 -контроль

Рисунок 6– Сравнение средних показателей гуанина эритроцитов крови больных РМЖ, получавших разные схемы ПХТ

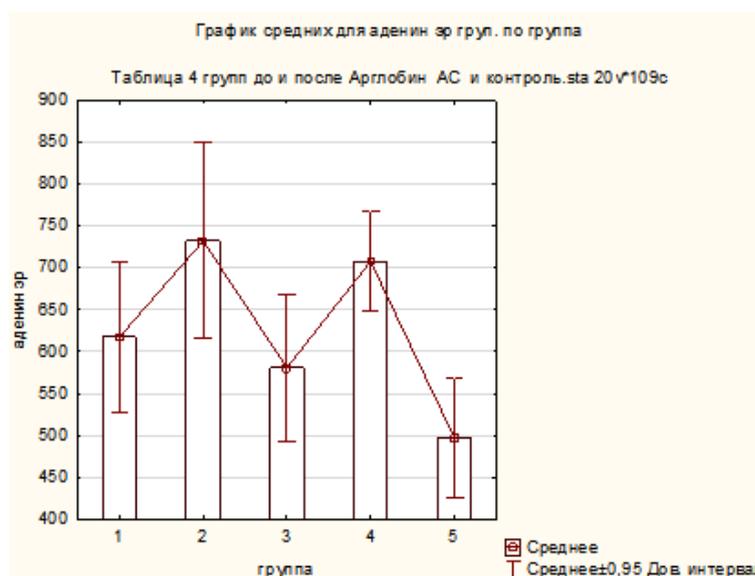
Аналогичная картина наблюдается с показателем гипоксантина в эритроцитах крови, он статистически значимо снижается после проведения ПХТ по схеме АС+Арглабин, но не достигает показателя контроля (рисунок 7).



1 – больные РМЖ до ПХТ АС+Арглабин; 2 – больные РМЖ до ПХТ АС; 3 - больные РМЖ после ПХТ АС+Арглабин; 4 - больные РМЖ после ПХТ АС; 5 - контроль

Рисунок 7– Сравнение средних показателей гипоксантина эритроцитов крови больных РМЖ, получавших разные схемы ПХТ

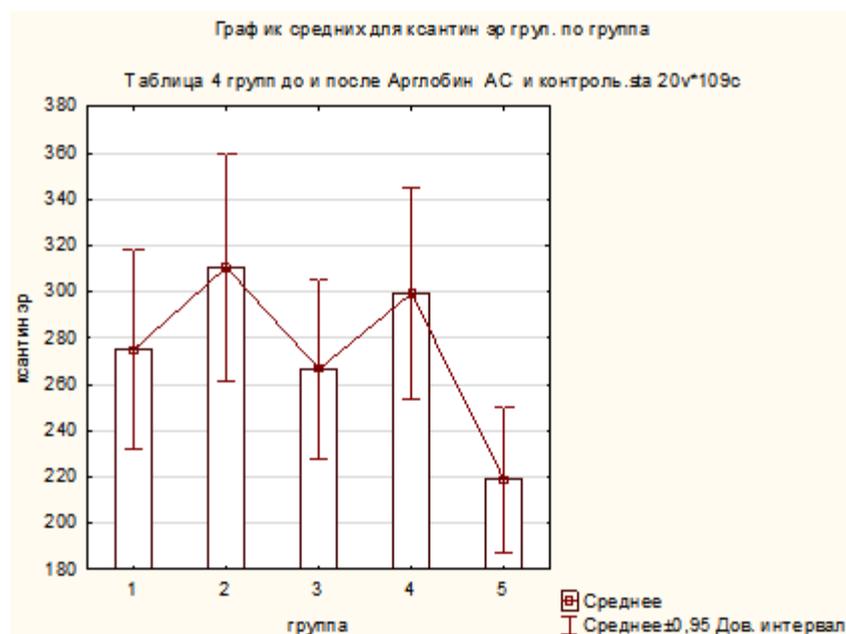
Показатель аденина в эритроцитах крови статистически значимо снижается после проведения ПХТ по схеме АС+Арглабин и сопоставим с показателем контроля (рисунок 8).



1 – больные РМЖ до ПХТ АС+Арглабин; 2 – больные РМЖ до ПХТ АС; 3- больные РМЖ после ПХТ АС+Арглабин; 4 -больные РМЖ после ПХТ АС; 5 -контроль

Рисунок 8– Сравнение средних показателей аденина эритроцитов крови больных РМЖ, получавших разные схемы ПХТ

Показатель ксантина в эритроцитах крови снизился после ПХТ по схеме АС+Арглабин незначительно, но стал сопоставим с контролем (рисунок 9).



1 – больные РМЖ до ПХТ АС+Арглабин; 2– больные РМЖ до ПХТ АС; 3-больные РМЖ после ПХТ АС+Арглабин; 4 -больные РМЖ после ПХТ АС; 5 -контроль

Рисунок 9– Сравнение средних показателей ксантина эритроцитов крови больных РМЖ, получавших разные схемы ПХТ

Такая же тенденция зафиксирована и для показателей катаболизма пуринов в плазме крови женщин, но она была менее представительна, чем в эритроцитах (таблица 32).

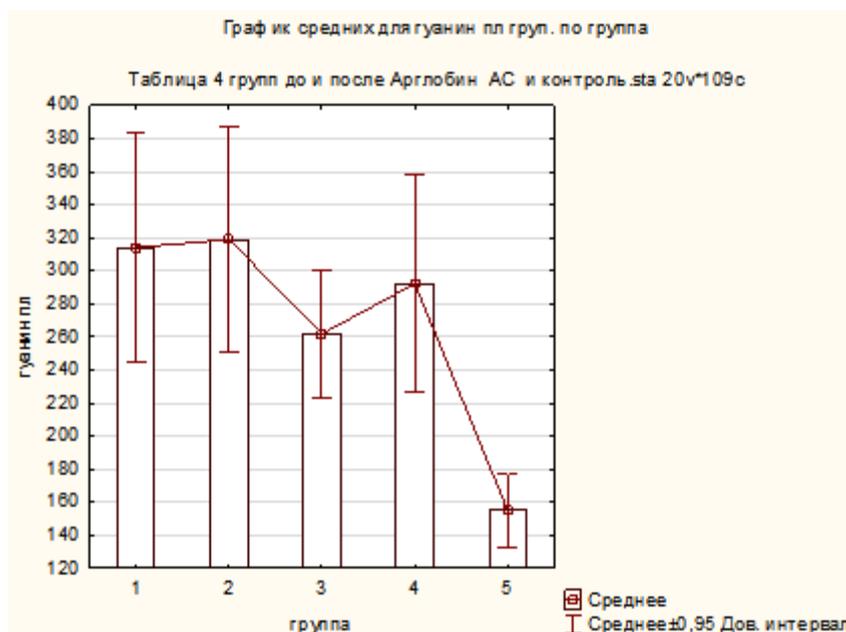
Таблица 32 – Содержание пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в плазме крови больных РМЖ после проведения АПХТ по схеме АС и АС+Арглабин

Группы	Нижний-верхний квартиль	Пурины в плазме				
		гуанин	гипоксантин	аденин	ксантин	мочевая кислота
Контроль n=15	Медиана	153	135	124	123	130
	25%	119,5	96,5	78,5	112,5	113,5
	75%	182,5	170,5	148,5	138	143,5
Больные РМЖ после ПХТ АС, n=33	Медиана	288*	310*	287*	119	118
	25%	246	236	273	85	83
	75%	323	326	334	145	169
Больные РМЖ после ПХТ АС+А, n=33	Медиана	254*	272*	263*	131	116
	25%	224,5	243,5	228,5	96	101,5
	75%	287	306	303,5	177,5	137,5

\* – достоверность отличий после ПХТ с контролем,  $p < 0,01$

&– достоверность отличий после ПХТ между группами АС и АС+Арглабин, по Стьюденту и критерию Манна-Уитни,  $p < 0,01$

Показатель гуанина в плазме крови имеет тенденцию снижения у больных раком молочной железы, получавших ПХТ по схеме АС+Арглабин, но он не достигает показателя контроля, статистически значимо превышает его, как и показатель после ПХТ по схеме АС (рисунок 10).



1 – больные РМЖ до ПХТ АС+Арглабин; 2 – больные РМЖ до ПХТ АС; 3 - больные РМЖ после ПХТ АС+Арглабин; 4 - больные РМЖ после ПХТ АС; 5 - контроль

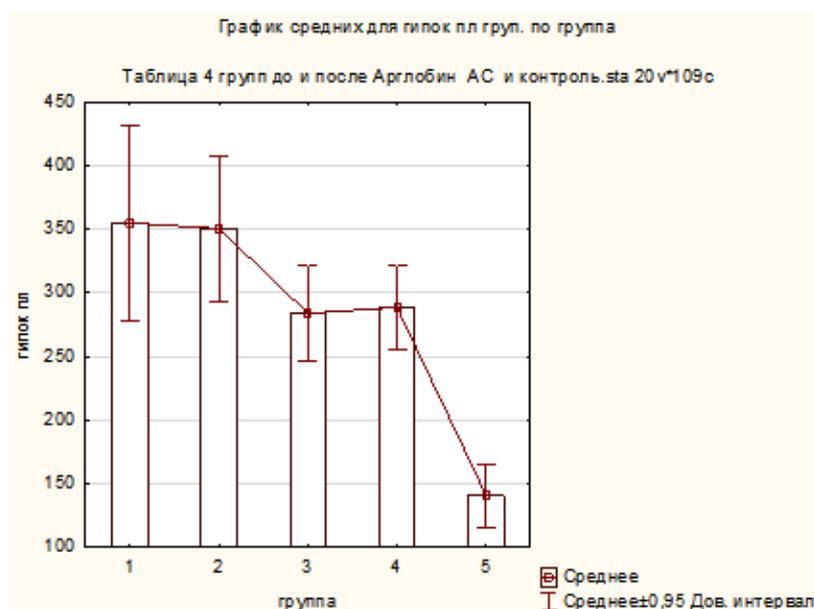
Рисунок 10– Сравнение средних показателей гуанина плазмы крови больных РМЖ, получавших разные схемы ПХТ

Аналогичная картина наблюдается с показателем гипоксантина в плазме крови больных РМЖ, он незначительно снижается после проведения ПХТ по схеме АС+Арглабин, но не достигает показателя контроля (рисунок 11).

Показатель аденина в плазме крови больных раком молочной железы незначительно снижается после проведения ПХТ по схеме АС+Арглабин, но не достигает показателя контроля, статистически значимо превышает его, как и его показатель после ПХТ по схеме АС (рисунок 12).

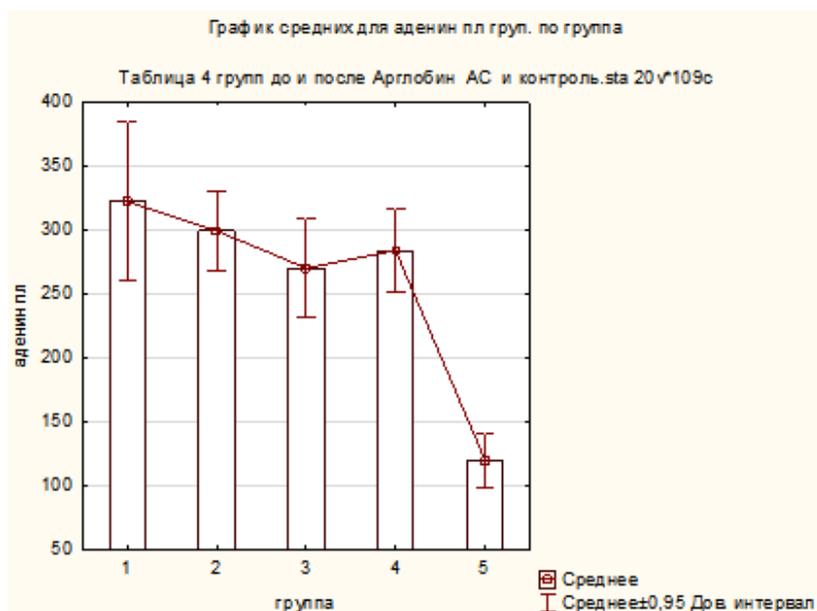
Показатели ксантина и мочевой кислоты в плазме крови больных раком молочной железы практически не изменяются после ПХТ по схемам АС и АС+Арглабин, статистически значимых различий нет ни в одной группе и в сравнении с контролем (рисунки 13, 14).

