

# АКТИВАЦИЯ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И ОБМЕН ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ С МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*В. Т. Долгих, Я. А. Корчагина, О. В. Корпачева, А. Н. Золотов, Н. И. Таран*

С целью выявления взаимосвязи изменений между интенсивностью генерации активных форм кислорода и концентрацией ферроионов у детей с медуллобластомой головного мозга определяли интенсивность процессов свободно-радикального окисления в динамике химиолучевой терапии. Обследовано и пролечено 40 детей с диагнозом медуллобластома мозжечка, контрольная группа включала 20 здоровых детей. Активность процессов свободнорадикального окисления в сыворотке крови и моче у больных медуллобластомой головного мозга во время стандартной химиолучевой терапии увеличивалась на 20–40 % по сравнению с показателями здоровых детей. По мере увеличения длительности химиолучевой терапии нарастала активность прооксидантов, что сопровождалось значительным уменьшением содержания веществ, участвующих в транспорте и обезвреживании ферроионов.

**Ключевые слова:** медуллобластома головного мозга, свободно-радикальное окисление, ионы железа.

## ВВЕДЕНИЕ

Медуллобластома – это наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль головного мозга у детей, в то время как у взрослых медуллобластомы возникают относительно редко и составляют не более 4 % от всех первичных опухолей головного мозга [1–2]. На настоящее время частота медуллобластомы составляет 0,5–0,7 случаев на 100 тысяч детей в возрасте до 15 лет, причем доминирует интратенториальная локализация опухолей, которые в 65 % случаев поражают структуры задней черепной ямки. Медуллобластома – опухоль с высокой вероятностью к лептоменингеальному распространению. Высокая степень злокачественности и агрессивности опухолей головного мозга у детей приводит к необходимости использования

трехкомпонентного подхода в противоопухолевой терапии. Субтотальное удаление новообразования, длительная лучевая и химиотерапия негативно сказываются на общем состоянии и развитии детского организма. Многокомпонентные схемы терапии медуллобластомы позволили достичь уровня десятилетней выживаемости детей без метастазов до 80 % [3]. Среди патогенетических факторов риска развития злокачественных новообразований важная роль принадлежит нарушению равновесия в системе свободно-радикального перекисного окисления липидов [4–5]. При нарушении равновесия между окислительными и антиокислительными процессами выявляется избыточное накопление свободных радикалов, поврежда-

## PROCESSES ACTIVATION OF FREE-RADICAL OXIDATION AND IRON METABOLISM IN CHILDREN WITH MEDULLOBLASTOMA BRAIN TUMOR

*V. T. Dolgikh, Ya. A. Korchagina, O. V. Korpacheva, A. N. Zolotov, N. I. Taran*

In the prospect to identify the relationship of changes between the intensity of the generation of reactive oxygen intermediates and the concentration of ferric-ions in children with medulloblastoma brain tumor, the intensity of free-radical oxidation during chemoradiotherapy was determined. There were examined and treated 40 children with a diagnosis of cerebellar medulloblastoma. The control group included 20 healthy children. Activity of free-radical oxidation processes in blood serum and urine in patients with medulloblastoma during standard chemoradiotherapy increased by 20–40 % compared with healthy children. With the increase of the chemoradiotherapy duration, pro-oxidant activity also increased, which was accompanied by a significant decrease in the content of substances involved in transport and neutralization of ferric-ions.

**Keywords:** medulloblastoma, free-radical oxidation, ferric-ions.

ющих нуклеиновые кислоты, нарушающих регуляцию клеточной пролиферации и апоптоза, что имеет место и в опухолевой трансформации клеток, и в опухолевой прогрессии.

