

Динамика экскреции 6-сульфатоксимелатонина у больных раком молочной железы после различных видов неoadъювантной химиотерапии

Ю.С. Сидоренко, О.И. Кит, А.Э. Лисутин, О.М. Семилеткин
ФГУ РНИОИ Минздравсоцразвития РФ, Ростов-на-Дону

Контакты: Юрий Сергеевич Сидоренко rnioi@list.ru

Проведено изучение уровня метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМ) до и после проведения неoadъювантной системной полихимиотерапии и неoadъювантной химиотерапии на аутосредах. Установлено, что использование специфической терапии не сопровождалось нормализацией содержания 6-СОМ, что можно рассматривать как неблагоприятный эндогенный фактор.

Ключевые слова: рак молочной железы, 6-сульфатоксимелатонин, экскреция, неoadъювантная системная полихимиотерапия, неoadъювантная химиотерапия на аутосредах

Time course of changes in 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with breast cancer after various neoadjuvant chemotherapy options

Yu.S. Sidorenko, O.I. Kit, A.E. Lisutin, O.M. Semiletkin

Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Rostov-on-Don

The level of the metabolite 6-sulfatoxymelatonin (6-SOM) was studied on autotmedia before and after neoadjuvant systemic polychemotherapy and neoadjuvant chemotherapy. Specific therapy was not found to result in normalization of 6-SOM levels, which may be regarded as a poor endogenous factor.

Key words: breast cancer, 6-sulfatoxymelatonin, excretion, neoadjuvant systemic polychemotherapy, neoadjuvant chemotherapy on autotmedia

Введение

Одной из важных функций мелатонина является его способность влиять на состояние многих адаптационных и патологических процессов, что определяет большое значение нормальной продукции и содержания его в тканях в поддержании их физиологического статуса и общего гомеостаза организма [1]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о наличии у мелатонина антибластомогенных, антиканцерогенных и антимуtagenных свойств [2–4]. Еще одно важное свойство гормона, также имеющее непосредственное отношение к злокачественному росту, состоит в способности существенно подавлять интенсивность перекисного окисления липидов в тканях [5–7]. Помимо этого, у мелатонина выявлена способность ингибировать секрецию гормонов и факторов, усиливающих пролиферацию. Это приводит к замедлению скорости перехода от G₀- и G₁- стадий клеточного цикла к S-стадии, прохождение которых ускоряется под действием данных

гормонов [8]. О значимой роли мелатонина в развитии злокачественного процесса свидетельствуют и данные об индуцирующем его влиянии на апоптоз [9], способности изменять инвазивные и метастатические свойства опухолевых клеток, снижать их опухолегенность [10], нарушать метаболизм опухолевой ткани [11].

Цель исследования — изучение уровня метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМ) до и после проведения неoadъювантной системной полихимиотерапии (ПХТ) и неoadъювантной химиотерапии (ХТ) на аутосредах.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные о 200 пациентках в возрасте от 30 до 65 лет с первичным раком молочной железы — РМЖ (стадия IIВ–IIIA), проходивших лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте в период с 2006 по 2009 г. Больные были разделены в соответствии с проводимой неoadъювант-

ной лекарственной терапией: 1-я группа ($n = 70$) получала аутогемотерапию (АГХТ), 2-я ($n = 60$) — аутоплазмотерапию (АПХТ), 3-я ($n = 70$) — системную химиотерапию (СПХТ). В качестве контроля исследовали мочу 50 здоровых женщин, сопоставимых с пациентками по возрасту. Неoadъювантную АГХТ проводили следующим образом: смесь аутокрови с цитостатиками вводили больной внутривенно капельно. При осуществлении неoadъювантной АПХТ цитостатики по схеме в разовых дозах смешивали с аутоплазмой и вводили в соответствующие дни лечения. Расчет поверхности тела пациенток выполняли по номограмме [12]. Больные каждой группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от схемы лечения — CMFV (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, винбластин), проведенной в 4-недельном режиме, и CMAV (циклофосфан, метотрексат, доксорубин, винбластин), применявшейся в течение 2 нед.

В суточной моче флуориметрическим методом [13] была определена почечная экскреция 6-СОМ. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерного пакета программы Statistica 6.0, оценку достоверности проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты

В ходе исследования выявлено, что у пациенток 1-й группы (АГХТ) лечение вызывало снижение содержания 6-СОМ в моче: по сравнению с фоновым уровнем оно сократилось в среднем в 1,7, а по отношению к группе контроля — в 2,7 раза. В отличие от этого у больных 2-й группы (АПХТ) хотя и наблюдалось уменьшение средних показателей экскреции 6-СОМ, однако по отношению к фоновым значениям оно не было статистически достоверным. В 3-й группе (СПХТ) концентрация 6-СОМ после лече-

ния осталась на исходном уровне, также сниженном по сравнению с таковым в группе контроля (табл. 1).