Показатель мочевой кислоты в эритроцитах крови у больных РМЖ после проведения ПХТ по схеме АС+Арглабин имел тенденцию к росту (с 88 до 102), что статистически значимо превышал показатель контроля.



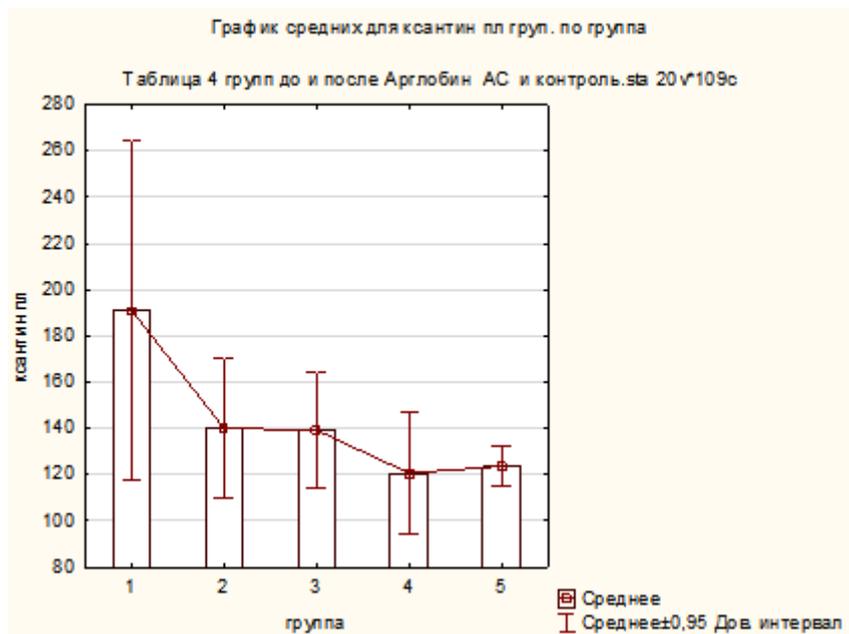
1– больные РМЖ доПХТАС+Арглабин; 2– больные РМЖ до ПХТ АС; 3- больные РМЖ после ПХТ АС+Арглабин; 4-больные РМЖ после ПХТ АС; 5 -контроль

Рисунок 11– Сравнение средних показателей гипоксантина плазмы крови больных РМЖ, получавших разные схемы ПХТ



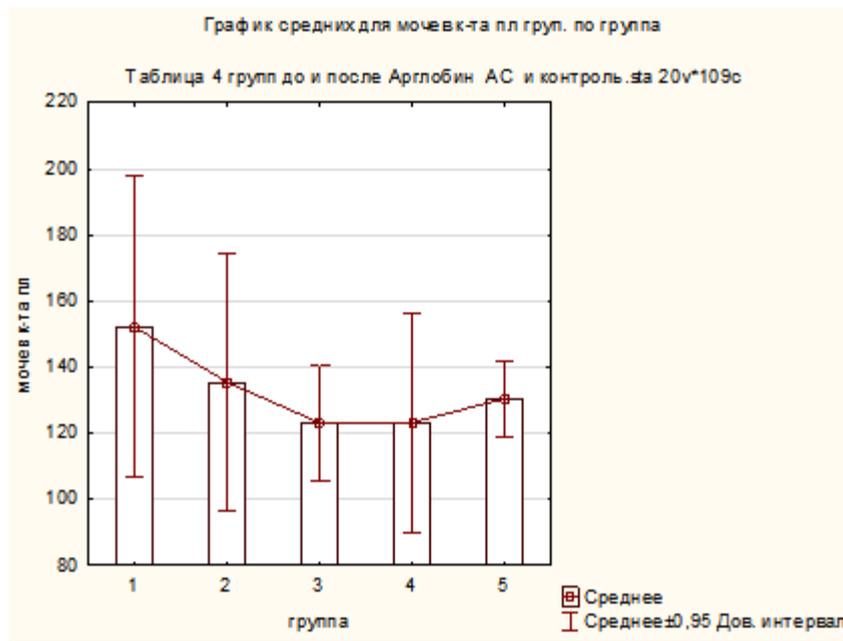
1 – больные РМЖ доПХТАС+Арглабин; 2– больные РМЖ до ПХТ АС; 3- больные РМЖ после ПХТ АС+Арглабин; 4 -больные РМЖ после ПХТ АС; 5 -контроль

Рисунок 12– Сравнение средних показателей аденина плазмы крови больных РМЖ, получавших разные схемы ПХТ



1 – больные РМЖ до ПХТ АС+Арглабин; 2 – больные РМЖ до ПХТ АС; 3 – больные РМЖ после ПХТ АС+Арглабин; 4 – больные РМЖ после ПХТ АС; 5 – контроль

Рисунок 13 – Сравнение средних показателей ксантина плазмы крови больных РМЖ, получавших разные схемы ПХТ



1 – больные РМЖ до ПХТ АС+Арглабин; 2 – больные РМЖ до ПХТ АС; 3 – больные РМЖ после ПХТ АС+Арглабин; 4 – больные РМЖ после ПХТ АС; 5 – контроль

Рисунок 14 – Сравнение средних показателей мочевины плазмы крови больных РМЖ получавших разные схемы ПХТ

Следовательно, полученные нами данные показали, что при РМЖ уровень пуринов в плазме крови и эритроцитах больных сохранялся на высоком уровне. Учитывая тот факт, что пурины являются самостоятельными

патогенетическими факторами, в частности, вызывающие повреждение эндотелия, этот факт следует интерпретировать как негативный. Обращает на себя внимание более выраженная аккумуляция катаболитов пуринов в эритроцитах, что, по всей вероятности связано с выраженными нарушениями метаболических процессов, в частности, окислительного метаболизма. Из предложенных схем лечения наиболее оптимальной является схема АС+Арглабин.

После проведения ПХТ по схеме АС+Арглабин у больных РМЖ отмечается статистически значимое снижение в эритроцитах крови показателей гуанина (с 720 до 512), гипоксантина (с 783 до 585), аденина (с 691 до 517) и тенденцию к снижению ксантина.

В плазме крови у больных после проведения ПХТ по схеме АС+Арглабин имеется только тенденция к снижению всех показателей пуринового обмена.

## 6 ОБЩАЯ И БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Определена общая выживаемость пациентов раком молочной железы, получавших различные режимы адъювантной химиотерапии.

Общая годовичная и 2-летняя выживаемость в группе, получавших АПХТ АС, 100%, трехлетняя выживаемость составила  $(91,4 \pm 4,4)\%$  (рисунок 15).

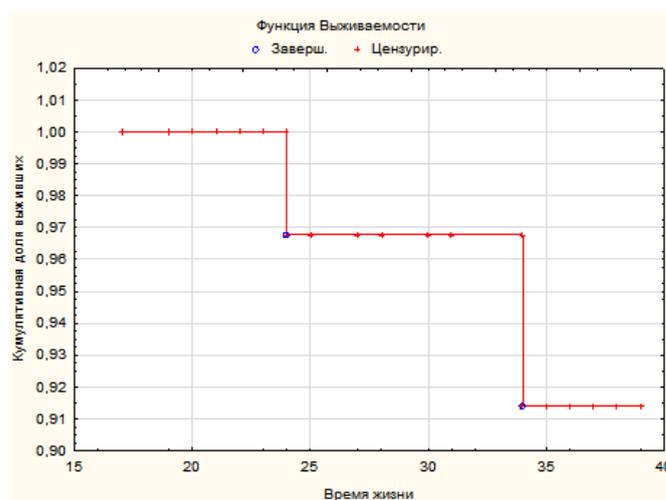


Рисунок 15 – Прогнозируемая кумулятивная выживаемость по Е. Kaplan – Р. Meier у больных раком молочной железы, получавших адъювантную химиотерапию по схеме АС

Общая годовичная и 2-летняя выживаемость в группе, получавших АПХТ АС+арглабин,  $(97,5 \pm 2,5)\%$ , трехлетняя составила  $(92,9 \pm 4,1)\%$  (рисунок 16).

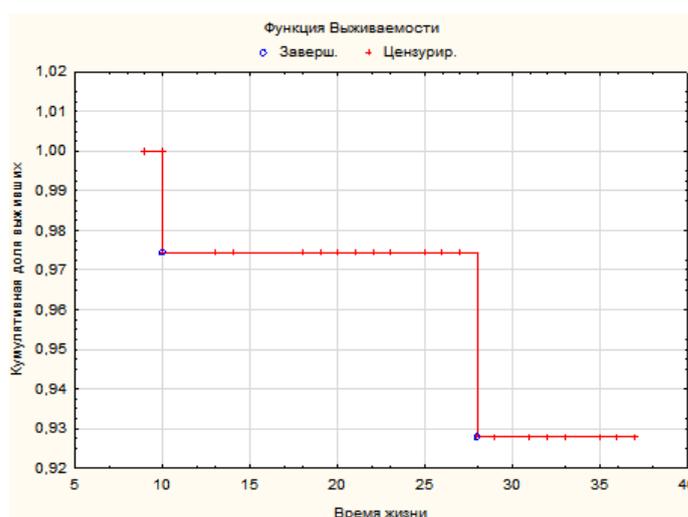
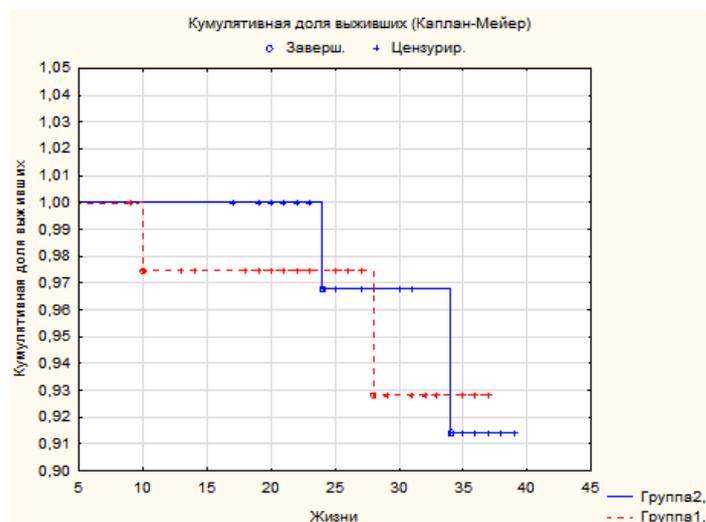


Рисунок 16 – Прогнозируемая кумулятивная выживаемость по Е. Kaplan – Р. Meier у больных раком молочной железы, получавших адъювантную химиотерапию по схеме АС+арглабин

Определение общей кумулятивной выживаемости больных раком молочной железы по Е. Kaplan - Р. Meier «с учетом дожития» во обеих группах статистически незначимы (Лог-Рангов.Крит.  $WW=-,2419$ ; Стат. крит.  $=-,243082$   $p = 0,80794$ . Cox's F-Test (4,4)=1,0103 при  $p=0,49615$ ) (рисунок 17).