**Цель работы** – на основании комплексной оценки статуса ферментной системы свободно-радикального окисления, уровня трансферрина и ферритина в сыворотке крови выявить взаимосвязь изменений между интенсивностью генерации активных форм кислорода и концентрацией ферроионов у детей с медуллобластомой головного мозга в динамике химиолучевой терапии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано и пролечено 40 детей с диагнозом медуллобластома мозжечка (I группа). Диагноз выставлялся на основании анамнеза, магнитно-резонансной и компьютерной томографии, гистологического исследования биоптата, полученного во время оперативного вмешательства. Объемные образования мозжечка, послужившие поводом для обращения за медицинской помощью, у детей были выявлены впервые. Проведенное исследование носило характер открытого, одноцентрового, рандомизированного, контролируемого, проспективного, продленного. Контрольная группа включала 20 здоровых детей (II группа). На 20–25-й день после оперативного удаления опухоли у детей проводили химиолучевое лечение (согласно протоколу М-2000, разработанному ФГУ «ФНКЦ ДГОИ» совместно с ИНХ им. акад. Н. Н. Бурденко). При обследовании детей установлено, что в 85 % случаев опухоль локализовалась в черве мозжечка, в 5 % случаев – в левом полушарии, в 10 % случаев – в правом. Максимальная длительность наблюдения за пациентами составляла 2 года. В качестве двух контрольных точек были выбраны 14-й день послеоперационного периода (соответствует периоду повторной госпитализации в отделение химиотерапии после оперативного вмешательства) и 60-й день химиолучевой терапии (соответствует окончанию первого этапа химиолучевой терапии). Спектр обследования предусматривал сбор анамнеза, общий осмотр, оценку функций мозжечка, ультразвуковое исследование структур черепа и головного мозга и магнитно-резонансную и компьютерную томографию. Лабораторное обследование включало развернутый анализ крови, общий анализ мочи, цитологическое исследование ликвора, определение интенсивности свободно-радикального окисления, определение электролитов крови и параметров системы гемостаза. С целью диагностики

экстракраниальной локализации метастазов выполняли рентгенографию грудной клетки, УЗИ брюшной полости, оценивали миелограмму, осуществляли контроль антропометрических показателей, при необходимости – консультации смежных специалистов. Интенсивности процессов свободно-радикального окисления осуществляли с помощью анализа параметров хемилюминесценции. Регистрацию хемилюминесценции цельной крови, усиленную раствором люминола, осуществляли с помощью аппарата «Хемилюминомер-003» с компьютерным обеспечением и выводом хемилюминограмм на принтер [6]. Таким образом, изучая показатели хемилюминесценции сыворотки и мочи, можно помимо определения интенсивности процессов свободно-радикального окисления также косвенно судить и об уровне воспалительного процесса, интоксикации, соотношении про- и противовоспалительных медиаторов, интенсивности некротических процессов в органах и тканях. Одновременно с исследованием интенсивности процессов свободно-радикального окисления в жидких средах организма определяли содержание сывороточного железа, трансферрина и ферритина в сыворотке крови. Полученные результаты обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа с использованием программ «Statistica 6.1». Для расчета достоверности различий между независимыми группами применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95 %.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети при поступлении в стационар находились в удовлетворительном состоянии и не имели статистически значимых отличий по показателям интенсивности окислительно-восстановительных процессов крови по сравнению с группой контроля (табл. 1). Однако через 30 дней от начала химиотерапии выявлялся существенный сдвиг в динамическом равновесии про- и антиоксидантов: отмечалось снижение емкости антиоксидантной системы, что проявлялось более чем двукратным увеличением спонтанной светимости на фоне сохраненных в пределах контрольных значений вспышки. О доминировании прооксидантной системы над антиоксидантной свидетельствовало и увеличение светосуммы на 42,3 % по отношению к исходному значению.

Таблица 1

**Параметры хемилюминесценции сыворотки крови у детей с медуллобластомой головного мозга при проведении стандартной химиолучевой терапии (Me, LQ; HQ)**

Показатель	Группа	Группа I, n = 40			Группа II, n = 20
		до лечения	30-й день терапии	60-й день терапии	
Светосумма, усл. ед. × мин		1,56 (0,86; 1,21)	2,22 <sup>^</sup> » (2,08; 3,51)	1,98 <sup>^</sup> » (1,26; 3,26)	1,12 (0,84; 1,20)
Спонтанная светимость, усл. ед.		0,23 (0,16; 0,42)	0,54 <sup>^</sup> » (0,49; 0,79)	0,29 <sup>*</sup> » (0,16; 0,33)	0,10 (0,08; 0,18)

Вспышка, усл. ед.	1,09 (0,45; 1,22)	1,12 (1,03; 1,41)	1,14 (1,07; 1,55)	0,92 (0,88; 1,05)
Максимальная светимость, усл. ед.	0,99 (0,38; 1,04)	1,26 <sup>^</sup> » (1,14; 1,83)	0,85* (0,56; 1,01)	0,90 (0,45; 0,95)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между параметрами в процессе лечения и после лечения; <sup>^</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к параметрам до лечения; » –  $p < 0,05$  по отношению к контролю (группе II).