Для решения вопроса о том, какие из компонентов лекарственной терапии — химиопрепараты или сама методика ее проведения — ответственны за снижение уровня 6-СОМ, был проведен углубленный сравнительный анализ результатов с учетом влияния различного набора ХТ-средств. При сопоставлении содержания 6-СОМ в соответствующих подгруппах (табл. 2) было отмечено, что во всех случаях, когда больные подвергались лечению по схеме CMAV на аутокрови, экскреция 6-СОМ снижалась в 1,7, на аутоплазме — в 1,6, при СПХТ — в 1,3 раза. При этом в 1-й группе выявленная динамика имела высокую степень достоверности ($p < 0,001$), тогда как во 2-й степени достоверности была менее выраженной ($p < 0,05$), а у больных 3-й группы зафиксирована только направленность к снижению, поскольку вследствие значительной индивидуальной вариабельности показателей отличия не являлись статистически достоверными, несмотря на их относительную выраженность.

В отличие от этого в подгруппах со схемой CMFV выведение 6-СОМ хотя и не изменялось достоверно по сравнению с исходным уровнем, однако его абсолютные значения в среднем несколько возросли (в 1,2–1,3 раза).

На основании полученных данных можно констатировать, что при всех примененных схемах лекарственной терапии содержание 6-СОМ было подвержено воздействию со стороны химиопрепаратов. При этом понижающее влияние на уровень 6-СОМ связано с действием доксорубина, поскольку комплекс химиопрепаратов, включающий вместо доксорубина 5-фторурацил, не вызывал статистически достоверного изменения его базального уровня.

Таблица 1. Динамика содержания 6-СОМ у больных РМЖ после неoadъювантной ХТ

| Группа | Уровень 6-СОМ, нмоль/сут | |
|----------|--------------------------|----------------|
| | до лечения | после ХТ |
| 1-я | 5,61 ± 0,56* | 3,28 ± 0,49*** |
| 2-я | 4,44 ± 0,59* | 3,39 ± 0,64* |
| 3-я | 5,33 ± 0,72* | 5,50 ± 0,56* |
| Контроль | 8,99 ± 0,63 | |

*Здесь и в табл. 2: достоверность изменений по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$),

**по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,001$).

Таблица 2. Влияние различных методик проведения ХТ на содержание 6-СОМ у больных РМЖ

| Группа и схема ХТ | Содержание 6-СОМ, нмоль/сут | |
|-------------------|-----------------------------|---------------|
| | до лечения | после ХТ |
| 1-я: | | |
| CMAV | 5,99 ± 0,78* | 3,99 ± 0,39** |
| CMFV | 3,01 ± 0,65* | 3,92 ± 0,96* |
| 2-я: | | |
| CMAV | 4,64 ± 0,79* | 2,84 ± 0,60** |
| CMFV | 4,02 ± 0,88* | 4,67 ± 1,57* |
| 3-я: | | |
| CMAV | 6,13 ± 1,02* | 5,48 ± 0,81* |
| CMFV | 4,20 ± 0,81* | 5,50 ± 0,51* |

Что касается механизма снижения экскреции 6-СОМ у больных после лечения, то в него могут быть вовлечены процессы как синтеза мелатонина, так и его метаболизма. С учетом того что действие, в частности, доксорубина сопряжено с образованием свободных радикалов и изменением в клеточных мембранах, т.е. с факторами, лежащими в основе многих наблюдаемых при проведении ХТ патобиохимических сдвигов, можно предположить развитие опосредованного ингибирующего эффекта на гормонообразующую активность эпифиза. Нельзя исключить и возможность подавления образования мелатонина в клетках APUD-системы, и хотя на долю синтезируемого ими мелатонина в крови приходится лишь 20 %, тем не менее и этот источник его поступления способен внести определенный вклад в уменьшение общего пула экскретируемого 6-СОМ. Наконец, вероятно и снижение интенсивности осуществляемого в печени метаболического превращения мелатонина в 6-СОМ.

Полученные результаты по содержанию 6-СОМ у больных РМЖ и его динамике под влиянием лечения были проанализированы в 2 аспектах. Первый из них связан со способностью мелатонина снижать риск возникновения опухоли и в физиологических концентрациях оказывать тормозящее действие на скорость их роста. И наоборот, угнетение функции эпифиза или эпифизэктомия способствуют генезу и росту опухолей и приводят к ускорению спонтанного и индуцированного канцерогенеза молочной железы. На основании этих фактов можно было предположить, что величина концентрации 6-СОМ у больных РМЖ до начала лечения, характеризующаяся широкой амплитудой колебаний (от 1,07 до 10,6 нмоль/сут), может иметь определенное значение для развития эффекта лекарственной терапии. Для выяснения данного вопроса результаты клинической эффективности ХТ были сопоставлены с величиной базальной экскреции 6-СОМ, для чего больные в каждой группе были разделены на подгруппы с полной (90–100 %) и частичной ($\geq 50\%$) регрессией опухоли, стабилизацией процесса и прогрессированием заболевания (табл. 3).