1- группа, получавшая АС+арглабин; 2 – группа, получавшая АС

Рисунок 17 – Прогнозируемая кумулятивная выживаемость по Е. Kaplan – Р. Meier у больных РМЖ, получавших разные режимы химиотерапии

Была определена также безрецидивная выживаемость у пациенток раком молочной железы. Одногодичная безрецидивная выживаемость группы больных, получавших адъювантную химиотерапию по схеме АС (рисунок 18), равна  $(97,5 \pm 2,5)\%$ ; 2 и 3-годовалая составила  $(87 \pm 5,3)\%$ .

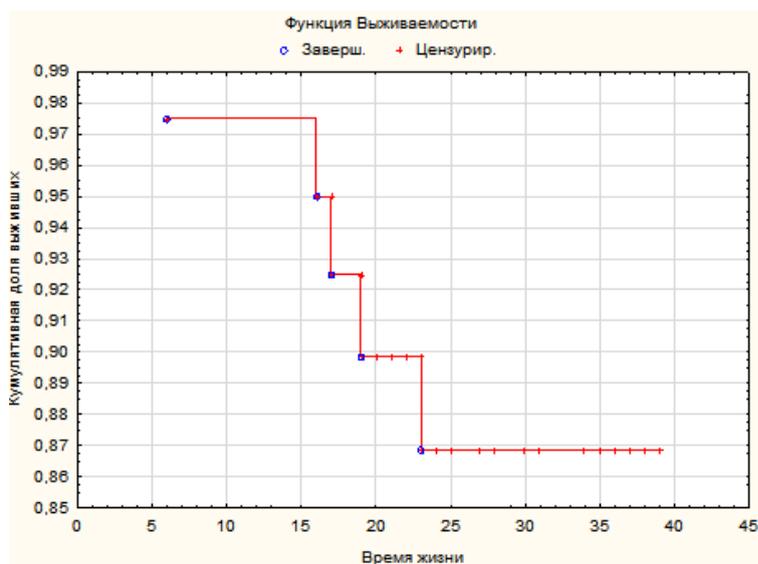


Рисунок 18 – Безрецидивная выживаемость по Е. Kaplan – Р. Meier у больных раком молочной железы, получавших адъювантную ПХТ по схеме АС

Одно- и двухгодичная безрецидивная выживаемость группы больных, получавших адъювантную химиотерапию по схеме АС+арглабин, составила 100%, трехлетняя (96,5±2,9)% (рисунок 19).

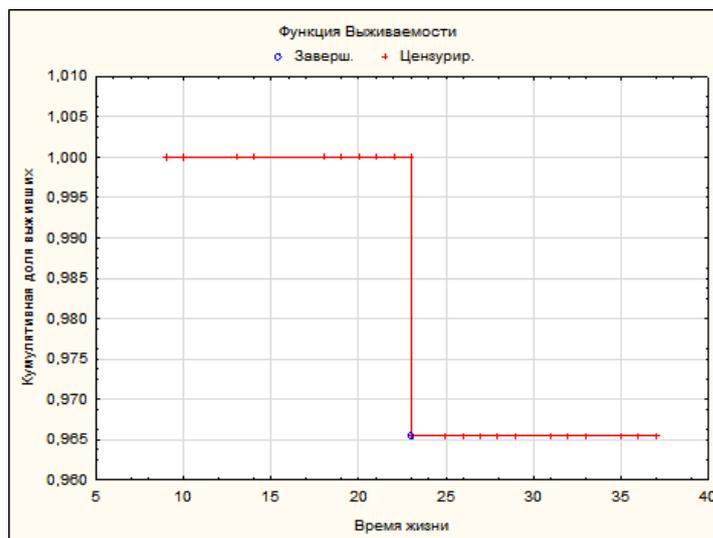
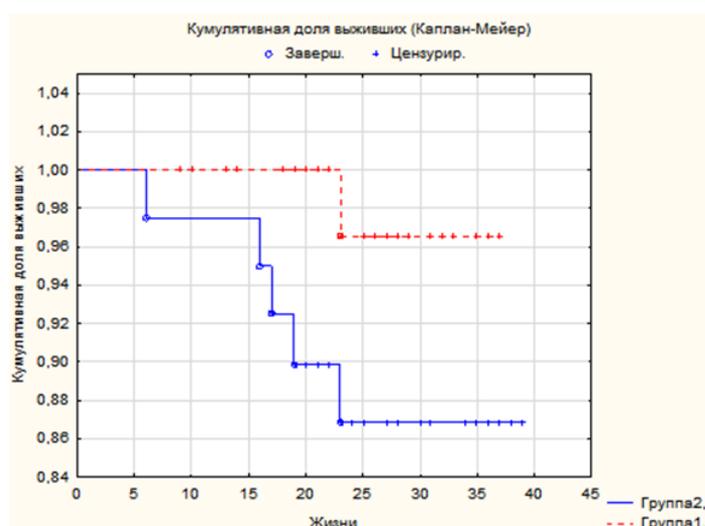


Рисунок 19 – Безрецидивная выживаемость по Е. Карпан – Р. Меиер у больных раком молочной железы, получавших химиотерапию по схеме АС+арглабин

При сравнении безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы, получавшие разные режимы АПХТ, по Е. Карпан - Р. Меиер «с учетом дожития» получено статистически значимое различие Cox's F-Test ( $F(2,10)=5,350863$  при  $p=0,02630$ ) (рисунок 20).



1- группа, получавшая АПХТ АС+арглабин; 2 – группа, получавшая АС

Рисунок 20 – Безрецидивная выживаемость по Е. Карпан – Р. Меиер у больных раком молочной железы, получавших разные режимы химиотерапии

Таким образом, прогнозируемая кумулятивная выживаемость по E. Kaplan – P. Meier «с учетом дожития» у больных раком молочной железы, получавших разные режимы химиотерапии статистически незначима (Cox's F-Test (4,4)=1,0103 при  $p=0,49615$ ).

При сравнении безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы, получавшие разные режимы АПХТ, по E. Kaplan - P. Meier «с учетом дожития» получено статистически значимое различие Cox's F-Test F (2,10)=5,350863 при  $p=0,02630$ ). Одногодичная безрецидивная выживаемость группы больных, получавших адъювантную химиотерапию по схеме АС, равна  $(97,5\pm 2,5)\%$ ; 2 и 3-годичная составила  $(87\pm 5,3)\%$ . Одно- и двухгодичная безрецидивная выживаемость группы больных, получавших адъювантную химиотерапию по схеме АС+арглабин, составила 100%, трехлетняя  $(96,5\pm 2,9)\%$ .

Включение арглабина в схему АС у больных раком молочной железы статистически значимо повышает 3-летнюю безрецидивную выживаемость на 9,5%.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

РМЖ является высоко гетерогенной опухолью, отсюда лечение этой локализации рака остается актуальной проблемой. С целью профилактики рецидива и метастазирования проводится АПХТ + таргетная. Хорошо исследуется проблема влияния самой опухоли на человеческий организм. А также большой интерес вызывает вопрос влияния адъювантного лечения на биохимические процессы организма.

В данное исследование вошли 80 больных с впервые диагностируемой узловой формой РМЖ St Па, Пб, Ша в возрасте от 30 до 70 лет, пролеченные на базе МБ №3 г. Караганды в период с 2019 по 2021 гг.

Все больные были быть разделены на 2 группы – 1 исследуемая (40 пациенток), 1 – контрольная (40 пациенток) путем рандомизации слепым методом.

Всем пациенткам проводилось лечение, согласно утвержденному Протоколу диагностики и лечения РМЖ РК.

В контрольной группе лечение проводилось по следующей схеме:

1 этап – оперативное лечение в объеме радикальной резекции или радикальной мастэктомии. 2 этап – адъювантная химиотерапия по схеме АС.

Исследуемая группа получала лечение по схеме: 1 этап – оперативное лечение в объеме радикальной резекции или радикальной мастэктомии, 2 этап – адъювантная химиотерапия по схеме АС+ Арглабин.

На первом этапе проведено сравнение токсичности двух схем проводимой АПХТ. Наиболее выраженная гематологическая токсичность наблюдалась у больных РМЖ контрольной группы, получавших полихимиотерапию по схеме АС, по сравнению с пациентками, получавшими ПХТ АС с арглабином.

Статистически значим показатель отсутствия токсичности на гемоглобин, который составил в группе больных, получавших АПХТ по схеме АС,  $(84,4 \pm 6,42)\%$  против  $(93,1 \pm 4,7)\%$  в группе пациенток, получавших АС+Арглабин.

Показатель анемии I степени выше у больных группы контроля:  $(15,6 \pm 6,42)\%$  у пациенток с ПХТ АС и  $(6,9 \pm 4,7)\%$  у пациенток с ПХТ по схеме АС+Арглабин ( $p < 0,05$ ).

Добавление арглабина к схеме АС в АПХТ больных РМЖ способствует повышению показателя отсутствия токсичности на лейкоцитоз крови на  $25,5\%$   $(68,97 \pm 8,6\%)$  по сравнению с группой пациентов, получавших АПХТ по схеме АС  $(43,75 \pm 8,8\%)$ ; снижению лейкопении I степени в 2,7 раз (с  $28,13 \pm 7,95\%$  до  $10,34 \pm 5,7\%$ ,  $p \leq 0,05$ ); снижению лейкопении 2 степени в 2 раза (с  $28,13 \pm 7,95\%$  до  $13,79 \pm 6,4\%$ ).

Добавление арглабина к схеме АС в АПХТ больных РМЖ способствует повышению показателя отсутствия токсичности на гранулоцитоз крови на  $14,7\%$   $(67,86 \pm 8,8\%)$  по сравнению с группой пациентов, получавших АПХТ по схеме АС  $(53,13 \pm 8,8\%)$ ; снижению гранулоцитопении 2 степени в 3,9 раз (с  $28,13 \pm 7,95\%$  до  $7,14 \pm 4,9\%$ ,  $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, включение арглабина в схему АПХТ нивелирует токсическое

действие химиотерапии на эритроцитоз, лейкоцитоз, гранулоцитоз.

Не выявлено влияния арглабина на показатели тромбоцитов крови и показатели негематологической токсичности.

Было проведено изучение окислительных показателей окислительного метаболизма в крови женщин РМЖ II-III стадий.

В плазме крови женщин РМЖ со II стадией наблюдался значимый рост МДА (на 86%), РКПБ (на 98%) и, особенно, МГ по сравнению с контролем. В эритроцитах крови больных этой группы наблюдался значимое снижение РКПБ при выраженном росте МГ по сравнению с контролем. Не выявлено различий по уровню МДА в эритроцитах крови женщин РМЖ со II стадией по сравнению с таковыми контроля.

В плазме крови женщин РМЖ с III стадией по сравнению с контролем выявлен значимый рост МДА (на 89%), РКПБ (в 3.54 раза) и, особенно, МГ по сравнению с контролем. В эритроцитах крови больных этой группы зафиксировано значимое снижение РКПБ и увеличении концентрации МГ по сравнению с контролем. Не выявлено различий по уровню МДА в эритроцитах крови женщин РМЖ с III стадией по сравнению с таковыми контроля.

Полученные нами данные показали, что в плазме крови женщин РМЖ независимо от стадии болезни происходит одновременное повышение МДА (токсичного продукта ПОЛ), РКПБ (что свидетельствует об усилении процессов окислительной модификации белков) и МГ (одного из метаболитов дикарбонильного стресса). В эритроцитах крови женщин РМЖ независимо от стадии болезни наблюдалось достоверное снижение РКПБ при значимом росте МГ. Не выявлено значимых различий по уровню МДА в эритроцитах крови женщин РМЖ различной степени распространенности опухолевого процесса.