В ходе исследования выявлено существенное повышение интенсивности процессов свободно-радикального окисления у детей с медуллобластомой головного мозга в динамике проводимой терапии. Основным фактором активизации оксидативных процессов являлось преобладание прооксидантов над антиоксидантами, в том числе благодаря выявленному нами ранее существенному нарушению транспорта и депонирования ионов трехвалентного железа [7–8]. Характерной особенностью этих нарушений была тенденция к снижению показателей интенсивности оксидативных процессов к окончанию терапии. Как известно, большинство патологических процессов связано с нарушением образования и утилизации свободных радикалов [9–10]. Высокая реакционная способность свободных радикалов, с одной стороны, делает их чрезвычайно токсичными, с другой – нельзя недооценивать роль активных форм кислорода в защите высших организмов от инфекций [11]. Анализируя активность процессов свободно-радикального окисления крови в обеих исследуемых группах было отмечено повышение интенсивности процессов свободно-радикального окисле-

ния, однако в группе пациентов с медуллобластомой интенсивность этих процессов оказалась существенно выше контроля. По-видимому, данный факт связан с нарушением функций печени, в связи с чем обезвреживается меньшее количество свободных радикалов [4, 7–9]. На основании показателей железоиндуцированной светимости мочи получены данные, отражающие динамику изменений хемилюминесценции крови.

Аналогично показателям хемилюминесценции сыворотки крови параметры железоиндуцированной светимости мочи до химиотерапии были также полностью сопоставимы с группой контроля (табл. 2). Это свидетельствует о том, что экскреторная функция почек и участие их в регулировании pH крови, ионного обмена и процессов свободно-радикального окисления на момент госпитализации были в компенсированном состоянии. Согласно динамическим наблюдениям, к 30-му дню терапии все показатели хемилюминесценции мочи увеличились практически в 2 раза, что свидетельствовало о сохраненной экскреторной функции почек и чрезмерном количестве активных форм кислорода в сыворотке крови, а также в почечной ткани.

Таблица 2

**Показатели хемилюминесценции мочи у детей с медуллобластомой головного мозга в динамике проведения стандартной химиолучевой терапии (Me, LQ; HQ)**

Показатель	Группа	Группа I, n = 40			Группа II, n = 20
		до лечения	30-й день терапии	60-й день терапии	
Светосумма, усл. ед. × мин		1,40 (0,83; 1,65)	3,0 <sup>^</sup> » (2,73; 3,80)	2,36» (1,96; 3,54)	1,35 (0,80; 1,50)
Спонтанная светимость, усл. ед.		0,24 (0,14; 0,30)	0,57 <sup>^</sup> » (0,46; 0,77)	0,43» (0,38; 0,64)	0,25 (0,18; 0,27)
Вспышка, усл. ед.		0,43 (0,24; 0,51)	0,75 <sup>^</sup> » (0,62; 1,10)	0,52 (0,34; 0,88)	0,44 (0,36; 0,52)
Максимальная светимость, усл. ед.		0,62 (0,38; 0,84)	1,35 <sup>^</sup> » (1,25; 3,58)	0,94 (0,54; 1,53)	0,58 (0,43; 0,64)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между параметрами в процессе лечения и после лечения; <sup>^</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к параметрам до лечения; » –  $p < 0,05$  по отношению к контролю (группе II).

Таким образом, в ходе исследования выявлено существенное повышение интенсивности процессов свободно-радикального окисления у детей с медуллобластомой головного мозга в динамике проводимой терапии. Основным фактором активизации оксидативных процессов являлось преобладание прооксидантов над антиоксидантами, в том числе благодаря существенному нарушению транспорта и депонирования ионов трехвалентного железа [7–8, 10]. Характерной особенностью выявленных нарушений была

тенденция к снижению показателей интенсивности оксидативных процессов к окончанию терапии.

Интенсификация процессов свободно-радикального окисления имеет многофакторную природу, включая негативное влияние нарушенного обмена железа на усиление продукции и токсического воздействия активных форм кислорода (табл. 3). Так, уже на 30-й день стандартной химиолучевой терапии уровень сывороточного железа достоверно уменьшался на 22,5 % относительно исходного, а к 60-м суткам

наблюдалось увеличение этого показателя на 78,7 % от контрольных значений. На наш взгляд, снижение уровня сывороточного железа могло быть связано с рядом факторов. Во-первых, уменьшением синтетической активности печени как основного поставщика белковых субстанций, участвующих в транспортиров-

ке и хранении ионов железа. Во-вторых, значительным уменьшением поступления экзогенного железа с пищей из-за диетических особенностей и диспепсических явлений. В-третьих, деструкцией энтероцитов и, следовательно, ослаблением всасывания ионов железа в кишечнике.