У пациенток 1-й группы (АГХТ) с частичной регрессией опухоли уровень 6-СОМ до начала лечения был в 1,5 раза ниже, чем у больных с полной регрессией. Аналогичное сочетание более выраженного противоопухолевого эффекта с более высоким фоновым содержанием 6-СОМ имело место и во 2-й группе. В подгруппах при СПХТ как с частичной регрессией опухоли, так и со стабилизацией процесса базальное выведение 6-СОМ было одинаковым и относительно высоким — $6,73 \pm 2,04$

Таблица 3. Эффективность лекарственной терапии и уровень экскреции 6-СОМ

| Эффект лечения в группах | Фоновое содержание 6-СОМ, нмоль/сут |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 1-я группа (n = 70): | |
| полная регрессия опухоли (n = 7) | 6,43 ± 0,81 |
| частичная регрессия опухоли (n = 63) | 4,31 ± 0,53 |
| 2-я группа (n = 60): | |
| частичная регрессия опухоли (n = 28) | 5,37 ± 0,80 |
| стабилизация процесса (n = 32) | 3,90 ± 0,3 |
| 3-я группа (n = 70): | |
| частичная регрессия опухоли (n = 19) | 6,73 ± 2,04 |
| стабилизация процесса (n = 47) | 6,82 ± 0,96 |
| прогрессирование заболевания (n = 4) | 3,18 ± 0,96 |

нмоль/сут и $6,82 \pm 0,96$ нмоль/сут соответственно.

Результаты проведенного сопоставления указывают на наличие четко прослеживаемой связи между сравниваемыми параметрами у больных, подвергшихся АГХТ и АПХТ, и отсутствие данной связи при СПХТ. Это позволяет рассматривать величину базальной экскреции 6-СОМ как значимый прогностический фактор эффективности использования неoadьювантной АГХТ и АПХТ.

Второй аспект связан с динамикой выведения 6-СОМ в зависимости от проводимого неoadьювантного лечения. В результате примененных видов лекарственного воздействия независимо от степени его эффективности уровень экскреции 6-СОМ оставался либо таким же сниженным по сравнению с таковым в группе контроля, как и до начала лечения (2-я и 3-я группы), либо уменьшался в еще большей степени (1-я группа).

Заключение

С учетом особенностей биологических свойств мелатонина, имеющих большое значение для противоопухолевой резистентности, тот факт, что специфическая терапия не сопровождается нормализацией уровня 6-СОМ, можно рассматривать как неблагоприятный эндогенный фактор, особенно если причиной этого является снижение активности эпифиза. Последнее обусловлено включением в схему лечения доксорубина. В связи с этим мы считаем целесообразным изучение динамики данного показателя в более отдаленные сроки наблюдения за больными для оценки длительности восстановительного периода и уточнения причин, способствующих снижению содержания 6-СОМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перцов С.С. Влияние мелатонина на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс при острой стрессорной нагрузке. Бюлл экспер биол мед 2006;139(3):263–6.
2. Мусатов С.А. Влияние мелатонина на химический мутагенез и канцерогенез. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 1998.
3. Анисимов В.Н., Батулин Д.А., Айламазин Э.К. Эпифиз, свет и рак молочной железы. *Вопр онкол* 2002;48(4–5):524–35.
4. Веснушкин Г.М., Плотникова Н.А., Семенченко А.В., Анисимов В.Н. Мелатонин угнетает канцерогенез легких, индуцируемый уретаном у мышей. *Вопр онкол* 2006;52(2):164–8.
5. Перцов С.С., Пирогов Г.В. Перекисное окисление в головном мозге и печени крыс при острой стрессорной нагрузке и введении мелатонина. Бюлл экспер биол мед 2004;138(1):19–22.
6. Попов С.С., Пашков А.Н., Семенихина А.В., Рахманов Т.И. Влияние мелатонина на глутатиновую систему в сыворотке крови в условиях экспериментального тиреотоксикоза. В кн.: Материалы научно-практической конференции. Ростов н/Д, 2006; с. 37–8.
7. Rezska K.J. Antioxidant properties of melatonin and related indoles. *Photochem Photobiol* 1996;63:107–8.
8. Чернышова М.П. Гормоны животных. СПб.: Глаголь, 1995; с. 114–5.
9. Qin L., Wang X., Dian Q. et al. Inhibitory effect of melatonin on the growth of H22 hepatocarcinoma cells by inducing apoptosis. *J Huazhong Univ Tehnol Med Sci* 2004;24(1):19–21.
10. Cos S., Fernandez R., Güezmes A., Sanchez-Barulo E. Influence of melatonin on invasive and metastatic properties for MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1998;58(19):4383–90.
11. Burke R.E., Gaffney E.V. Prolactin can stimulate general protein synthesis in human breast cancer cells (MCF-7) in long-term culture. *Life Sciences* 1997;23:901–6.
12. Гарин А.М., Хлебнов А.В., Табарари Д.З. Справочник по противоопухолевой лекарственной терапии. М., 1993.
13. Левин И.М., Кветной И.М., Громова Н.В. Повышение чувствительности специфичности флуориметрического определения мелатонина в моче. *Лабор дело* 1988;(4):54–7.