Избыточное АФК при РМЖ обусловлено рядом факторов, связанных с нарушением регуляции таких ферментов как НАДФН-оксидаза, тимидинфосфорилаза и лактопероксидаза, макрофагальной инфильтрацией опухоли. Макрофаги продуцируют не только АФК, но и фактор некроза опухоли

–  $\alpha$ , который индуцирует внутриклеточный ОС [201]. МГ также способен индуцировать ОС [202].

Генерация АФК не только вызывает прямые повреждения биополимеров, но и способствует активации внутриклеточных сигнальных путей, которые тоже приводят к сверх продукции АФК. В частности, ремоделирование внеклеточного матрикса и активация МГ MEK/ERK/SMAD1 миграционных сигнальных путей рассматривается как один из механизмов метастазирования клеток РМЖ. Увеличение уровня МГ, по данным литературы, обусловлено повышением

гликолиза, что связывают со злокачественной трансформацией и прогрессированием рака [203]. МГ может образовывать не только аддукты с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами, образуя ADGP (advancedglycationend-products), но вызывать повреждения эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов [204]. Обращает на себя внимание снижение уровня РКПБ в

эритроцитах. По нашему мнению, это можно объяснить аккумуляцией в красных клетках окисленных белков, главным образом, гемоглобина [205]. Внутриклеточные метаболические изменения в эритроцитах, связанные с ОС, могут привести к усилению суицидальной смерти эритроцитов и к развитию анемии хронических заболеваний [206].

Таким образом, полученные нами данные показали, что у женщин РМЖ независимо от стадии болезни в плазме крови аккумулируются метаболиты, образующиеся в процессах ПОЛ (МДА), окислительной модификации белков (РКПБ) и дикарбонилового стресса (МГ). Обращает на себя внимание преимущественный рост МГ в крови больных, тогда как в эритроцитах больных наблюдается снижение уровня РКПБ при отсутствии изменений со стороны МДА.

Далее было проведено сравнение влияния двух режимов лечения на показатели МДА, МГ, РКПБ и МСГ у женщин РМЖ. Выявлено, что включение Арглабина в АПХТ по схеме АС приводило к достоверному снижению уровня МСГ и МГ в плазме крови. По нашему мнению, этот факт следует оценить как позитивный. В настоящее время существуют различные виды модифицированных белков, в том числе МСГ. МСГ имеет очень большое значение для регуляции важнейших процессов метаболизма в эритроците. К числу таких процессов относится регуляция метаболизма углеводов, высвобождение сигнальной АТФ, участие в регуляции тонуса сосудов, регуляции поддержания капиллярного кровотока, структурной целостности мембран и т.д.

Увеличение уровня МСГ индуцирует такие процессы, как нарушение регуляции обмена углеводов; формирование сигнала старения; образование  $O_2^-$  в примембранной области, индукция ПОЛ и воспалительного ответа; нарушение структуры и функции мембран и цитоскелета; нарушение сигнальной функции АТФ [207].

С позиции патологии высказано предположение, что МСГ участвует в формировании сигнала смерти, т.е. в запуске процесса, направленного на устранение поврежденных эритроцитов [208]. Поэтому зарегистрированный нами рост МСГ у больных РМЖ следует расценивать как отрицательный фактор, ранее которой не был описан у данной категории больных. При применении арглабина наблюдается более выраженное снижение МСГ, что, безусловно, можно рассматривать как позитивный эффект от лечения.

Другим положительным фактором является снижение под действием арглабина содержания МГ. МГ связан с сигнальными путями, ассоциированными с апоптозом, способен вызывать окислительное повреждение

ДНК [209], что усугубляет ОС у женщин РМЖ. Снижение содержания МГ является, безусловно, позитивным эффектом включения арглабина в схему ПХТ. Следовательно, нам удалось установить два новых фактора, принимающих участие в механизмах развития РМЖ – повышение МСГ и МГ в крови больных.

Безусловным положительным фактором является их чувствительность к действию арглабина.

Далее проведено сравнение показателей пуриновых оснований и интермедиатов катаболизма пуринов в эритроцитах и плазме крови больных до и после проведения химиотерапии по схеме АС и АС+Арглабин.

После проведения ПХТ АС в эритроцитах крови больных отмечена тенденция к увеличению таких катаболитов как гуанин и гипоксантин относительно таковых до ПХТ АС. В тоже время такой эффект не наблюдался в плазме крови женщин этой группы.

Это позволяет сделать вывод о том, что лечение в режиме ПХТ по схеме АС вызывает селективный ответ со стороны катаболитов пуринов в плазме и эритроцитах.

Положительную динамику следует отметить при использовании схемы АПХТ АС. В эритроцитах крови больных отмечено значимое снижение гуанина, гипоксантина и аденина. Но при использовании схемы АПХТ АС+А уровень гуанина, гипоксантина и аденина были статистически значимо ниже, чем при лечении ПХТ АС.

Полученные нами данные показали, что при РМЖ уровень пуринов в плазме крови и эритроцитах больных сохранялся на высоком уровне. Учитывая тот факт, что пурины являются самостоятельными патогенетическими факторами, в частности, вызывающие повреждение эндотелия, этот факт следует интерпретировать как негативный. Обращает на себя внимание более выраженная аккумуляция катаболитов пуринов в эритроцитах, что, по всей вероятности связано с выраженными нарушениями метаболических процессов, в частности, окислительного метаболизма. Из предложенных схем лечения наиболее оптимальной является схема АС+Арглабин.

После проведения ПХТ по схеме АС+Арглабин у больных РМЖ отмечается статистически значимое снижение в эритроцитах крови показателей гуанина (с 720 до 512), гипоксантина (с 783 до 585), аденина (с 691 до 517) и тенденцию к снижению ксантина.

В плазме крови у больных РМЖ после проведения ПХТ по схеме АС+Арглабин имеется только тенденция к снижению всех показателей пуринового обмена.

Также показано положительное влияние адьювантной полихимиотерапии с включением арглабина на безрецидивную выживаемость. При сравнении безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы, получавшие разные режимы АПХТ, по E. Kaplan - P. Meier «с учетом дожития» получено статистически значимое различие ( $F(2,10)=5,350863$  при  $p=0,02630$ ). Одногодичная безрецидивная выживаемость группы больных, получавших адьювантную химиотерапию по схеме АС, равна  $(97,5 \pm 2,5)\%$ ; 2 и 3-годичная составила  $(87 \pm 5,3)\%$ . Одно- и двухгодичная безрецидивная выживаемость группы больных, получавших адьювантную химиотерапию по схеме АС+Арглабин, составила 100%, трехлетняя  $(96,5 \pm 2,9)\%$ .

На основании вышеизложенного сделаны следующие **выводы**:

1. Показатели гематологической токсичности значительно ниже у больных раком молочной железы, получавших в адъювантном режиме ПХТ по схеме АС+Арглабин. Статистически значим показатель отсутствия токсичности на гемоглобин, который составил в группе больных, получавших АПХТ по схеме АС,  $(84,4 \pm 6,42)\%$  против  $(93,1 \pm 4,7)\%$  в группе пациенток, получавших АС+Арглабин. Статистически значим показатель анемии I степени выше у больных группы контроля:  $(15,6 \pm 6,42)\%$  у пациенток с ПХТ АС и  $(6,9 \pm 4,7)\%$  у пациенток с ПХТ по схеме АС+Арглабин.

АПХТ АС+Арглабин способствует снижению показателя лейкопении крови на  $25,5\%$  ( $68,97 \pm 8,6\%$ ) по сравнению с группой пациентов, получавших АПХТ по схеме АС ( $43,75 \pm 8,8\%$ ); снижению лейкопении I степени в 2,7 раз (с  $28,13 \pm 7,95\%$  до  $10,34 \pm 5,7\%$ ,  $p \leq 0,05$ ); снижению лейкопении II степени в 2 раза (с  $28,13 \pm 7,95\%$  до  $13,79 \pm 6,4\%$ ); снижению гранулоцитопении II степени в 3,9 раз (с  $28,13 \pm 7,95\%$  до  $7,14 \pm 4,9\%$ ,  $p \leq 0,05$ ).

2. В плазме крови больных РМЖ независимо от стадии болезни происходит одновременное повышение малонового диальдегида (при III стадии от нормы 1,058 до 1,999,  $p \leq 0,001$ ), реактивных карбонильных производных белков (от 0,671 до 2,38,  $p \leq 0,001$ ) и метилглиоксаля (от 0,32 до 29,4,  $p \leq 0,001$ ). В эритроцитах крови женщин РМЖ независимо от стадии болезни наблюдается статистически значимое снижение РКПБ (от 21,346 до 6,004) при значимом росте метилглиоксаля (от 0,582 до 22,4).

3. Применение схемы АПХТ АС+Арглабин приводит к снижению уровня МГ (с 4,65 до 3,02,  $p \leq 0,001$ ) и МСГ (с 6,716 до 5,071,  $p \leq 0,01$ ) в плазме крови больных РМЖ при сравнении с АПХТ АС.

4. После проведения АПХТ АС+Арглабин, в сравнении с АПХТ АС, в эритроцитах крови наблюдается статистически значимое снижение показателей гуанина (с 720 до 512), гипоксантина (с 783 до 585) и аденина (с 691 до 517); в плазме крови выраженная тенденция к снижению этих показателей.

5. При проведении адъювантной химиотерапии включение арглабина в схему АС статистически значимо повышает безрецидивную выживаемость на 9,5%. Одно- и двухгодичная безрецидивная выживаемость группы больных, получавших адъювантную химиотерапию по схеме АС+арглабин, составила 100%, трехлетняя  $(96,5 \pm 2,9)\%$  (Cox's F-Test (4,4)=1,0103 при  $p=0,49615$ ).

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int J Cancer*. – 2015. – Vol. 36, Issue 5. – P. 359-386.
- 2 Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. – М.: Спец. изд-во, 2014. – 347 с.
- 3 Anampa J., Makower D., Sparano J.A. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview // *BMC Med*. – 2015. – Vol. 13. – P. 195-1-195-27.
- 4 Lu W.L., Jansen L., Post W.J. et al. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis // *Breast Cancer Res Treat*. – 2009. – Vol. 114. – P. 403-412.
- 5 Von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer // *New England*. – 2017. – Vol. 377, Issue 2. – P. 122-131.
- 6 Rimawi M., Ferrero J.M. et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial // *J Clin Oncol*. – 2018. – Vol. 36, Issue 28. – P. 2826-2835.
- 7 Al-Kawaz A., Toss M. 1st UK Interdisciplinary Breast Cancer Symposium – 15th–16th January 2018 // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2018. – Vol. 167. – P. 309-405.
- 8 Орлова Р.В., Вайзьян Р.И., Иванова А.К. и др. Химиотерапия злокачественных опухолей: проблемы и перспективы // *Вопросы онкологии*. – 2015. – №61(2). – С. 244-251.
- 9 Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, Issue 7. – P. 1674-1685.
- 10 Pickersgill L., Litherland G.J., Greenberg A.S. et al. Key role for ceramides in mediating insulin resistance in human muscle cells // *J Biol Chem*. – 2007. – Vol. 282, Issue 17. – P. 12583-12589.
- 11 Pedley A.M., Benkovic S.J. A New View into the Regulation of Purine Metabolism: The Purinosome // *Trends Biochem Sci*. – 2017. – Vol. 42, Issue 2. – P. 141-154.
- 12 Жумакаева С.С., Муравлева Л.Е., Пономарева О.А. и др. Влияние арглабина на внеклеточные нуклеиновые кислоты и метаболиты пуринового обмена у больных местнораспространенным раком молочной железы // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2016. – Т. 15, №1. – С. 38-39.
- 13 Ren Y., Yu J., Kinghorn A.D. Development of Anti-cancer Agents from Plant-derived Sesquiterpene Lactones // *Med Chem*. – 2016. – Vol. 23, Issue 23. – P. 2397-2420.
- 14 Клинические аспекты применения противоопухолевого препарата «Арглабин»: сб. науч. тр. / под ред. С.М. Адекенова. – Караганда, 2002. – 241 с.
- 15 Омарова И.М. Клинико-фармакологическая характеристика препарата

«Арглабин». – Караганда, 2002. – 96 с.