Таблица 3

**Параметры обмена железа у детей с медуллобластомой головного мозга при проведении химиолучевой терапии (Me, LQ; HQ)**

Показатель	Группа	Группа I, n = 40			Группа II, n = 20
		до лечения	30-й день терапии	60-й день терапии	
Железо сывороточное, мкмоль/л		20,0 (18,8; 23,3)	15,5 <sup>Λ</sup> » (13,0; 17,0)	18,5*» (16,8; 21,3)	23,5 (21,8; 25,0)
Трансферрин, г/л		2,75 (2,36; 3,22)	2,21 (2,01; 2,33)	2,01 <sup>Λ</sup> » (1,89; 2,14)	2,95 (2,66; 3,35)
Ферритин, мкг/л		80,5 (64,0; 97,3)	72,88» (54,2; 75,4)	71,37» (56,12; 75,02)	84,1 (76,2; 90,4)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между параметрами в процессе лечения и после лечения; <sup>Λ</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к параметрам до лечения; » –  $p < 0,05$  по отношению к контролю (группе II).

Имеющиеся у онкологических больных признаки недостаточности печени и уменьшение ее белоксинтетической активности [5, 7–8] негативно сказались в нашем исследовании и на концентрации трансферрина и ферритина в крови. Оба вещества в основе своей имеют белковую природу [9–11]. Особенностью ферритина является то, что он помимо печени (главный источник) синтезируется также в селезенке, костном мозге, миокарде, легких, почках и щитовидной железе. Уменьшение концентрации обоих веществ прогрессировало по мере увеличения длительности проводимой терапии. Если к 30-му дню снижение концентрации трансферрина и ферритина по отношению к исходному уровню составило 19,6 % и 9,5 % соответственно, то к моменту окончания терапии это уменьшение составило уже 26,9 % и 11,3 %. Очевидно, снижение белоксинтетической функции печени имело распространенный характер и касалось также числе синтеза ферритина и трансферрина. На основании литературных данных можно предположить, что ключевыми моментами снижения белоксинтетической активности печени являлись по меньшей мере три фактора [5, 7–8, 10]:

1) снижение поступления необходимых субстратов для синтеза белков;

2) гепатотропное действие используемых лекарственных средств и образуемых в организме токсинов, при этом повреждение печени вследствие комплексного воздействия патогенных факторов, недостаточность макро- и микроэлементов и опухолевая интоксикация формируют порочный круг, каждый из элементов которого стимулирует механизмы, вызвавшие его образование [12];

3) общий энергодефицит, связанный с метаболической перестройкой организма и диспепсическими явлениями, обуславливающими уменьшение интенсивности энергозатратных процессов.