16 Adekenov S.M. *Artemisia glabella* Kar. et Kir. – a source of the new antitumor preparation “Arglabin” // *Phytomedicine* -2000.- Vol. 7.-P.103.

17 Адекенов С.М. Арглабин – противоопухолевое средство из полыни гладкой // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2002. –Т. 1, №2. –С.5-7.

18 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68, Issue 6. – P.394-424.

19 Breast cancer incidence (invasive) statistics // <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics>. 07.09.2019.

20 Қазақстан республикасы онкологиялық қызметінің 2019 жылдық көрсеткіштері: стат. жәнесарап. мәлімет. / ред. Д.Р. Қайдарова. – Алматы, 2020. – 230 с.

21 Қазақстан республикасы онкологиялық қызметінің 2019 жылдық көрсеткіштері: стат. жәнесарап. мәлімет. / ред. Д.Р. Қайдарова. – Алматы, 2021. – 336 с.

22 Bhoopathy N.T., Inaida S., Tanaka S. et al. Impact of adjuvant chemotherapy on survival of women with T1N0M0, hormone receptor negative breast cancer // *Cancer Epidemiology*. – 2017. – Vol. 48. – P. 56-61.

23 Reinert T, Barrios CH. Definition of first-line endocrine therapy for hormone receptor-positive advanced breast cancer // *J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34. – P. 1959-1560.

24 Goldvaser H., Ribnikar D., Majeed H. et al. Absolute benefit from adjuvant chemotherapy in contemporary clinical trials: A systemic review and meta-analysis // *Cancer Treatment Reviews*. – 2018. – Vol. 71. – P. 68-75.

25 Sarosiek T. Systemic treatment of early breast cancer - current state of knowledge after the conference St Gallen 2017 // *Pol Med J*. – 2017. – Vol. 43, Issue 257. – P. 232-236.

26 Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomized trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, Issue 9814. – P. 432-444

27 Ejlersen B. Adjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer // *Dan Med J*. – 2016. – Vol. 63, Issue 5. – P. B5222.

28 Shah A.N., Gradishar W.J. Adjuvant Anthracyclines in Breast Cancer: What Is Their Role? // *Oncologist*. – 2018. – Vol. 23, Issue 10. – P. 1153-1161.

29 Lohrisch C., Paltiel C., Gelmon K. et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer // *J Clin Oncol*. – 2006. – Vol. 24, Issue 30. – P. 4888-4894.

30 Abdel-Rahman O. Impact of timeliness of adjuvant chemotherapy and radiotherapy on the outcomes of breast cancer; a pooled analysis of three clinical trials // *The Breast*. – 2018. – Vol. 38. – P. 175-180.

31 Greene J., Hennessy B. The role of anthracyclines in the treatment of early breast cancer // *Oncology Pharm Practice*. – 2015. – Vol. 21, Issue 3. – P. 201-212.

32 Printz C. Delaying chemotherapy after surgery in patients with breast cancer reduces survival //Cancer. – 2016. – Vol. 122, Issue 9. – P. 1311-1311.

33 Zhao M., Ding X., Shen J. et al. Use of liposomal doxorubicin for adjuvant chemotherapy of breast cancer in clinical practice // Zhejiang UnivSci B. – 2017. – Vol. 18, Issue 1. – P. 15-26.

34 ChatterjeeK., ZhangJ., HonboN. et al. Doxorubicin cardiomyopathy // Cardiology. – 2010. – Vol. 115. – P. 155-162.

35 Benjanuwattra J., Siri-Angkul N., Chattipakorn S.C. et al. Doxorubicin and its proarrhythmic effects: a comprehensive review of the evidence from experimental and clinical studies // Pharmacological Research. – 2020. – Vol. 151. – P. 104542.

36 Di SottoA., Irannejad H., EufemiM. et al. Potentiation of Low-Dose Doxorubicin Cytotoxicity by Affecting P-Glycoprotein through Caryophyllane Sesquiterpenes in HepG2 Cells: an in Vitro and in Silico Study // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, Issue 2. – P. 633-1-633-21.

37 Madondo M.T., Quinn M., Plebanski M. Low dose cyclophosphamide: Mechanisms of T cell modulation //Cancer Treatment Reviews. – 2016. – Vol. 42. – P. 3-9.

38 Jones S., Holmes F.A., O'Shaughnessy J. et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735 // J Clin Oncol.– 2009. – Vol. 27. – P. 1177-1183.

39 YuK-D., FanL., QiuL-X. et al. Influence of delayed initiation of adjuvant chemotherapy on breast cancer survival is subtype-dependent // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – P. 46549-46556.

40 Pondé N.F., Zardavas D., Piccart M. (2018). Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer //Nature Reviews Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 16, Issue 1. – P. 27-44.

41 MaJ., WangY., ZhengD. et al. Rac1 signaling mediates doxorubicin-induced cardiotoxicity through both reactive oxygen species-dependent and -independent pathways // Cardiovasc. Res. – 2013. – Vol. 97. – P. 77-87.

42 Gianni L., Dafni U., Gelber R.D. et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial // Lancet Oncol. – 2011. – Vol. 12. – P. 236-244.

43 Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1273-1283.

44 Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31 // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 3366-3373.

45 Moja L., Tagliabue L., Balduzzi S. et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer // Cochrane Database Syst Rev.– 2012.– Vol. 2012, Issue 4. – P. CD006243-1-CD006243-27.

- 46 Mustacchi G., Biganzoli L., Pronzato P. et al. HER2-positive metastatic breast cancer: a changing scenario // *Rev Oncol Hematol.* – 2015. – Vol. 95, Issue 1. – P. 78-87.
- 47 Ihnenfeld A., Imesch P., Fink D. et al. Prolonged complete remission of metastatic HER2-positive breast cancer after continuous trastuzumab treatment: a case report and review of the literature // *Target Oncol.* – 2015. – Vol. 10, Issue 2. – P. 297-301.
- 48 Kurebayashi J., Kanomata N., Yamashita T. et al. Prognostic value of phosphorylated HER2 in HER2-positive breast cancer patients treated with adjuvant trastuzumab // *Breast Cancer.* – 2015. – Vol. 22, Issue 3. – P. 292-299.
- 49 Zardavas D., Tryfonidis K., Goulioti T. et al. Targeted adjuvant therapy in breast cancer // *Expert Review of Anticancer Therapy.* – 2016. – Vol. 16, Issue 12. – P. 1263-1275.
- 50 Von Minckwitz G., Procter M. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 122-131.
- 51 Ayres L.R., Campos M.S. de A. et al. Trastuzumab induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients attended in a tertiary hospital // *Int J Clin Pharm.* – 2015. – Vol. 37, Issue 2. – P. 365-372.
- 52 Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity // *Target Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 189-195.
- 53 Varricchi G., Ameri P. et al. Antineoplastic drug-induced cardiotoxicity: a redox perspective // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 167-1-167-29.
- 54 Ma J., Wang Y., Zheng D. et al. Rac1 signaling mediates doxorubicin-induced cardiotoxicity through both reactive oxygen species-dependent and -independent pathways // *Cardiovasc. Res.* – 2013. – Vol. 97, Issue 1. – P. 77-87.
- 55 Zhang X., Zhu Y., Dong S. et al. Role of oxidative stress in cardiotoxicity of antineoplastic drugs // *Life Sciences.* – 2019. – Vol. 232. – P. 116526.
- 56 Silva F.B., Romero W.G. et al. Effects of treatment with chemotherapy and/or tamoxifen on the biomarkers of cardiac injury and oxidative stress in women with breast cancer // *Medicine.* – 2017. – Vol. 96, Issue 47. – P. e8723-1-e8723-11.
- 57 Earl H.M., Vallier A.L., Dunn J. et al. Trastuzumab-associated cardiac events in the Persephone trial // *Br. J. Cancer.* – 2016. – Vol. 115. – P. 1462-1470.
- 58 Oun R., Moussa Y.E., Wheate N.J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists // *Dalton Trans.* – 2018. – Vol. 47. – P. 6645-6653.
- 59 Dugbartey G.J., Peppone L.J. et al. An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures // *Toxicology.* – 2016. – Vol. 371. – P. 58-66.
- 60 Alhowail A.H., Bloemer J., Pinky P.D. et al. Doxorubicin-induced neurotoxicity is associated with acute alterations in synaptic plasticity, apoptosis, and lipid peroxidation // *Toxicology Mechanisms and Methods.* – 2019. – Vol. 29, Issue 6. – P. 457-466.

61 Wu T., Harder B.G., Wong P.K. et al. Oxidative stress, mammospheres and rf2—new implication for breast cancer therapy? // *Mol Carcinog.* – 2015. – Vol. 54, Issue 11. – P. 1494-1502.

62 Lee C.-H., Huang C.-W. et al. Reactive oxygen species mediate the chemopreventive effects of syringin in breast cancer cells // *Phytomedicine.* – 2019. – Vol. 61. – P. 152844.

63 Mencialha A., Jacob V.V., Cecchini R. et al. Mapping Oxidative Changes in Breast Cancer: Understanding the Basic to Reach the Clinics // *Anticancer Research.* – 2014. – Vol. 34, Issue 3. – P. 1127-1140.

64 Hou J., Yun Y., Xue J. et al. Doxorubicin-induced normal breast epithelial cellular aging and its related breast cancer growth through mitochondrial autophagy and oxidative stress mitigated by ginsenoside Rh2 // *Phytotherapy Research.* – 2020. – Vol. 34, Issue 7. – P. 1659-1669.

65 Zafar S.M., Quarta A., Marradi M et al. Recent Developments in the Reduction of Oxidative Stress through Antioxidant Polymeric Formulations // *Pharmaceutics.* – 2019. – Vol. 11, Issue 10. – P. 505-1-505-19.

66 Didžiapetrienė J., Kazbarienė B. et al. Oxidant/Antioxidant Status of Breast Cancer Patients in Pre- and Post-Operative Periods // *Medicina.* – 2020. – Vol. 56, Issue 2. – P. 70-1-70-7.

67 Wu Z., Wang Ch., Huang M. et al. Naturally Occurring Sesquiterpene Lactone-Santonin, Exerts Anticancer Effects in Multi-Drug Resistant Breast Cancer Cells by Inducing Mitochondrial Mediated Apoptosis, Caspase Activation, Cell Cycle Arrest, and by Targeting Ras/Raf/MEK/ERK Signaling Pathway // *Med Sci Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 3676-3682.

68 Salazar-Gómez A., Ontiveros-Rodríguez J.C. The potential role of sesquiterpene lactones isolated from medicinal plants in the treatment of the metabolic syndrome – A review // *S Afr Bot.* – 2020. – Vol. 135. – P. 240-251.

69 Адекенов С.М. Перспективы применения оригинальных фитопрепаратов в клинике // *Инновационные технологии в медицине и фармации: сб. науч. тр.* – Караганда, 2008. – С. 19-24.

70 Адекенов С.М. Оригинальный препарат арглабин. Перспективы фармакологических исследований и применение в клинике // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2016. – Т. 5, №1. – С. 39-46

71 Csuk R., Heinold A., Siewert B. et al. Synthesis and biological evaluation of antitumor-active arglabin derivatives // *Arch Pharm (Weinheim).* – 2012. – Vol. 345, Issue 3. – P. 215-222

72 Фоменко Ю.М., Сирота В.Б. Эффективность применения арглабина в терапии больных злокачественными опухолями // *Медицина и экология.* – 2016. №4(81). – С. 38-46.