Вследствие существенного снижения печенью синтеза ферритина и трансферрина в организме больных значительно уменьшается транспорт Fe<sup>3+</sup> из сыворотки в клеточные структуры для использования в химических реакциях и депонирования, а это, в свою очередь, приводит к лавинообразному накоплению свободных токсичных ферроионов и интенсификации процессов свободно-радикального окисления [1–2, 13].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования был выявлен ряд метаболических особенностей, наблюдаемых в динамике у детей с медуллобластомой головного мозга, подвергнутых стандартной химиолучевой терапии. Так, на основании ряда биофизических и биохимических показателей крови и мочи была констатирована парциальная функциональная недостаточность антиоксидантной системы, признаки парциальной печеночной и почечной недостаточности. Необходимо обратить внимание на тот факт, что результатом преобладания активности прооксидантов над антиоксидантами является формирование порочного круга деструкции печеночных и почечных структур, которые страдают исходно вследствие химиолучевой терапии. Существенным элементом в формировании и прогрессировании данного порочного круга является нарушенный обмен железа, который, с одной стороны, развивается из-за высвобождения ферроионов, с другой – из-за угнетения механизмов транспорта и обезвреживания ионов железа. Учитывая, что существует множество критериев мониторинга состояния обмена железа и терапевтических манипуляций по контролю концентрации железа в крови, на наш взгляд, раскрытие роли ионов железа в возникновении и прогрессировании патогенных факторов у больных медуллобластомой головного мозга при проведении стандартной схемы химиолучевой терапии должно иметь существенный практический клинический интерес.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ang C., Hauerstock D., Guiton M. C., Kasymjanova G., Roberge D., Kavan P., Muanza T. Characteristics and outcomes of medulloblastoma in adults // *Pediatr Blood Cancer*. 2008. № 51. P. 603–607.
2. Wu X., Northcott P. A., Croul S., Taylor M. D. Mouse models of medulloblastoma // *Chinese Journal of Cancer*. 2011. Vol. 7. № 30. P. 442–448.
3. Медведева О. А., Горелышев С. К., Мазеркина Н. А. Диагностика и хирургическое лечение медуллобластом у детей // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2015. № 4. С. 50–70.
4. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. С., Шалашная Е. В., Неродо Е. А. Интенсивность окислительных процессов и состояние антиоксидантной системы в крови больных раком вувльвы с различной длительностью ремиссии // *Международ. журн. приклад. и фундамент. исслед.* 2014. Т. 3. № 4. С. 53–56.
5. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. С., Внуков В. В., Шалашная Е. В., Нескубина И. В., Немашкалова Л. А., Максимова Н. А., Сергеева М. М. Интенсивность хемолюминесценции, состояние антиоксидантной системы и окислительная модификация белков плазмы крови при развитии рака яичников // *Сибир. онколог. журн.* 2013. Т. 2. № 4. С. 45–49.
6. Фархутдинов Р. Р., Лиховских В. А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа, 1998. 90 с.
7. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Ушакова Н. Д., Качесова П. С., Внуков В. В., Шалашная Е. В. Влияние лечебного плазмафереза в комплексе неоадьювантной полихимиотерапии на окислительный метаболизм эритроцитов и состояние их мембран у больных распространенным раком яичников // *Международ. журн. приклад. и фундамент. исслед.* 2014. Т. 3. № 9. С. 27–31.
8. Corcoran A., Del. Maestro R. F. Testing the “Go or Grow” hypothesis in human medulloblastoma cell lines in two and three dimentions // *Neurosurgery*. 2003. № 53. P. 174–183.
9. Вальков М. Ю., Дяченко А. А., Измайлов Т. Р., Красильников А. В. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: обзор лит. // *Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2013. Т. 1. № 13. С. 11–17.
10. Неродо Г. А., Горошинская И. А., Иванова В. А., Сурикова Е. И., Качесова П. А., Шалашная Е. В., Неродо Е. А., Немашкалова Л. А. Исследование состояния перекисного окисления липидов у больных раком вувльвы // *Международ. журн. приклад. и фундамент. исслед.* 2014. Т. 3. № 8. С. 62–66.
11. Неродо Г. А., Франциянц Е. М., Кравцова О. Е., Никитина В. П., Вереникина Е. В. Изменение активности свободнорадикальных процессов в ткани пораженных опухолью и контралатеральных яичников у пациентов под влиянием неоадьювантной полихимиотерапии // *Кубан. науч.мед. вестн.* 2016. № 3. С. 96–102.
12. Корчагин Я. А., Долгих В. Т., Корпачева О. В. Нутритивная недостаточность как патогенетический фактор функционально-метаболических нарушений у детей, получающих стандартную химиотерапию после хирургического лечения медуллобластомы головного мозга // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2016. № 4. С. 45–50.
13. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиншина С. В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М. : МИА, 2006. 442 с.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Долгих Владимир Терентьевич** – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: prof\_dolgih@mail.ru.

**Корчагина Яна Александровна** – врач Омского областного клинического онкологического диспансера, аспирант кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: onkologiya85@mail.ru.

**Корпачева Ольга Валентиновна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: olgkor@mail.ru.

**Золотов Александр Николаевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: azolotov@mail.ru.

**Таран Наталья Ивановна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: aspirantura@omsk-osma.ru.

## ABOUT THE AUTHORS

**Vladimir T. Dolgikh** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: prof\_dolgih@mail.ru.

**Yana A. Korchagina** – Physician, Omsk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Postgraduate, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: onkologiya85@mail.ru.

**Olga V. Korpacheva** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: olgkor@mail.ru.

**Aleksandr N. Zolotov** – PhD (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: azolotov@mail.ru.

**Natalya I. Taran** – PhD (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: aspirantura@omsk-osma.ru.