73 Adekenov S.M. Fitoterapia Chemical modification of arglabin and biological activity of its new derivatives // *Fitoterpia.* – 2016. – Vol. 110. – P. 196-205.

74 Zamani S., Emami S.A., Iranshahi M. Sesquiterpene fractions of Artemisia plants as potent inhibitors of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2

expression // *J Basic Med Sci.* – 2019. – Vol. 22, Issue 7. – P. 774-780.

75IvanescuB., Miron A., Corciova A. Sesquiterpene Lactones from *Artemisia* Genus: Biological Activities and Methods of Analysis // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 247685-1-247685-25.

76MolnárJ.,SzebeniG.J. et al. Investigation of the Antiproliferative Properties of Natural Sesquiterpenes from *Artemisia asiatica* and *Onopordum acanthium* on HL-60 Cells in Vitro // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17, Issue 2. – P. 83-1-83-10.

77LoneS.H., BhatK.A., KhurooM.A.Arglabin: From isolation to antitumor evaluation // *Chem Biol Interact.* – 2015. – Vol.240. – P. 180-198.

78Singh A., Kukreti R., Saso L. et al. Oxidative Stress: Role and Response of Short Guanine Tracts at Genomic Locations // *International Journal of Molecular Sciences.*– 2019. – Vol. 20, Issue 17. – P. 4258-1-4258-16.

79Salim S. Oxidative Stress and the Central Nervous System // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2016. – Vol. 360. – P. 201-205.

80Engedal N., Zerovnik E., Rudov A. et al. From oxidative stress damage to pathways, networks, and autophagy via microRNAs // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 4968321-1-4968321-16.

81ZhangJ., WangX., Vikash V. et al. ROS and ROS-mediated cellular signaling // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 4350965-1-4350965-20.

82Муравлёва Л.Е., Сирота В.Б. и др. Окислительный стресс при раке молочной железы // <https://s.science-education.ru/pdf/2019/1/28590.25.11.2021>.

83Sullivan L.B., Chandel N.S. Mitochondrial reactive oxygen species and cancer // *Cancer Metab.* – 2014. – Vol. 28, Issue 2. – P. 17-1-17-16.

84Lee J.D., Cai Q., Shu X.O. et al. The Role of Biomarkers of Oxidative Stress in Breast Cancer Risk and Prognosis: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature // *J Womens Health (Larchmt).* – 2017. – Vol. 26, Issue 5. – P. 467-482.

85Roy A., Sarker S., Upadhyay P. et al. Methylglyoxal at metronomic doses sensitizes breast cancer cells to doxorubicin and cisplatin causing synergistic induction of programmed cell death and inhibition of stemness // *Biochem Pharmacol.* – 2018. – Vol. 156. – P. 322-339.

86Kuo C-L., Chou H-Y., Chiu Y-C. Mitochondrial oxidative stress by Lon-PYCR1 maintains an immunosuppressive tumor microenvironment that promotes cancer progression and metastasis // *Cancer Lett.* – 2020. – Vol. 474. – P. 138-150.

87 Snezhkina A.V., Kudryavtseva A.V., Kardymon O.L. et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*– 2019. – Vol. 2019. – P. 6175804-1-6175804-26.

88Chatterjee A., Gupta S. The multifaceted role of glutathione S-transferases in cancer // *Cancer letters.*– 2018. – Vol. 433. – P. 33-42.

89Zuo L., Prather E.R., Stetskiy M. et al. Inflammatory and oxidative stress in human diseases: from molecular mechanisms to new treatments // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, Issue 18. – P. 4472-1-4472-34.

90Avolio R., Matassa D.S., Criscuolo D. et al. Modulation of mitochondrial metabolic reprogramming and oxidative stress to overcome chemoresistance in

cancer // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, Issue 1. – P. 135-1-135-21.

91Xu H., Li C., Mozziconacci O. et al. Xanthine oxidase-mediated oxidative stress promotes cancer cell-specific apoptosis // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2019. – Vol. 139. – P. 70-79.

92Lin Y.-H. MicroRNA Networks Modulate Oxidative Stress in Cancer // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, Issue 18. – P. 4497-1-4497-20.

93Mirończuk-Chodakowska I., Witkowska A.M., Zujko M.E. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body // *Adv. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 63, Issue 1. – P. 68-78.

94NikiE. Oxidative stress and antioxidants: Distress or eustress? // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2016. – Vol. 595. – P. 19-24.

95Gill J.G., Piskounova E., Morrison S.J. Cancer, Oxidative Stress, and Metastasis // *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. – 2016. – Vol. 81. – P. 163-175.

96Gebicka L., Krych-Madej J. The role of catalases in the prevention/promotion of oxidative stress // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2019. – Vol. 197. – P.110699.

97Liu Z., Zhou T., Ziegler A.C. et al. Oxidative Stress in Neuro-degenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 2525967-1-252967-16.

98Schieber M., Chandel N.S. ROS function in redox signaling and oxidative stress // *Curr. Biol.* – 2014. – Vol. 24. – P. R453-R462.

99Pasquali L., Pecori C., Lucchesi C. et al. Plasmatic oxidative stress biomarkers in multiple sclerosis: Relation with clinical and demographic characteristics // *Clin Biochem.* – 2015. – Vol. 48. – P. 19-23.

100Kattoor A.J., Pothineni N.V.K., Palagiri D. et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2017. – Vol. 19, Issue 11. – P. 32-42.

101YuZ., WangS., ZhangX. et al. Pterostilbene protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via suppressing oxidative/nitrative stress and inflammatory response // *Int. Immunopharmacol.* – 2017. – Vol. 43. – P. 7-15.

102FaridvandY., NozariS., AtashkhoeiS. et al. Amniotic membrane extracted proteins protect H9c2 cardiomyoblasts against hypoxia-induced apoptosis by modulating oxidative stress, *Biochem // Biophys. Res. Commun.* – 2018. – Vol. 503. – P. 1335-1341.

103Ameziane E., Hassani R., Buffet C. et al. Oxidative stress in thyroid carcinomas: biological and clinical significance // *Endocrine cancer*. – 2019. – Vol. 26, Issue 3. – P. R131-R143.

104Du H., Chen B., Jiao N.L. et al. Elevated Glutathione Peroxidase 2 Expression Promotes Cisplatin Resistance in Lung Adenocarcinoma. *Oxid Med Cell Longev.* – 2020. – Vol. 2020. – 7370157-1-7370157-10.

105Konaté M.M., Antony S., Doroshov J.H. Inhibiting the Activity of NADPH Oxidase in Cancer // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2020. – Vol. 33, Issue 6. – P. 435-454.

- 106MoloneyJ.N., Cotter T.G.ROS signalling in the biology of cancer // *Semin Cell Dev Biol.*– 2018. – Vol. 80. – P. 50-64.
- 107BarreraG., PizzimentiS., Daga M.et al. Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders // *Antioxidants.* – 2018. – Vol. 7, Issue 8. – P. 102-1-102-17.
- 108Eckl M.P., Bresgen N. Genotoxicity of lipid oxidation compounds // *Free Rad Bio Med.* – 2017. – Vol. 111. – P. 244-252.
- 109Günes M., Eryilmaz R. et al. Oxidant- antioxidant levels in patients with bladder tumors // *Aging Male.* – 2020. – Vol. 23, Issue 5. – P. 1176-1181.
- 110Sawicka E., Kratz E.M., Szymańska B. et al. Preliminary Study on Selected Markers of Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in Patients with Bladder Cancer // *Pathology & Oncology Research.* – 2020. – Vol. 26, Issue 2. – P. 821-831.
- 111Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: analytical and biological challenges // *Anal Biochem.* – 2017. – Vol. 524. – P. 13-30.
- 112Cobanoglu U., Demir H., Cebi A. et al. Lipid peroxidation, DNA damage and coenzyme Q10 in lung cancer patients-markers for risk assessment? // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1399-1403.
- 113Coughlin S.S. Oxidative stress, antioxidants, physical activity, and the prevention of breast cancer initiation and progression // *J Environ Health Sci.* – 2018. – Vol. 4, Issue 2. – P. 55-57.
- 114Gönenc A., Ozkan Y., Torun M. et al. Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients // *J Clin Pharm Ther.* – 2001. – Vol. 26, Issue 2. – P. 141-144.
- 115Kangari P., Zarnoosheh T., Golchin A.et al. Evaluation of enzymatic antioxidant and lipid peroxidation in newly diagnosed breast cancer patients in Iran // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2018. – Vol. 19, Issue 12. – P. 3511-3515.
- 116Sateesh R., RaoBitla A.R., Budugu S.R.et al. Oxidative stress in relation to obesity in breast cancer // *IndianJ Cancer.* – 2019. – Vol. 56, Issue 1. – P. 41-44.
- 117BarreraG. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy // *ISRN Oncology.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 137289-1-137289-29.
- 118Liu Q., Luo Q., Halim A. et al. Targeting lipid metabolism of cancer cells: a promising therapeutic strategy for cancer // *Cancer Lett.* – 2017. – Vol. 401. – P. 39-45.
- 119Lesiów M.K., Pietrzyk P., Kyzioł A. et al. Complexes of Cu (II) with Form A protein fragments of *Fusobacterium Nucleatum* increase oxidative stress and the level of malondialdehyde // *Chem Res Toxicol.* – 2019. – Vol. 32, Issue 11. – P. 2227-2237.
- 120Kaur J., Politis C., Jacobs R. Salivary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, malondialdehyde, vitamin C, and vitamin E in oral pre-cancer and cancer: diagnostic value and free radical mechanism of action // *Clinical Oral Investigations.* – 2016. – Vol. 20, Issue 2. – P. 315-319.

121Jang H.H. Regulation of Protein Degradation by Proteasomes in Cancer // *J Cancer Prev.* – 2018. – Vol. 23, Issue 4. – P. 153-161.

122Schieber M.S., Chandel N.S. ROS links glucose metabolism to breast cancer stem cell and EMT phenotype // *Cancer Cell.* – 2013. – Vol. 23, Issue 3. – P. 265-267.

123Cai J., Han T., Nie C. et al. Biomarkers of oxidation stress, inflammation, necrosis and apoptosis are associated with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 40. – P. 41-50.

124Sestili P., Brigotti M., Calcabrini C. et al. Deuterium Incorporation Protects Cells from Oxidative Damage // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 6528106-1-6528106-12.

125Rašić I. et al. The Relationship Between Serum Level of Malondialdehyde and Progression of Colorectal Cancer // *Acta Clinica Croatica.* – 2018. – Vol. 57, Issue 3. – P. 411-416.

126Halliwell B., Gutteridge J.M. *Free Radicals in Biology and Medicine.* – Ed. 5th. – Oxford: Oxford University Press, 2015. – 905 p.

127Alnajjar K.S., Sweasy J.B. A New Perspective on Oxidation of DNA Repair Proteins and Cancer // *DNA Repair.* – 2019. – Vol. 76. – P. 60-69.

128Colombo G., Clerici M., Giustarini D. et al. A central role for intermolecular di-tyrosine cross-linking of fibrinogen in high molecular weight advanced oxidation protein product (AOPP) formation // *Biochim Biophys Acta.* – 2015. – Vol. 1850, Issue 1. – P. 1-12.

129Deng Q., Bu C., Mo L. et al. Huang Gan Formula Eliminates the Oxidative Stress Effects of Advanced Oxidation Protein Products on the Divergent Regulation of the Expression of AGEs Receptors via the JAK2/STAT3 Pathway // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 4520916-1-4520916-10.

130Piwowar A. Advanced oxidation protein products. Part I. Mechanism of the formation, characteristics and property // *Pol Merkur Lekarski.* – 2010. – Vol. 28, Issue 164. – P. 166-169.

131Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Zingraff J, Jungers P and Descamps-Latscha B: Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 49: 1304-1313, 1996.

132Gangemi S., Allegra A., Aguenouz M. et al. Relationship between advanced oxidation protein products, advanced glycation end products, and S-nitrosylated proteins with biological risk and MDR-1 polymorphisms in patients affected by B-chronic lymphocytic leukemia // *Cancer Investig.* – 2012. – Vol. 30, Issue 1. – P. 20-26.

133Kiliç N., Taslipinar M.Y., Guney Y. et al. An Investigation into the Serum Thioredoxin, Superoxide Dismutase, Malondialdehyde, and Advanced Oxidation Protein Products in Patients with Breast Cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 4139-4143.

134Nayyar A.S., Khan M., Vijayalakshmi K.R. et al. Serum total protein, albumin and advanced oxidation protein products (AOPP)– implications in oral

squamous cell carcinoma // *Malays. J. Pathol.* – 2012. – Vol. 34. – P. 47-52.

135Ma Y., Zhang L., Rong S. et al. Relation between Gastric Cancer and Protein Oxidation, DNA Damage, and Lipid Peroxidation // *Oxidative Med. Cell. Longev.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 543760-1-543760-6.

136Zhu S.-Y., Zhuang J.-S. et al. Advanced oxidation protein products induce pre-osteoblast apoptosis through a nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent, mitogen-activated protein kinases-mediated intrinsic apoptosis pathway // *Aging Cell.* – 2018. – Vol. 17, Issue 4. – P. e12764-1-e12764-12.

137Xie F., Sun S., Xu A. et al. Advanced oxidation protein products induce intestine epithelial cell death through a redox-dependent, c-jun N-terminal kinase and poly (ADP-ribose) polymerase-1- mediated pathway // *Cell Death Dis.* – 2014. – Vol. 5, Issue 1. – P. e1006-1-e1006-11.

138Li H.Y., Hou F.F., Zhang X. et al. Advanced oxidation protein products accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model // *J Am Soc Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 528-538.

139Kaneda H., Taguchi J., Ogasawara K. et al. Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease // *Atherosclerosis.* – 2002. – Vol. 162, Issue 1. – P. 221-225.

140Selmecli L. Advanced oxidation protein products (AOPP): novel uremic toxins, or components of the non-enzymatic antioxidant system of the plasma proteome? // *Free Radical Research.* – 2011. – Vol. 45, Issue 10. – P. 1115-1123.

141Song Y., Liu J., Qiu Z. et al. Advanced oxidation protein products from the follicular microenvironment and their role in infertile women with endometriosis // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2017. – Vol. 15, Issue 1. – P. 479-486.

142Colombo G., Reggiani F. et al. Advanced oxidation protein products in nondiabetic end stage renal disease patients on maintenance haemodialysis // *Free Radical Research.* – 2019. – Vol. 53, Issue 11-12. – P. 1114-1124.

143Cao W., Hou F.F., Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease // *Kidney International Supplements.* – 2014. – Vol. 4, Issue 1. – P. 102-106.

144Sun S., Xie F., Xu X. et al. Advanced oxidation protein products induce S-phase arrest of hepatocytes via the ROS-dependent,  $\beta$ -catenin-CDK2-mediated pathway // *Redox Biology.* – 2018. – Vol. 14. – P. 338-353.

145Zhao Y., Zhang L., Ouyang X. et al. Advanced oxidation protein products play critical roles in liver diseases // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2019. – Vol. 5. – P. e13098.

146Giacomini I., Ragazzi E., Pasut G. et al. The Pentose Phosphate Pathway and Its Involvement in Cisplatin Resistance // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2020. – Vol. 21, Issue 3. – P. 937-1-937-10.

147Du H., Chen B., Jiao N-L. Elevated Glutathione Peroxidase 2 Expression Promotes Cisplatin Resistance in Lung Adenocarcinoma // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 7370157-1-7370157-10.

148Sena C.M., Matafome P., Crisostomo J. et al. Methylglyoxal promotes oxidative stress and endothelial dysfunction // *Pharmacol. Res.* – 2012. – Vol. 65. – P. 497-506.

149 Roy A., Ahir M., Bhattacharya S. et al. Induction of Mitochondrial Apoptotic Pathway in Triple Negative Breast Carcinoma Cells by Methylglyoxal via Generation of Reactive Oxygen Species // *Mol. Carcinog.* – 2017. – Vol. 56. – P. 2086-2103.

150 Hoque T.S., Hossain M.A., Mostofa M.G. et al. Tran, Methylglyoxal: An emerging signaling molecule in plant abiotic stress responses and tolerance // *Front. Plant Sci.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1341-1-1341-15.

151 Bellier J., Nokin M.-J., Lardé E. et al. Methylglyoxal, a potent inducer of AGEs, connects between diabetes and cancer // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2019. – Vol. 148. – P. 200-211.

152 Bhat S.A., Bhat W.F., Afsar M. et al. Modification of chickpea cystatin by reactive dicarbonyl species: Glycation, oxidation and aggregation // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* – 2018. – Vol. 650. – P. 103-115.

153 Allaman I., Belanger M., Magistretti P. Methylglyoxal, the dark side of glycolysis // *Front. Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 23-1-23-17.

154 Suh K.S., Chon S., Choi E.M. Limonene protects osteoblasts against methylglyoxal-derived adduct formation by regulating glyoxalase, oxidative stress, and mitochondrial function // *Chemico-Biological Interactions.* – 2017. – Vol. 278. – P. 15-21.

155 Islam S., Mir A.R., Abidi M. et al. Moinuddin. Methylglyoxal modified IgG generates autoimmune response in rheumatoid arthritis // *International Journal of Biological Macromolecules.* – 2018. – Vol. 118. – P. 15-23.

156 Nokin M.-J., Bellier J., Durieux F. et al. Methylglyoxal, a glycolysis metabolite, triggers metastasis through MEK/ERK/SMAD1 pathway activation in breast cancer // *Breast Cancer Research.* – 2019. – Vol. 21, Issue 1. – P. 11-1-11-16.

157 Bellahcène A., Nokin M.-J., Castronovo V. et al. Methylglyoxal-derived stress: An emerging biological factor involved in the onset and progression of cancer // *Seminars in Cancer Biology.* – 2018. – Vol. 49. – P. 64-74.

158 Ahmad S. et al. Genotoxicity and immunogenicity of DNA-advanced glycation end products formed by methylglyoxal and lysine in presence of Cu<sup>2+</sup> // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2011. – Vol. 407. – P. 568-574.

159 Li Z.-G. Methylglyoxal and glyoxalase system in plants: Old players, new concepts // *Bot. Rev.* – 2016. – Vol. 82, Issue 2. – P. 183-203.

160 Kaur C., Sharma S., Singla-Pareek S.L. et al., Methylglyoxal detoxification in plants: Role of glyoxalase pathway // *Indian J. Plant Physiol.* – 2016. – Vol. 21, Issue 4. – P. 377-390.

161 Paramita D., Wisnubroto J.D.P. Effect of methylglyoxal on reactive oxygen species, KI-67, and caspase-3 expression in MCF-7 cells // *Experimental and Molecular Pathology.* – 2018. – Vol. 105, Issue 1. – P. 76-80.

162 Ghosh A., Bera S., Ghosal S. et al. Differential inhibition/inactivation of mitochondrial complex I implicates its alteration in malignant cells // *Biochem.* – 2011. – Vol. 76, Issue 9. – P. 1051-1060.

163 Ghosh A., Bera S., Ray S. et al. Methylglyoxal Induces Mitochondria Dependent Apoptosis in Sarcoma // *Biochem.* – 2011. – Vol. 76. – P. 1164-1171.

164 Кушлинский Н.Е., Немцова М.В. Молекулярно-биологические

характеристики злокачественных новообразований // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, №1-2. – С. 5-15.

165Nokin M.-J., Durieux F., Peixoto P. et al. Methylglyoxal, a glycolysis side-product, induces Hsp90 glycation and YAP-mediated tumor growth and metastasis // *Elife*. – 2016. – Vol. 5. – P. e19375-1-e19375-27.

166ZhumakayevaS., MuravlyovaL., Sirota V. et al. The Reactive Carbonyl Derivatives of Proteins, Methylglyoxal, and Malondialdehyde in Blood of Women with Breast Cancer // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 9, Issue B. – P. 509-514.

167Ghosh S., Pal A., Ray M. Methylglyoxal in combination with 5-Fluorouracil elicits improved chemosensitivity in breast cancer through apoptosis and cell cycle inhibition // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 114. – P. 108855-1-108855-10.

168Kosmachevskaya O.V., Topunov A.F. Alternate and Additional Functions of Erythrocyte Hemoglobin // *Biochemistry*. – 2018. – Vol.83, Issue 12-13. – P. 1575-1593.

169Кузнецова Э.Э., Пивоваров Ю.И., Бабушкина И.В. и др. Влияние разных уровней мембраносвязанного гемоглобина на количественное содержание белков мембраны эритроцитов и их взаимосвязь у больных гипертонической болезнью // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2016. – №6-3. – С. 480-484.

170Anderson H.M., Turner J.C. Relation of hemoglobin to the red cell membrane // *J. Clin. Invest.* – 1960. – Vol. 39, Issue 1. – P. 1-7.

171Gardner P.R. Nitric oxide dioxygenase function and mechanism of flavohemoglobin, hemoglobin, myoglobin and their associated reductases // *J. Inorg. Biochem.* – 2005. – Vol. 99. – P. 247-266.

172Пивоваров Ю.И., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. и др. Уровень мембраносвязанного гемоглобина и белки мембраны эритроцитов у больных гипертонической болезнью, осложненной метаболическим синдромом // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2016. – Т. 1, №4(110). – С. 61-67.

173Badior K.E., Casey J.R. Molecular mechanism for the red blood cell senescence clock // *IUBMB Life*. – 2018. – Vol. 70, Issue 1. – P. 32-40.

174Pantaleo, A., Ferru, E., Pau, M. C. et al. Band 3 erythrocyte membrane protein acts as redox stress sensor leading to its phosphorylation by p72Syk // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 6051093-1-6051093-11.

175 МуравлёваЛ.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. и др. Мембраносвязанный гемоглобин в норме и при патологических состояниях // *Медицина и экология*. – 2020. – №1(94). – С.58-63.

176Zhao H., French J.B., Fang Y. et al. The purinosome, a multi- protein complex involved in the de novo biosynthesis of purines in humans // *Chem Commun (Camb)*. – 2013. – Vol. 49. – P. 4444-4452.

177Barrera G., Pizzimenti S., Ciamporcerо E.S. et al. Role of 4-hydroxynonenal-protein adducts in human diseases// *Antioxid Redox Signal*. – 2015. – Vol. 22, Issue 18. – P. 1681-1702.

- 178Kyoung M., Russell S.J., Kohnhorst L.C. et al. Dynamic architecture of the purinosome involved in human de novo purine biosynthesis // *Biochemistry*. – 2015. – Vol. 54. – P. 870-880.
- 179Chan C.Y., Zhao H., Pugh R.J. et al. Purinosome formation as a function of the cell cycle // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2015. – Vol. 112. – P. 1368-1373.
- 180French J.B., Zhao H., An S.O. et al. Hsp70/ Hsp90 chaperone machinery is involved in the assembly of the purinosome // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2013. – Vol. 110. – P. 2528-2533.
- 181Pedley A.M., Benkovic S.J. A New View into the Regulation of Purine Metabolism: The Purinosome// *Trends Biochem. Sci.* – 2017.– Vol. 42.– P. 141-154.
- 182Veyrat-DurebexCh., BrisC., CodronPh. Et al. Metabo-lipidomics of Fibroblasts and Mitochondrial-Endoplasmic Reticulum Extracts from ALS Patients Shows Alterations in Purine, Pyrimidine, Energetic, and Phospholipid Metabolisms // *Molecular Neurobiology*. – 2019. – Vol. 56, Issue 8. – P. 5780-5791.
- 183Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M. et al. Xanthine Oxidoreductase-Derived Reactive Species: physiological and pathological effects // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2016. – Vol. 2016.– P. 3527579-1-3527579-10.
- 184Singh A., Kukreti R. et al. A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, Issue 8. – P. 1583-1-1583-19.
- 185Poetsch A.R. The genomics of oxidative DNA damage, repair, and resulting mutagenesis // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. – 2020. – Vol. 18, - P. 207-219.
- 186ChitrakarI., Kim-HolzzapfelD.M., ZhouW. et al. Higher order structures in purine and pyrimidine metabolism // *J Struct Biol*. – 2017. – Vol. 197, Issue 3. – P. 354-364.
- 187Gryszczyńska B., Formanowicz D., Budzyń M et al. Advanced Oxidation Protein Products and Carbonylated Proteins as Biomarkers of Oxidative Stress in Selected Atherosclerosis-Mediated Diseases // *Biomed Res Int*. – 2017.– Vol. 2017. – P. 4975264-1-497264-10.
- 188Levine R.L., Williams J.A., Stadtman E.R. et al. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins // *Methods Enzymol*. – 1994.– Vol. 233.– P. 346-357.
- 189Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillère-Blandin C. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia // *Kidney International*. – 1996. – Vol. 49, Issue 5. – P. 1304-1313.
- 190Allaman I., Gavillet M., Bélanger M. et al. Amyloid-beta aggregates cause alterations of astrocytic metabolic phenotype: impact on neuronal viability// *J Neurosci*. – 2010.– Vol. 30, Issue 9.– P. 3326-3338.
- 191HusnaA.H., RamadhaniE.A., Eva D.T. et al. The Role Formation of Methylglyoxal, Carbonyl Compound, Hydrogen Peroxide and Advance Oxidation Protein Product Induced Cadmium in Ovarian Rat // *International Journal of Chemical Engineering and Applications*. – 2014.– Vol. 5, Issue 4. – P. 319-323.
- 192Ayala A., Muñoz M.F., Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production,

Metabo- lism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal // Ox- idative Medicine and Cellular Longevity.– 2014. – Vol. 2014. – P. 360438-1-360438-42.

193ГончаренкоМ.С., ЛатыповаА.М. МетодоценкиПОЛ // Лабораторноедело. – 1985.– №1.–С. 63-69.

194КоробейниковаЗ.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой //Лаб. дело. – 1989. –№7. – С. 8-10.

195Welbourn E.M., Wilson M.T., Yusof A. et al. The mech- anism of formation, structure and physiological relevance of covalent hemoglobin at- tachment to the erythrocyte membrane // Free Radic Biol Med. – 2017. – Vol. 103. – P. 95-106.

196Тохтамысова З.С., Биржанова Р.Х. О мембраносвязанном гемоглобине // Биофизика. – 1990.– Т. 35, №6. – С. 1019-1020.

197Орешников Е.В., Орешникова С.Ф. Пурины крови и ликвора у беременных // Анестезиология и реаниматология.– 2015. –№4. – С. 29-33.

198ГланцС. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

199Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных двух парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии// Наука и здравоохранение. – 2016. – №3. – С. 5-25.

200Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела Уоллиса // Экология человека. – 2014.– №6.– С. 55-58.

201BrattD., JethvaKh., PatelS. et al.Roleofoxidativestressinbreastcancer //Pharmacyandpharmaceuticalsciences. – 2016. – Vol. 5, Issue 11. – P. 366-379.

202Chakraborty S., Karmakar K., Chakravorty D. Cells producing their own nemesis: understanding methylglyoxal metabolism // IUBMB Life. – 2014.– Vol. 66, Issue 10. – P. 667-678.

203Nokin M., Bellier J., Durieux F. et al. Methylglyoxal, a glycolysis metabolite, triggers metastasis through MEK/ERK/SMAD1 pathway activation in breast cancer // Breast Cancer Res.– 2019. – Vol. 21.– P. 11-1-11-16.

204Prestes A.S., Dos Santos M.M., Ecker A. et al. Evaluation of methylglyoxal toxicity in human eryth- rocytes, leukocytes and platelets // Toxicol Mech Methods. – 2017. – Vol. 27, Issue 4. – P. 307-317.

205Madian A.G., Myracle A.D., Diaz-Maldonado N. et al. Differential carbonylation of proteins as a function of in vivo oxidative stress // J Proteome Res. – 2011. – Vol. 10, Issue 9. – P. 3959-397230.

206LangF., Lang E., Föller M. Physiology and Pathophysiol- ogy of Eryptosis // Transfus Med Hemother. – 2012. – Vol. 39, Issue 5. – P. 308-314.

207Космачевская О.В., Топунов А.Ф. Гемоглобин как носитель биологического сигнала // Информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: матер. междунар. конф.(ИТ 2018). – Гурзуф, 2018 – С. 159-163.

208McMillan D.C., Powell C.L., Bowman Z.S. et al. Lipids versus proteins as major targets of pro-oxidant, direct-acting hemolytic agents // Toxicological Sciences. – 2005. – Vol. 88. – P. 274-283.

209Allaman I., Gavillet M. et al. Modulation of astrocytic metabolic phenotype by proinflammatory cytokines // Comparative Study.– 2008. – Vol. 56, Issue 9. – P. 975-989.

# ПРИЛОЖЕНИЕ А

## Авторское свидетельство

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

**ҚУӘЛІК**  
2020 жылғы «22» қыркүйек № 12094

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):  
ЖУМАЛТІБЕВА ВЕРА АЛЕКСАНДРОВНА, ЖУМАҚАЕВА САБИНА САКЕНҚЫЗЫ, КАБИЛЛИНА  
НАЙЛЯ АМИРБЕКОВНА, СПРОТА ВАЛЕНТИНА БРОНИСЛАВОВНА

Авторлық құқық объектісі: ҒЫЛЫМИ ТУЫНЫ

Объектінің атауы: ВЛИЯНИЕ АТЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С АРГЛАБИНОМ НА  
ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В КРОВИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Объектіні жасаған күні: 18.09.2020





Құжат түпнұсқасының <http://www.kazpatent.kz/> сайтының  
"Авторлық құқық" бөлімінде сәйкестігі болсады. <http://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <http://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП Куантыров Е.С.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ  
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2020 жылғы «22» қыркүйек № 12097

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):  
ЖУМАШЕВА ВЕРА АЛЕКСАНДРОВНА, ЖУМАҚАЕВА САБИНА САКЕНҚЫЗЫ, КАБИЛДИНА  
НАЙЛЯ АМІРБЕКОВНА, СПРОТА ВАЛЕНТИНА БРОНИСЛАВОВНА

Авторлық құқық объектісі: ҒЫЛЫМИ ТУЫНЫ

Объектінің атауы: Влияние адьювантной полихимиотерапии с Арглабином на показатели пуринового  
обмена в крови при раке молочной железы

Объектіні жасаған күні: 18.09.2020



Құжат түңдүсіарығын <http://www.kazpatent.kz/> сайтының  
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <http://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)  
в разделе «Авторское право» <http://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Куантыров Е.С.

# ПРИЛОЖЕНИЕ Б

## Акты внедрения

Ф КГМУ 7-06/02  
ПП КГМУ 7/02

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научной работе КГМУ  
*А. А. Турмухамбетов* Турмухамбетова А. А.

« 10 » 12 2021 г.

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы  
Кафедра онкологии и лучевой диагностики, химиотерапевтическое отделение МБ №3 г. Караганды

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения Применение адъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы по схеме АС+Арглабин.

Форма внедрения: Применение адъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы по схеме АС+Арглабин.

Работа включена из: Предложение кафедры онкологии и лучевой терапии и кафедры биохимии НАУ «МУК»

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,

внедрения в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: Применение адъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы по схеме АС+Арглабин в сравнении с режимом АС.

(внедрения метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом

учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель Сирота В. Б., Муравлева Л.Е., Омарова И.М., Кабилдина Н.А., Дороган Д.Д., Жумакаева С.С.

Эффективность внедрения: При проведении адъювантной химиотерапии включение арглабина в схему АС статистически значительно повышает безрецидивную выживаемость. Одно- и двухгодичная безрецидивная выживаемость группы больных, получавших адъювантную химиотерапию по схеме АС+арглабин, составила 100%, трехлетняя (96,5±2,9)% (Cox's F-Test (4,4)=1,0103 при p=0,49615).

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Схема АПХТ АС + Арглабин рекомендована в клиническую практику у больных раком молочной железы.

Сроки внедрения в течение 2019-2021 гг.

Председатель комиссии  
Члены (ответственные за внедрение)

Исполнитель



*М. Д. Жумакаев*  
*В. Б. Сирота*  
*Л. Е. Муравлева*  
*И. М. Омарова*  
*Н. А. Кабилдина*  
*Д. Д. Дороган*  
*С. С. Жумакаева*

Ф КГМУ 7-06/02  
ПП КГМУ 7/02

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научной работе КГМУ  
*А. А. Турмухамбетов* Турмухамбетова А. А.

« 10 » 12 2021 г.

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы

Кафедра онкологии и лучевой диагностики, химиотерапевтическое отделение МБ №3 г. Караганды

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения Определение токсичности разных режимов адъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы.

Форма внедрения: Определение у больных раком молочной железы токсичности разных режимов адъювантной химиотерапии, проводимых по схеме АС и АС+Арглабин.

Работа включена из: Предложение кафедры онкологии и лучевой терапии и кафедры биохимии НАУ «МУК»

планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов,

внедрения в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций,

журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: Определение у больных раком молочной железы токсичности разных режимов адъювантной химиотерапии, проводимых по схеме АС и АС+Арглабин.

(внедрения метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом

учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель Сирота В. Б., [Муравлева Л.Е.], Омарова И.М., Кабилдина Н.А., Дороган Д.Д., Жумакаева С.С.

Эффективность внедрения: Статистически значим показатель отсутствия токсичности на гемоглобин, который составил в группе больных, получавших АПХТ по схеме АС, (84,4±6,42)% против (93,1±4,7)% в группе пациенток, получавших АС+Арглабин. Статистически значим показатель анемии I степени выше у больных группы контроля: (15,6±6,42)% у пациенток с ПХТ АС и (6,9±4,7)% у пациенток с ПХТ по схеме АС+Арглабин. АПХТ АС+Арглабин способствует снижению показателя лейкопении крови на 25,5% (68,97±8,6%) по сравнению с группой пациентов, получавших АПХТ по схеме АС (43,75±8,8%); снижению лейкопении I степени в 2,7 раз (с 28,13±7,95% до 10,34±5,7%, p<0,05); снижению лейкопении II степени в 2 раза (с 28,13±7,95% до 13,79±6,4%); снижению гранулоцитопении II степени в 3,9 раз (с 28,13±7,95% до 7,14±4,9%, p<0,05).

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Схема АПХТ АС + Арглабин рекомендована в клиническую практику у больных раком молочной железы.

Сроки внедрения в течение 2019-2021 гг.

Председатель комиссии  
Члены (ответственные за внедрение)

Исполнитель



*Жумакаев*  
М. Д. Жумакаев  
*Сирота*  
В. Б. Сирота  
*Муравлева*  
Л.Е. Муравлева  
*Омарова*  
И.М. Омарова  
*Кабилдина*  
Н.А. Кабилдина  
*Дороган*  
Д.Д. Дороган  
*Жумакаева*  
С.С. Жумакаева

